

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Klinikai megfigyelések az osteoporosis kezelésével és az arthritis psoriaticában szenvedő betegek törési rizikójával kapcsolatban

Dr. Halasi Andrea

Témavezető: Dr. Gaál János



DEBRECENI EGYETEM
PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS ALLERGOLÓGIAI DOKTORI ISKOLA
Debrecen, 2025

KLINIKAI MEGFIGYELÉSEK AZ OSTEOPOROSIS KEZELÉSÉVEL ÉS AZ ARTHRITIS PSORIATICÁBAN

SZENVEDŐ BETEGEK TÖRÉSI RIZIKÓJÁVAL KAPCSOLATBAN

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében

a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Halasi Andrea, okleveles általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskolája

keretében

Témavezető: Dr. Gaál János, MTA doktora

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Szántó Sándor, MTA doktora

Prof. Dr. Kovács Attila, MTA doktora

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal-Szalmás Péter, MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Szántó Sándor, MTA doktora

Prof. Dr. Kovács Attila, MTA doktora

Dr. Kardos Zsófia, PhD

Dr. Szabó Éva, PhD

Az értekezés védésének helyszíne és időpontja:

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet A épület

tanterme, 2025. 06. 17., 13:30

TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS: az osteoporosis jelentősége, témafelvetés	2
2. A SZOROS KONTROLL MINT ÚJ TERÁPIÁS STRATÉGIA AZ OSTEOPOROSIS KEZELÉSÉSBEN	4
2.1. Irodalmi áttekintés	4
2.1.1. Osteoporosis definíciója	4
2.1.2. Osteoporosis rizikófaktorai, törési rizikófaktorok	5
2.1.3. A terápiás fegyelem jelentősége	7
2.2. Célkitűzések	7
2.3. Betegek és módszerek	8
2.4. Eredmények	10
2.5. Megbeszélés	11
3. AZ ARTHRITIS PSORIATICA BETEGSÉGSPECIFIKUS JELLEGZETESSÉGEINEK ÖSSZEFÜGGÉSE AZ OSTEOPOROSISSAL, TÖRÉSEKKEL ÉS AZ ELESÉSEKKEL	12
3.1. Irodalmi áttekintés	12
3.1.1. Arthritis psoriatica definíciója, pathomechanizmusa, összefüggése a bőrtünetekkel	12
3.1.2. Tünetek és diagnosztika	14
3.1.3. Az arthritis psoriatica és az osteoporosis összefüggése	15
3.2. Célkitűzések	16
3.3. Betegek és módszerek	16
3.4. Eredmények	17
3.5. Megbeszélés	19
4. ÖSSZEFOGLALÁS, AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI JELENTŐSÉGE	20
5. ÚJ EREDMÉNYEK	21
6. TÁRGYSZAVAK	22
7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	22
8. FÜGGELÉK	22

1. BEVEZETÉS: az osteoporosis jelentősége, témafelvetés

Az osteoporosis (OP) egy olyan, a csontrendszer egészét érintő kórkép, amely világszerte megközelítőleg 200 millió embert érint, így egyike a legnagyobb népegészségügyi problémát okozó betegségeknek. A téma fontosságát jelzi, hogy 2019-es adatok szerint az 50 év feletti európai lakosság 5,6%-a érintett; ez nemekre bontva megközelítőleg 25,5 millió nőt és 6,5 millió férfit jelent.

A csontritkulás mint népbetegség óriási gazdasági terhet ró világszerte a társadalomra. Európában az OP okozta egészségügyi teher nagyobb, mint a malignus daganatok okozta (kivételez alól a tüdő tumorai), illetve hasonló mértékű, mint a rheumatoid arthritis, asthma bronchiale, vagy a hypertonia okozta szívbetegségek terhei (3). Financióisan tekintve 2013-ban az Európai Unióban a csontritkulás 37 milliárd eurós költséget jelentett, amelynek jelentős részét (66%) a törések okozták. Az OP erősen aluldiagnosztizált betegség: az igen gyakori csigolyatöréseknek becslések szerint csupán az egyharmada kerül felismerésre. Arra is vannak irodalmi adatok, hogy az OP-s törésen már átesett és magas törési rizikóval rendelkező betegek közel 80%-a nem részesül antiporotikus terápiában, sőt, még csak diagnosztizálásra sem kerül.

Ismert tény, hogy a világ népessége rapidan öregszik. A 2010-es népességi adatokat elemezve úgy becsülték, hogy 158 millió ember tartozott a magas törési rizikóval rendelkezők csoportjába. A demográfiai adatok változásait vizsgálva ennek a számnak a duplája várható 2040-ben.

A jellemzően az OP talaján kialakult törések a csípőtáji-, csigolya-, distalis alkar-, és proximalis felkartörések, amelyek közül a csípőtáji- és a csigolyatörések emelik jelentősen a mortalitást. A 2010-es évben 3,5 millió törés került feljegyzésre az Európai Unióban: ebből 610 ezer volt csípőtörés, 520 ezer csigolyatörés, 560 ezer alkartörés és 1,8 millió egyéb törés (pl.: medence, borda, sternum, fibula). Az összes törés kétharmadát a női populáció szenvedte el. Ez a 3,5 milliós törési szám 2025-re feltehetően 4,5 millióra fog emelkedni a demográfiai adatok várható változásai alapján.

A csípőtáji törés rendelkezik a legmagasabb morbiditási mutatókkal. A törést megelőzően önállóan élő betegek fele a törést követően folyamatos ellátásra fog szorulni. Évi 79 ezer csípőtörést regisztráltak 2010-ben Angliában, aminek a költsége 3,5 milliárd font volt, ami 2025-re valószínűleg 5,5 milliárdra fog növekedni. Világszerte a csípőtörések számában közel 25%-os emelkedést találtak 1990 és 2000 között. A törések száma mindkét nem esetén a 75-79 év közötti korcsoportban tetőzött, míg az egyéb törések száma az 50-59 év közöttiek esetében volt a legmagasabb, majd a korrallal valamelyest csökkent. Jelenlegi becslések szerint a csípőtáji törések incidenciája 2050-re férfiak esetén 310%-kal, nők esetén 240%-kal fog növekedni az 1990-ben tapasztalt incidenciához képest.

A betegek 5-10%-ánál az első csípőtörést újabb követi; az új törések 23%-a törés utáni első évben, 70%-a a törést követő 5 éven belül fog bekövetkezni. A csípőtörés egyértelmű összefüggést mutat a krónikus fájdalommal, csökkent mobilitással, és az önálló életvitel képességének folyamatos csökkenésével. A csípőtörés következményeiről riasztó szám adatok állnak rendelkezésünkre. A törést követő első évben a mortalitás eléri a 20-24%-ot, de az emelkedett halálozási kockázat 10 éven át is perzisztálhat. A mortalitási és morbiditási mutatók is kétszer olyan magasak férfiakban, mint nőkben. A betegek 40%-a a törést követően önállóan járásképtelen lesz, s ez a szám újabb egy év elteltével 60%-ra emelkedik. Önálló életvitelre képtelenné válik a törésen átesettek 33%-a az első évben. Az úgynevezett sentinel törések fontosságára utal, hogy a csípőtörést szenvedettek több, mint 55%-ának volt megelőző csigolyatörése.

A csigolyatörések adatait elemző EVOS vizsgálat szerint Európában az 50-79 év közötti korosztály törési prevalenciája 12% körül mozog, és a korrallal mindkét nemben nő. Nőknél 60 év alatt 3%, 70 év felett 19%; míg férfiak esetében 7,5% és 20%. Ezek a számok ugyanakkor alábecsültek lehetnek tekintettel arra, hogy sok csigolyatörés aszimptomatikus, úgynevezett morfometriás törés, így nem kerülnek diagnosztizálásra. A csigolyatörés gyakoriságát jól mutatja az a tanulmány, amely szerint minden 22 másodpercben történik egy vertebrális törés a világban.

Több vizsgálat is alátámasztotta, hogy a csigolyatörés növeli az egyéb törések kockázatát is. A vertebrális törésen átesett betegek megnövekedett eséllyel szenvednek el újabb törést. A következő törés relatív rizikója férfiak estén 6,5-szeres, nők esetén 2,5-szeres, és ezek többsége 2 éven belül bekövetkezik. Ezek a törések az életminőség romlásához is vezetnek. Különböző kérdőívekkel vizsgálva azt találták, hogy a csigolyatörések számának növekedésével az életminőség arányosan csökken. A csigolyatörés nagyban befolyásolja a halálozást is, mivel 8-szorosára emeli az életkornak megfelelő mortalitási rizikót (19). Az angliai GPRD (General Practice Research Database) alapján készült vizsgálat szerint a csigolyatörés 12 hónapos túlélése nőknél 86,5% volt, az 5 éves túlélés pedig 56,5%. Mind a csigolya-, mind a csípőtáji törések utáni mortalitást nagyban befolyásolja a különféle komorbiditások jelenléte és súlyossága.

A GLOW vizsgálat alátámasztotta, hogy a magasvérnyomás, a szívbetegség, az asthma bronchiale, a COPD, az arthritis, a stroke, a gyulladáscélzó bélbetegségek, a Parkinson-kór, a sclerosis multiplex, az 1-es típusú diabetes mellitus mind emelik a törési kockázatot. Egy húszezer felnőttet vizsgáló német tanulmány azt találta, hogy az osteoporosisos betegek 95%-ának volt valamilyen komorbiditása.

A csontdenzitást negatívan befolyásoló kórképek közül egyik a psoriasis, illetve a szorosan hozzá kapcsolódó arthritis psoriatica, melyek pontos összefüggése az osteoporosisal még nem teljesen felderített terület.

A fentebb részletezett adatokból egyértelműen látható mennyire fontos az osteoporosis időben történő felismerése, az adekvát terápia mihamarabbi indítása, hogy a súlyos következményekkel járó törések minél nagyobb hányadát megelőzhessük.

Ezzel összefüggésben a munkánk során két témakörben végeztünk vizsgálatokat:

1. A szoros kontroll mint új terápiás stratégia az osteoporosis kezelésében
2. Az arthritis psoriatica betegség-specifikus jellegzetességeinek összefüggése az osteoporosisal, törésekkel és az elesésekkel

2. A SZOROS KONTROLL MINT ÚJ TERÁPIÁS STRATÉGIA AZ OSTEOPOROSIS KEZELÉSÉSBEN

2.1. Irodalmi áttekintés

2.1.1. Osteoporosis definíciója

Az osteoporosis a leggyakoribb metabolikus csontbetegség. Olyan progresszív, szisztémás kórkép, amely a csont mikroarchitektúrájának károsodását, az ásványianyag-tartalom csökkenését, így a csont törékenysége és a törési rizikó növekedését okozza. A WHO definíciója szerint akkor beszélhetünk osteoporosisról, ha a csontsűrűség (BMD) érték legalább 2,5 standard deviációval (SD) a fiatal női populáció átlaga alatt van, vagyis a T-score értéke egyenlő, vagy alacsonyabb, mint -2,5.

A csonttrikulálás multifaktoriális kórkép, amelynek kialakulásában résztvesznek genetikai, környezeti és életmódbeli faktorok egyaránt. Alapjának a csontremodelling egyensúlyának a reszorpció irányába való eltolódását tekinthetjük. A csont átépülése (remodelling) egészen halálunkig zajlik, funkciója a keletkező mikrofrakturák kijavítása, a csontváz integritásának megőrzése és az ásványianyag homeosztázis fenntartása.

Ha ebben a szigorúan és összetetten szabályzott remodelling folyamatban megbomlik az egyensúly, és a reszorpció válik dominánssá, úgy csontvesztés, és végül osteoporosis alakul ki. Az osteoporosis lehet primer vagy szekunder, ha valamilyen más betegséghez társul. Számos olyan kórképről van tudomásunk, amelyek szisztémás csontvesztéssel, szekunder osteoporosisal járhatnak. A csonttrikulálásban szenvedő nők 30%-ának és a férfiak 60%-ának van szekunder osteoporosisa. A primer, involutív osteoporosis két formáját ismerjük, amelyek kialakulásában jelentősen eltérő pathogenetikai tényezők játszanak szerepet. A primer osteoporosis két fő formája a postmenopausális és a szenilis osteoporosis, de ide tartozik a juvenilis és az idiopathiás férfi osteoporosis is.

A postmenopausában kialakuló csonttrikulálás alapja az ösztrogén szint csökkenése, ennek révén az ösztrogén csontprotektív szerepének elvesztése. A postmenopausális osteoporosis esetén főleg a trabeculáris csont érintett, aminek magasabb a turnover, így elsősorban a főleg trabeculáris állományt tartalmazó csontok, az alkar és a csigolyák törési rizikója nő meg.

A csontvesztés üteme nem egyenletes, a csökkenő ösztrogén szint rapidan csökkenő csonttömeget eredményez. Ez a csontvesztés a menopausa előtti egy évben már elkezdődik, majd a menopausa után még átlagosan 3-5 évig tart. A menopausát követő időszakban a BMD csökkenés mértéke akár az évi 10%-ot is elérheti, majd ezt követően a csontvesztés üteme lassul, s végül eléri a szenilis osteoporosisban tapasztalható mértéket.

A szenilis OP a 75 év feletti nők és férfiak betegsége. Kialakulásában több mechanizmus vesz részt. A korral növekvő oxidatív stressz antagonizálja a Wnt szignál út vonalat, ezáltal gátolja a csontformációt; az IGF-1 (Insulin-like growth factor 1) szint csökkenése gátolja az osteoblast funkciókat. Tovább fokozza a csontvesztést az alacsony ösztrogén szint (mindkét nemben); a krónikus D-vitamin hiány, ami szekunder hyperparathyreosishoz és ezzel együtt fokozott reszorpciós aktivitáshoz vezet. A trabeculáris és a corticális csontállomány egyaránt érintett és megnő a csípőtáji törések gyakorisága is.

A szekunder OP kialakulását számos kórkép és állapot okozhatja. Köztük számos gyógyszer (szteroid, antiepileptikum), endokrin betegségek (hyperparathyreosis, thyreotoxicosis, diabetes mellitus, Cushing-szindróma), gastrointestinális betegségek (malabsorptio, gyulladós bélbetegségek), hematológiai kórképek (leukaemia, myeloma multiplex), neurológiai eltérések (Parkinson-kór, sclerosis multiplex, epilepszia), autoimmun betegségek (rheumatoid arthritis, spondylitis ankylopoetica, szisztémás lupus erythematosus), és sok egyéb más faktor is (AIDS, végstádiumú veseelégtelenség, COPD, stb.) közrejátszhat.

A leggyakoribb a glükokortikoid indukálta osteoporosis, melyben a fiziológias koncentrációt meghaladó glükokortikoid szint gátolja az osteoblast differenciálódást és funkciót, ugyanakkor a RANKL és RANK expresszió növelésén át serkentően hat az osteoclastokra. A glükokortikoidok emellett csökkentik a kalcium reabszorpciót a bélből, növelik a vese kalcium kiválasztását, és negatívan befolyásolják az ösztrogén termelését. Mindezekon túlmenően a glükokortikoid kezelés funkcionális D₃-vitamin hiányt is okoz a D vitamin-receptor expresszió csökkentésével. Az orálisan szedett glükokortikoidok gyors csontvesztést indukálnak, és a törési rizikót (elsősorban a vertebrális törésekre nézve) dóziszfüggően 3-6 hónapon belül megemelik. Tekintettel arra, hogy becslések szerint a populáció 1-2%-a tartósan szed szteroidot, kiemelten fontos mellé csontprotektív terápia elkezdése is, amilyen hamar csak lehetséges. A törési kockázat gyors emelkedése egy idő után lelassul, a glükokortikoid terápia abbahagyása után pedig csökkenni kezd. Több vizsgálat is bebizonyította, hogy a szteroidot szedő betegek esetén a törések magasabb BMD értéknel következnek be, mint a szteroidot nem szedő betegek esetében. Ennek hátterében a csontminőség romlása és a megnövekedett elesési rizikó feltételezhető. Az emelkedett elesési rizikó összefügg a glükokortikoidok okozta sarcopeniával, az immobilitással és az elesést elhárító mechanizmusok csökkent hatékonyságával is.

A pajzsmirigy hormon tartósan magas szintje, a thyreotoxicosis szintén szekunder OP-t okoz, mivel egyszerre jár megnövekedett csontformációval és megnövekedett csontbontással. Ugyanakkor gyorsítja a turnover-t, ezáltal csökken a remodelling ciklusok ideje, a coupling felbomlik, túlsúlyba kerül a reszorpciós aktivitás, mely akár évi 10%-os csontvesztéshez is vezethet.

Gyakoriságuk miatt fontos kiemelni még a gyulladással járó autoimmun kórképek csonttritkulást előidéző mivoltát, ezekkel részletesebben a későbbiekben foglalkozunk.

2.1.2. Osteoporosis rizikófaktorai, törési rizikófaktorok

Az osteoporosis kialakulására számos betegség és állapot hajlamosít. Ide tartozik a női nem, az idős kor, a fehér rassz, az alacsony BMI (body mass index), a családban előforduló osteoporosis, az alacsony kalcium bevitel, a korai menopausa, a kifejezett alkoholfogyasztás (több, mint 3 egység/nap), a dohányzás, az immobilitás. Bizonyos betegségek szintén elősegíthetik az osteoporosis kialakulását. Ilyenek a hypogonadismus, hypercorticismus, hyper- és hypothyreosis, renális hypercalciuria, veseelégtelenség, malabszorpció, diabetes mellitus, daganatok (myeloma multiplex), immunbetegségek (pl.: RA, SPA, DM/PM), de bizonyos gyógyszerek szedése (szteroid, antikoaguláns, antiösztrogén/antiandrogén, glitazon, protonpumpa-gátló) szintén vezethet osteoporosishoz.

Az osteoporosis rizikótényezői részben átfednek a törés rizikótényezőivel, a közös faktorok közé az előrehaladott életkor és az immobilitás tartoznak. Ezekon kívül törésre hajlamosít a megelőző törés, családi

anamnézisben szereplő csípőtáji törés, az alacsony BMD, a magas reszorpciós marker szint, a gyakori elesések, az egyensúlyzavar, a látászavar, elesésre hajlamosító környezet, a dementia, bizonyos gyógyszerek szedése (szedatívumok, antidepresszánsok, neuroleptikumok, orthostasiszt okozó szerek), valamint a hosszú combnyak.

A törési rizikó számszerűsített becslésének jelentősége

Az elmúlt évtizedben egyre nyilvánvalóbbá vált, hogy a kis energiájú törések bekövetkeztéért egyéb, BMD-n kívüli tényezők is felelősek. A törések közel fele nem osteoporosisos betegen következik be. Ez a felismerés vezetett a klinikai kockázatbecslés kifejlesztéséhez, ami lehetővé teszi a kezelésre szoruló betegek pontosabb kiválasztását.

A törési rizikó becslésére számos eszköz használatos, de a leginkább elterjedt a FRAX (Fracture Assessment Tool), amelyet internetes elérhetősége is népszerűvé tett (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>). A FRAX 2008-ban bevezetett alapváltozata tizenegy klinikai rizikófaktor figyelembevételével, a femurnyakon mért BMD ismeretében vagy anélkül határozza meg a major osteoporotikus törések (csípő, csigolya, alkar, felkar) 10 éves kumulatív rizikóját országspecifikus módon (1). Alapvető elv, hogy a kis erőbehatásra bekövetkezett törést elszenvedett beteg magas rizikójúnak tekintendő, ezért ez esetben gyógyszeres terápia további mérlegelés nélkül elindítandó. A törést még el nem szenvedett betegek közül a gyógyszeres terápiát igénylő betegek kiválasztása a FRAX alkalmazásával kell, hogy történjen. A törési kockázatot a következő tényezők segítségével számítja ki: kor, nem, megelőző porotikus törés, BMI, szülői csípőtörés, szteroid szedés, femurnyakon vagy csípőn mért BMD, dohányzás, RA, szekunder osteoporosis, több mint 3 egység/nap alkoholfogyasztás.

Specifikus antiporotikus kezelést alapvetően azok a betegek igényelnek, akiknek a kalkulált törési rizikója az úgynevezett intervenciós küszöb fölé esik. Hazánkban fix intervenciós küszöböt alkalmaznak, amit költséghatékonysági okokból kifolyólag a csípőtáji törési rizikó esetén 3%-nál, az egyéb major törések (csigolya, csukló, felkar) esetén 20%-nál húztak meg.

A FRAX nagy előnye, hogy csontdensitás mérés nélkül is használható, ez különösen olyan országokban hasznos, ahol csak korlátozottan, vagy egyáltalán nem áll rendelkezésre DEXA vizsgálat. Azt is tudnunk kell, hogy a FRAX eredeti verziója számos olyan faktort nem vesz figyelembe, amelyek szintén befolyásolhatják a törési rizikót. Például az első felismert sentinel törést követően a következő törés rizikója kb. 2 évig kiemelkedően magas („imminens rizikó”), majd az idő előrehaladtával fokozatosan csökken. Ennek megfelelően ma már több ilyen tényezőre is kifejlesztettek korrekciós lehetőséget.

Általános megállapítás, hogy a törésen még át nem esett 65 év feletti nők és 75 év feletti férfiak esetén rutinszerűen kellene törési rizikóbecslést végezni, kivéve ahol az antiporotikus terápia nem jön szóba, mert a várható élettartam olyan rövid, hogy nem lenne költséghatékony a terápia, vagy ha olyan komorbiditások állnak fenn, melyek kizárják a gyógyszeres terápiát.

2.1.3. A terápiás fegyelem jelentősége

Az osteoporosis kezelésében egyre több hatékony szerrel rendelkezünk, de a terápia hatékonyságát az is alapvetően befolyásolja, hogy a betegek tartósan az előírásnak megfelelően alkalmazzák-e a gyógyszert. Az osteoporosisos betegek terápiás fegyelme (adherenciája) a legalacsonyabbak közé tartozik, mivel összességében a betegek fele szedi előírás szerint az antiporotikumokat, és 47% hagyja abba a terápiát 6 hónapon belül. Az adherencia csökkenése a kezelés hatástalanságához vezet, növeli az egészségügyi kiadásokat, a morbiditást és a mortalitást is.

Az adherenciát két tényező befolyásolja. Az egyik a compliance, amelyet azzal jellemeznek, hogy megadott idő alatt az előírt dózis mekkora százalékát veszi be a beteg. Ennek leggyakoribb jellemzőjeként az MPR-t (Medication Possession Ratio) használják, ami megmutatja, hogy a beteg a kiírt gyógyszerek mekkora hányadát váltotta ki. A másik a perzisztencia, ami azt jelzi, hogy a beteg milyen hosszú ideig szedi a gyógyszert folyamatosan (a compliance-től függetlenül). Ezek a tényezők együttesen és külön-külön is jelentősen befolyásolják az antiporotikus kezelések hatékonyságát.

Az osteoporosisos betegek a vényre felírt biszfoszfonátok 20%-át ki sem váltják, és a betegek több mint 50%-a nem követi hosszútávon a terápiás utasításokat. Egy közel 60 ezres betegszámú vizsgálat azt találta, hogy kevesebb, mint 25%-uknak volt megfelelő a compliance-e 1 évvel az antiporotikum felírása után.

Egy Angliában végzett nagy esetszámú tanulmány során a perzisztencia az időben előrehaladva folyamatosan csökkent: ebben a vizsgálatban a terápia kezdete után 6 hónappal 56% volt, míg 24 hónap után 31%, 5 év után pedig csupán 13%. A perzisztenciát az alkalmazott antiporotikumokra vetítve is vizsgálták: 24 hónap után a denosumabot kapó betegek 50%-a, a per os biszfoszfonátot szedő betegek 19%-a, a parenterális biszfoszfonátot alkalmazó betegek 15%-a folytatta a terápiát. Összesítve úgy találták, hogy a perzisztencia a teriparatid esetén volt a legalacsonyabb, és a denosumab esetén a legkedvezőbb.

A compliance szignifikánsan befolyásolja a BMD-t és a törési gyakoriságot is. Eastell és munkatársai a bevett biszfoszfonát dózisok száma és az L gerinc BMD változások között szignifikáns összefüggést mutattak ki egy év követési idő alatt. Brit regiszter adatok szerint a megfelelő compliance-ű betegeknek 16%-kal volt alacsonyabb a törési rizikójuk egy biszfoszfonátokat vizsgáló tanulmányban. Egy kifejezetten nagy, antiporotikus terápiát kezdő beteganyagban (685 505 betegen) végzett retrospektív vizsgálat adatai szerint a nonadherens betegeknek 7 éves követési idő alatt 20%-kal nagyobb esélyük volt bármilyen törést elszenvedni, és orvosi költségeik is 13%-kal magasabbak voltak, mint az adherens betegeké.

2.2. Célkitűzések

Vizsgálatunk során az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

1. A szoros kontroll alatt álló (3 havonta szakrendelésen megjelenő, BTM szint követése alapján kezelt) betegek és a kontroll kezelési csoport (rutinszerűen, csontmarker szint monitorozás nélkül, évente kontrollált betegek) között van-e különbség a kezelés hatékonysága tekintetében?

2. A követési idő alatt a szakorvos által elrendelt gyógyszerelváltások során milyen gyakran volt azonos hatásmechanizmusú szerek közti váltás, és milyen gyakran más hatásmechanizmusú szerre való váltás?
3. A szoros kontroll elvének alkalmazása befolyásolta-e a betegek terápiás fegyelmét?

2.3. Betegek és módszerek

Saját kezdeményezésű tudományos célú követéses vizsgálatunkat a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Reumatológiai és Immunológiai Klinika Kenézy Gyula Campus reumatológiai szakrendelésén gondozott 224 beteg részvételével végeztük.

Azokat a betegeket választottuk be a vizsgálatba, akik primer osteoporosisal újonnan kerültek gondozásba, életkoruk 40-95 év közti, valamint aláírták a beleegyező nyilatkozatot.

Nem vehettek részt a vizsgálatban azok a betegek, akiknek malignus daganat szerepelt a kórelőzményében, vagy más, a csontdenzitást befolyásoló betegségük volt (rheumatoid arthritis, hyperthyreosis, hypothyreosis, veseelégtelenség, malabsorptios szindróma, primer hyperparathyreosis, alkoholizmus); illetve egyéb, csontmetabolizmust befolyásoló gyógyszeres terápiában részesültek hosszú távon (szteroidok, tiazidok, protonpumpagátlók, pajzsmirigyhormonok, antikoagulánsok, antiepileptikumok, glitazonok).

A vizsgálati kritériumoknak megfelelő betegek esetében részletes anamnézis felvételt végeztünk, mely során rögzítésre került az életkor, a nem, a BMI, a fontosabb komorbiditások, mint az ischaemiás szívbetegség, hypertonia, diabetes mellitus, hypercholesterinaemia stb.; illetve feljegyeztük az anamnesztikus osteoporotikus törések számát. Az adatfelvételt fizikális vizsgálat követte. Végül laborvizsgálat történt, különös tekintettel a csontmetabolizmus paramétereire: kalcium, alkalikus-foszfátáz, osteokalcin (OC), CTX-I, TSH és parathormon. Az OC, CTX-I és PTH szintek mérése reggeli, éhgyomorra vett vérmintából történtek, és elektro- kemilumineszcenciás immunkémiai vizsgálati eljárás (ECLIA) segítségével határozták meg őket. Az inter-assay variációs koefficiens a PTH esetén <7% (normál érték 0,127 pmol/L-530 pmol/L), az OC esetén <4% (normál tartomány 0,5 µg/L-300 µg/L), a CTX esetén <7% (normál érték 0,010 µg/L-6 µg/L) volt. Az így kapott BTM szinteket akkor tekintettük normálnak, ha beleestek a kornak és nemnek megfelelő normál tartományba.

Végül minden gondozásba vett betegnél elvégzésre került az AP irányú DEXA vizsgálat a bal femurnyakon és a lumbális gerinc L. I.-L.IV. szakaszán. Alapterápiaként legalább 1000 NE D₃-vitamint és 800 mg kalciumot kapott minden beteg, a specifikus antiporotikus terápiáról pedig a kezelőorvos önállóan döntött a vizsgálat idején érvényes szakmai irányelvek alapján.

A vizsgálat résztvevőit random módon osztottuk az alábbi két csoportba:

Szoros kontroll csoport

A csoport betegei 3 havonta találkoztak kezelőorvosukkal a szakrendelésen. Minden alkalommal ellenőrizték a BTM szinteket, kikérdezték őket a gyógyszereszedési szokásaikról, és emlékeztették őket a terápia pontos követésének fontosságára.

A második alkalomtól kezdődően a kezelőorvos a laboreredmények alapján az alábbi lehetőségekkel élhetett:

- 1) Ha a PTH és a CTX-1 értékek a normál tartományba estek vagy csökkentek a kezdeti szinthez képest, akkor a terápia változtatása nélkül előjegyezhető a beteget a következő kontrollra 3 hónap múlva
- 2) Amennyiben a marker szintek bármelyike emelkedést mutatott a kezdeti értékekhez képest, úgy a kezelőorvos:
 - a) újra emlékeztethette a beteget a terápiás utasítások pontos betartására
 - b) a D₃-vitamin, illetve kalcium dózisát megemelhette
 - c) más formájú kalcium bevitelt javasolhatott
 - d) a per os antiporotikumot intravénás bevitelűre változtathatta a hatóanyag megváltoztatása nélkül
 - e) más antiporotikumra válthatott azonos vagy eltérő hatástani csoportból

Rutin kezelési csoport

Az ebbe a csoportba került betegek évente jelentek meg a szakrendelésünkön és ennek megfelelően az első megjelenésükkor elindított kalcium, D₃-vitamin és specifikus antiporotikus terápiát folytatták az átlagosan egy év követési idő alatt.

A követési idő után mindkét csoport betegei újra DEXA vizsgálaton estek át, kezelőorvosuk kikérdezte őket a követési idő alatt bekövetkező törésekről, és a gyógyszeresedés pontosságáról, az esetleges kihagyások mennyiségéről és idejéről. A betegek compliance-ét akkor értékeltük megfelelőnek, ha az előírt gyógyszer mennyiségének legalább 80%-át beszedték.

Statisztikai értékelés

Az összegyűjtött adatokat IBM SPSS Statistics 22.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) programmal statisztikailag elemeztük. Az elemzés során null-hipotézisünk az volt, hogy a szoros kontroll szerint kezelt betegeknél a követési idő alatt nagyobb BMD növekedés és kevesebb törés következik be, illetve magasabb lesz a compliance, mint a rutinszerűen kezelt betegek körében.

A szakrendelésen való megjelenés gyakorisága alapján (3 hónap és 12 hónap) osztottuk két csoportra a betegeket. A vizsgálat kezdetekor és végén elvégzett DEXA vizsgálatok eredményei alapján kiszámításra került a BMD abszolút változása (BMD₂-BMD₁), és relatív változása (BMD₂/BMD₁) is.

Az adatok normalitását Shapiro-Wilk teszttel vizsgáltuk. Azoknak a csoportoknak az adatait, amik nem követték a normál eloszlást, Mann-Whitney teszttel hasonlítottuk össze. Mivel a két csoportban különbözött a betegek életkora és a követési idő is, így általános lineáris modellel vizsgáltuk az életkor, a DEXA vizsgálatok közt eltelt idő és a szakrendelésen való megjelenés gyakoriságának hatását a BMD változására. Miután úgy találtuk, hogy a DEXA vizsgálatok közt eltelt idő szignifikánsan befolyásolta az elemzés eredményeit, így kizárásra kerültek azok a betegek, akiknek több, mint 24 hónap telt el a két DEXA vizsgálatuk közt. Ez után már nem volt szignifikánsan különböző a követési idő a két csoportban.

Az esetleges terápiás inhomogenitás kiszűrése miatt az adatok analízisét megismételtük a raloxifennel kezelt betegek kivonása után is, ekkor minden beteg egységesen biszfoszfonát terápiát kapott. Az ismételt analízis eredményei nem tértek el az elsőtől.

Eredményeinket akkor tekintettük szignifikánsnak, ha az adott változások statisztikai valószínűsége nem lépte túl a 0,05-öt.

2.4. Eredmények

Összesen 224 beteg vett részt a vizsgálatban. Ebből a szoros kontroll csoportba 111 beteg került (103 nő és 8 férfi), akiknek az átlag életkoruk 71,18 év volt, míg az átlag BMI-jük 30,11 kg/m². Az első szakrendelésen való megjelenéskor többségében biszfoszfonát terápia indult: alendronát 76 esetben, rizedronát 17 esetben, ibandronát 10 esetben (ebből 8 per os, és 2 parenterális alkalmazással), illetve 8 esetben raloxifen. Az átlagos követési idő ebben a csoportban 14 hónap volt. Ez idő alatt 18-szor került sor terápiaváltásra, amiből 8 alkalommal történt váltás más hatástani csoportba tartozó antiporotikumra, 10 alkalommal azonos hatóanyagok közt, és két beteg esetében kétszer történt terápia módosítás. Összesen 79 betegnek szerepelt az anamnézisében porotikus törés, a követési idő alatt pedig 2 vertebrális és 1 perifériás (proximalis humerus) törés következett be. A DEXA eredmények medián értékei a követési idő elején lumbalis gerincen 0,842 g/cm², femurnyakon 0,745 g/cm² voltak; a követési idő végén pedig 0,881 g/cm² a lumbális gerincen és 0,749 g/cm² a femurnyakon. A megfelelő compliance-ű betegek aránya 82% volt antiporotikum, 78,4% kalcium és 85,5% D3-vitamin esetében.

A rutin kezelési csoportban 11 férfi és 102 nő, összesen tehát 113 beteg adatait vizsgáltuk. Az átlagos életkor 74,42 év, az átlag BMI 29,53 kg/m² volt. A terápia az alábbiak szerint indult: 89-en kaptak alendronátot, 21-en rizedronátot és 3-an zoledronátot. A terápiában változás nem történt a vizsgálat alatt, melynek átlagos követési ideje 14,59 hónap volt. Törés 68 beteg esetében szerepelt az anamnézisében, és 2 vertebrális, illetve 2 perifériás törést rögzítettünk újonnan. A DEXA eredmények medián értékei a követési idő elején lumbalis gerincen 0,903 g/cm², femurnyakon 0,742 g/cm² voltak; a követési idő végén pedig 0,915 g/cm² a lumbális gerincen és 0,72 g/cm² a femurnyakon. Megfelelő compliance-t a betegek 67,2%-ában találtunk antiporotikum, 61%-ában kalcium és 65,5%-ában D3-vitamin tekintetében.

A vizsgálat ideje alatt bekövetkezett törésekről alacsony számuk miatt statisztikai elemzést nem tudtunk végezni.

Csontdenzitás változások

A BMD nyereséget és veszteséget tapasztalt betegek száma hasonló volt a két csoportban. A két kezelési csoport eredményeinek különbsége Mann-Whitney próbával nem volt szignifikáns sem a relatív, sem az abszolút különbséget illetően.

A bal femurnyakon mért BMD változások elemzése során azt találtuk, hogy a BMD növekedést elért betegek nagyobb számban fordultak elő a szoros kontroll csoportban, mint a rutin kezelési csoportban. A két csoport adatait Mann-Whitney próbával összehasonlítva, a különbség szignifikáns volt és ez a

szignifikancia évenyesült akkor is, ha a BMD abszolút változását-, és akkor is, ha annak relatív változását vizsgáltuk.

Tekintve, hogy a szoros kontroll csoportban tartozók között volt 8 ralaxifent szedő is, ez pedig a terápia inhomogenitását fokozza, és az eredményt befolyásolhatja, ezért megismételtük az adatok elemzését raloxifent kapó betegek adatai nélkül is. Ekkor is hasonló eredményeket kaptunk, a kisebb betegszám ellenére még markánsabb volt a különbség a két csoport eredményei közt. A femurnyak BMD abszolút változásában mért különbségnél $p=0,025$, relatív változásában mért különbségnél pedig $p=0,023$ értékeket kaptunk Mann-Whitney próbával.

Compliance

A szoros kontroll csoportban a betegek nagyobb százaléka szedte előírásnak megfelelően, legalább 80%-os compliance-el a terápiát mind az antiporotikum, mind a D_3 -vitamin és a kalcium tekintetében. Az antiporotikumot a betegek 67,2%-a szedte megfelelően a rutin csoportban, míg a szoros kontroll csoportban 82%-uk. A D_3 -vitamin és a kalcium esetében a compliant betegek aránya 65,5% és 61% volt a rutinszerűen kezelt betegek körében, míg a szoros kontroll csoportban 85,5% és 78,4% volt.

2.5. Megbeszélés

Az utóbbi évtizedekben az osteoporosis terápiás fegyvertára egyre bővül, újabb és újabb lehetőségeink és egyre hatékonyabb gyógyszereink vannak a törési rizikó csökkentésére. A nagy multicentrikus vizsgálatok adatai szerint a jelenleg forgalomban lévő készítmények mindegyike hatásos az osteoporosis kezelésére megfelelő kalcium és D_3 -vitamin pótlás mellett. Ugyanakkor a real-life vizsgálatok adatai nem túlságosan kedvezőek, miután az antiporotikus gyógyszerek csak akkor képesek kifejteni a hatásukat, ha a betegek terápiás fegyelme megfelelő. A való életben az osteoporosisos betegeknek mind a perzisztenciája, mind az adherenciája távol van az optimális mértéktől. A leggyengébb láncszemnek a betegek perzisztenciája tűnik.

Egy hazai tanulmányban 296 300 beteg adatait dolgozták fel és arra jutottak, hogy az egy éves perzisztencia aránya a denosumabot kapók körében 81%, a napi ibandronátot kapók között 21%, a heti ibandronátot kapók között 34%, a havi ibandronátot kapók között pedig 27% volt. Ennél magasabb (57%) volt a perzisztencia a negyedévente adható intravénás forma esetében. Ugyanez a vizsgálat azt is kimutatta, hogy amennyiben a betegek compliance legalább 80%-os, az 23%-kal alacsonyabb törési rizikóval jár, míg a törések miatti kórházi felvételek 28%-kal, a mortalitás pedig 43%-kal csökken. Ennek megfelelően a betegek terápiás fegyelmének fontosságát nem lehet eléggé hangsúlyozni. Ennek céljából számos próbálkozás történt már, beleértve a betegek edukációját, az adagolási intervallumok csökkentését és a gyógyszerek parenterális adagolását is. Mindezek kisebb-nagyobb mértékben tudták javítani az adherenciát és/vagy a compliance-et.

Ugyanakkor a kezelőorvos személyisége, az „orvos-gyógyszer” hatása egy olyan faktor, amely legalább ekkora fontossággal bírhat. Számos szakmai szervezet javasolja a gyulladáscsökkentő izületi betegségek kezelési stratégiájának kialakításakor a szoros kontroll elvének figyelembe vételét, ahogyan az az EULAR

rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica kezelésének irányelveiben is szerepel. Jelentős számú vizsgálat igazolta a BTM-ek csökkenésének pozitív prediktív értékét az antireszorptív terápia hatékonyságára nézve, és vannak bizonyítékok arra nézve is, hogy a periodikus BTM ellenőrzések javíthatják a terápiás compliance-t (87, 88). Amerikai adatok szerint a BTM szint rendszeres monitorozása azzal is jár, hogy a csontforgalmi markerek szintjének változása gyakrabban indukál terápiaváltást és csökkenti a betegek törési rizikóját.

Érdeemes annak is tudatában lenni, hogy csontforgalmi markerek nem alkalmasak az osteoporosis diagnózisának felállítására, de emelkedett szintjük gyorsult csontvesztést jelenthet. Egyes tanulmányok szerint a magasabb csontforgalmi marker szintek emelkedett törési rizikóval járnak BMD-től függetlenül. Több szerző szerint a menopausa környékén lévő nők BTM monitorozása alkalmas lehet a gyors csontvesztők azonosítására, akiknél az elkövetkező években nagy eséllyel alakul ki osteoporosis.

A reszorpciós markerek mindemellett jelzik a biszfoszfonátra adott terápiás választ is, hiszen ezek szintje az orális biszfoszfonát terápia első 6 hónapjában 25-30%-kal csökken. A biszfoszfonát kezelés átmeneti szüneteltetése (drug holiday) alatti BTM monitorozás hasznos lehet annak meghatározásában, hogy mikor ajánlott folytatni a biszfoszfonát kezelést, de erről még nem készültek nagy esetszámú klinikai tanulmányok. Jelenleg több guideline is a szérumban lévő CTX-I és a szérumban lévő PINP szinteket ajánlja az antiporotikus terápia monitorozására. Ezek használhatóak az alacsony beteg adherencia felderítésére is.

Eredményeink alapján elmondható, hogy bár az egészségügyi rendszer túlterheltsége miatt a legelterjedtebb gyakorlat az, hogy a betegek csupán évente jelennek meg szakrendelésen, és a köztes időben a szakorvosi javaslat alapján a háziorvos végzi a gondozást, ennek ellenére megfontolandó a szoros kontroll elve alapján történő ellátás, mivel így nagyobb BMD nyereség és magasabb terápiás fegyelem érhető el.

Jelen tanulmányunk eredményeinek értékeléséhez figyelembe kell venni a lehetséges korlátokat. A BMD nyereség különbsége a két csoportban csak kissé haladta meg a szignifikancia határát. A betegszám nem mondható nagyknak, és a két csoportban szignifikánsan különböztek a használt antiporotikumok. Mindezek ellenére, mivel ez egy megfigyeléses vizsgálat volt, ezért eredményeink jobban tükrözik a real-life adatokat, mint a kettős vak, placebo kontrollált kutatások.

3. AZ ARTHRITIS PSORIATICA BETEGSÉGSPECIFIKUS JELLEGZETESSÉGEINEK ÖSSZEFÜGGÉSE AZ OSTEOPOROSSAL, TÖRÉSEKKEL ÉS AZ ELESÉSEKKEL

3.1. Irodalmi áttekintés

3.1.1. Arthritis psoriatica definíciója, pathomechanizmusa, összefüggése a bőrtünetekkel

A psoriasis (pikkelysömör) az egyik leggyakoribb bőrgyógyászati immunmediált kórkép, amely kialakulásában a veleszületett és a szerzett immunrendszer kóros működése egyaránt szerepet játszik. Prevalenciája Európában a teljes népességre vetítve 0,73%-2,90%. Nemek közötti különbség nem mutatható ki, a tünetek bármely életkorban kialakulhatnak, de a leggyakoribb a 18-39 éves és az 50-69 éves kor közötti kezdet. Ennek és bizonyos klinikai különbségeknek megfelelően Henseler és Christophers

javaslata alapján két alcsoportba osztják a kórképet: a korai megjelenési formára (I. típus) 40 év alatti betegség kezdettel, és a késői megjelenési formára (II. típus) 40 év feletti betegség kezdettel. A betegek nagyobb része az I. típusba tartozik. Erre a típusra jellemző a családi halmozódás és a HLA-Cw6 antigénnel való asszociáció, a II. típusú betegségben ezek nem mutathatók ki.

A pikkelysömör klinikailag heterogén betegség, melynek leggyakoribb megjelenési formája (90%) a krónikus plakkos psoriasis (*psoriasis vulgaris*), mely elsősorban a végtagok feszítő felszínén, a törzsön, a hajas fejbőrön és a keresztcsonti régióban jelentkezik. Szimmetrikus, éles határú, szürkésfehér pikkellyel fedett, az esetek egy részében viszkető és fájdalmas hyperaemias plakkok jellemzik. Ritkább a psoriasis guttata, amely testszerte, elsősorban a törzsön és a végtagok proximalis részein jelentkezik 2-10 mm-es átmérőjű papulák formájában. Különleges forma az inverz psoriasis, mely a hajlatokban nem hámló, vörös, fénylő felszínű plakkokat okoz. A legritkább forma az erythrodermias psoriasis, ilyenkor a teljes vagy a csaknem teljes bőrfelület érintett, hyperaemias, beszűrt, hámlik. Ez akár életet veszélyeztető állapot is lehet általános tünetekkel (láz, hőemelkedés), hypoalbuminaemiával, sokszor anaemiával és akár hyperkatabolikus állapottal. A psoriasis megjelenhet pustulosus formában is, mely lehet generalizált vagy érintheti csak a tenyeret, és a talpat. Egyesek a pustulosus formát különálló betegségnak tekintik.

A psoriasis az esetek 5-50%-ában érinti a körmöket is, ez gyakran fájdalommal jár, és nehezen kezelhető állapot. A körömtünettel jelentkező betegek 1-5%-ának egyáltalán nincs jellegzetes bőrtünete, ezért a köröm psoriasis diagnózisa sokszor nehézséget okoz.

A pikkelysömörhöz társuló komorbiditások között a leggyakoribb az arthritis psoriatica (PsA). A psoriasisos betegek harmadában várható a kialakulása, ennek megfelelően gyakorisága a teljes populációra nézve 0,3-1%.

Az esetek többségében (80%) a psoriasis megelőzi az arthritis megjelenését, ritkábban (5-10%) az arthritis a psoriasis kialakulása előtt jelentkezik, az esetek körülbelül 10%-ban pedig az arthritis és a psoriasis párhuzamosan jelenik meg. A PsA kifejlődésére számos hajlamosító tényezőt írtak már le, és jelenleg egyetértés kezd kialakulni abban, hogy a legnagyobb rizikót a túlsúly, a psoriasisban a hajas fejbőr, a köröm és hajlati érintettség, illetve a családban előfordult PsA jelenti. Érdekes, hogy a csak bőrtünetekkel rendelkező psoriasisos betegek 1-50%-ánál érintettek a körmök, míg ez az arány PsA-ban több mint 80%. Kimutatták, hogy a PsA, különösen annak distalis interphalangealis (DIP) ízületi érintettséggel járó formája szorosabb összefüggést mutat a köröm érintettséggel, mint a bőr psoriasisos tüneteivel. A PsA kialakulásának esélyét bizonyos HLA és egyéb gének fokozzák (HLA-B13, B-17, B-27, B-38, B-39, HLA-Cw6 antigének, a MICA-9 gén, a TNF- α /c1d3, a CARD-15 gén, egyes IL-23 gén polimorfizmusok). Bizonyos génekkel a betegség típusa (DR4-polyarthritis, B27-sacroileitis) és kifizutása (DR4, TNF- α -309-erozivitás) is összefüggésbe hozható.

A PsA patogenezise komplex; a genetikai meghatározottságon kívül a DNS epigenetikus módosulásai (metiláció), a bél mikrobiomjában bekövetkező módosulások, a biomechanikai stressz, az elhízással kapcsolatos megváltozott citokin környezet, a felső légúti bakteriális (*Streptococcus*) fertőzések mind fokozzák a betegség kialakulásának esélyét.

A PsA alapvető patogenetikai momentumai a bőrben zajlanak, ahol ismeretlen, az epithelium károsodását okozó tényezők hatására a hámsejtek (keratinocyták) aktiválódnak és antimikrobiális

peptideket (LL37, beta-defensin, S100A7, S100A15) termelnek, melyek a "sérülés" hatására felszabaduló saját antigénnel komplexet képeznek. Ezek aktiválják a plasmacytoid dendritikus sejteket, melyek IF- α -t termelve aktiválják a myeloid dendritikus sejteket és a keratinocytákat. Az aktivált keratinocyták IL1- β -t, TNF- α -t és IL-6-ot; a myeloid dendritikus sejtek elsősorban TNF- α -t, IL-23-t, IL-12-t, IL-6-ot termelnek. Az aktivált dendritikus sejtek a közeli nyirokcsomókba vándorolva aktiválják a naív T-sejteket, melyek a citokin környezettől függően különféle effektor sejtekké (Th1, Th17, Th22) alakulnak. A Th1 típusú differenciációt a myeloid sejtek által termelt IL-12, a Th22 termelést a TNF- α és az IL-6, míg a Th17 irányú aktivációt az IL-1 és IL-6 segíti elő TGF- β jelenlétében. Ezek a Th17 sejtek a dendritikus sejtek által termelt IL-23 jelenlétében túlélnek és aktiválódnak. A Th1 sejtekre elsősorban az INF- γ , IL-2, TNF- α ; a Th17 sejtekre az IL-17A, IL-17F és IL-22; a Th22 sejtekre az IL-22 termelés jellemző. Ezeknek a sejteknek, illetve az általuk termelt cytokineknek az ízületbe és az ízület körüli struktúrákba való beáramlása okozza az ott lévő sejtek (endothel sejtek, fibroblastok, macrophagok, epithelialis sejtek, chondrocyták, osteoblastok, osteoclastok) aktiválódását. A folyamat kulcsfontosságú citokinjei a szabályozó hatású IL-23 és az effektor hatású IL-17 és IL-22, melyek a tapadási helyek és a környező lágyrészek gyulladását (enthesitis, dactylitis), a synovialis membrán aktivációját és gyulladását (synovitis), valamint az ízületekben és azok környékén kialakuló eróziókat, a reaktív-reparatív elváltozásokat és a lokális csontújdonképződést, illetve a szisztémás csontvesztést mediálják.

3.1.2. Tünetek és diagnosztika

A PsA-t a spondylarthropathiák csoportjába soroljuk. Legfontosabb jellemzői a polymorph megjelenésű synovitis, az ízületeken kívül az íntapadási helyek (enthesisek) gyulladása, a kolbászujj (dactylitis) megjelenése, az extraarticularis manifesztációk (leggyakrabban bőr, gyomor- és bélrendszeri, szemészeti) magas gyakorisága, és a jellegzetes radiológiai kép (sacroileitis, durva reparatív elváltozásokkal kísért eróziók, pelyhes periostitis, syndesmophyta-parasyndesmophyta képződés a gerincen). A betegek akár 60%-ánál alakul ki progresszív, erozív, deformáló ízületi károsodás. A nagyon súlyos deformációval járó arthritis mutilans a PsA-ban szenvedő betegek körülbelül 5%-át érinti.

A legrégebbi, és sok helyen ma is használt Moll és Wright által 1973-ban leírt diagnosztikus/klassifikációs kritériumrendszer szerint PsA állapítható meg a rheumatoid faktor (RF) negatív psoriasisos betegben akkor, ha legalább egy klinikai tünetegyüttessel jellemezhető az alábbi öt közül:

- 1) oligoarthritis (<5 nyomásérzékeny és duzzadt ízület) asszimmetrikus megjelenéssel
- 2) polyarticularis arthritis
- 3) DIP ízületi érintettség
- 4) spondylitis
- 5) arthritis mutilans.

Azóta több klasszikus kritériumrendszer született, azonban a legszélesebb körben a CASPAR (Classification of Psoriatic Arthritis study group) kritériumrendszer használatos.

3.1.3. Az arthritis psoriatica és az osteoporosis összefüggése

A gyulladásos arthritisekben, így az arthritis psoriaticában is megfigyelhető a generalizált csontvesztés, de a betegség jellegzetességei közé tartozik az ezzel párhuzamosan zajló lokális reparatív csontújdonképződés is. Ennek különféle klinikai megnyilvánulásai közé tartoznak a durva osteophyta képződés, az enthesophyták, syndesmophyták kialakulása és nemritkán az ízületek, leginkább a gerinc kisízületeinek csontos ankylosisa. A trabecularis állomány fogyása és szerkezetromlása mellett a corticalis volumetriás BMD csökkenése (corticalis porositas) is konzekvensen kimutatható a PsA betegek jelentős részénél.

A gyulladásos reumatológiai kórképekben kialakuló csontvesztés alapvető mechanizmusai PsA-ban lényegében ugyanazok, mint RA-ban és autoimmun kórképekben. A főszerepet a proinflammatorikus citokinek játsszák, amelyek közül kiemelkedő jelentőségű a csontritkulás pathogenesisében is szerepet játszó TNF- α és az IL-17. Ezek a citokinek fokozzák az osteoclastok differenciálódásában és aktivációjában szerepet játszó RANKL termelését és sejt felszíni expresszióját a perifériás lymphocytaikon, a synovialis membrán sejtjein és az osteoblastokon, ami fokozott osteoclast aktivitáshoz, és következményes lokális és szisztémás csontvesztéshez vezet.

Bizonyos proinflammatorikus citokinek (TNF- α , IL-1, IL-6) a csontfelszívódás fokozása mellett az osteoblastok mesenchymalis őssejtéből való differenciálódását, proliferációját és funkcióját is gátolják. Ezek a citokinek, elsősorban a TNF- α , gátolják az IGF-1 hatását, a RUNX2-t, illetve utóbbi downstream molekuláját, az osterixet (OSX). Ennek eredményeképpen gátlódik az osteoblast irányú differenciálódás és osztódás. A RANK-RANKL rendszernek, a TNF- α -nak és az IL-17-nek a csontvesztésben játszott patogenetikai szerepének közvetett bizonyítéka a RANKL ellenes antitest erőteljes BMD növelő hatása osteoporosisban. TNF antagonisták antiporotikus hatását írták le különféle gyulladásos arthropathiákban és spondylarthritisekben, illetve az IL-17 gátlók hasonló hatását spondylarthritises állatmodellekben.

A PsA-s betegekben ugyanakkor a csont remodellinget fokozó egyéb tényezők is hajlamosítanak csökkent csontdenzitásra. Ilyen a nem megfelelő D₃-vitamin ellátottság, a funkcióromlás okozta inaktivitás, illetve a következményes sarcopenia, melyben a proinflammatorikus citokinek (IL-1, IL-6, IL-12, IL-17, TNF- α) csonthatásai, az alkalmazott gyógyszerek, az immobilitás és az inadekvát D₃ vitaminellátottság játssza a főszerepet.

Számos tanulmány és ezekből képzett metaanalízis adatai szerint a PsA-s betegek között jóval magasabb a csökkent csontdenzitás valószínűsége, mint a nem PsA-s populációban. A PsA betegek törési rizikója a korban és nemben illesztett átlagot minden törési típusban meghaladja, ez a többlet rizikó csak részben függ a csökkent csontdenzitástól, ami felhívja a figyelmet a csontdenzitáson túli tényezők szerepére.

3.2. Célkitűzések

Vizsgálatunk során a következő kérdésekre kerestük a választ:

1. van-e különbség a PsA-s betegek és a korban és nemből illesztett PsA-ban nem szenvedő betegek között a csontdenzitásban, a törési rizikóban, a prevalens törések és elesések gyakoriságában?
2. a BMD-t, az elesési és prevalens törési gyakoriságot hogyan befolyásolják a PsA különböző betegségspecifikus jellegzetességei?

3.3. Betegek és módszerek

Megfigyeléses kohorsz vizsgálatot végeztünk a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Reumatológiai és Immunológiai Klinika Kenézy Gyula Campus által gondozott 61 PsA-ban szenvedő beteg és 69 véletlenszerűen kiválasztott kontroll beteg részvételével. A vizsgálat 2021 szeptemberétől 2022 márciusáig tartott.

A CASPAR klasszifikációs kritériumoknak megfelelő arthritissel psoriaticával diagnosztizált betegek kerültek beválasztásra, és hozzájuk korban illesztett PsA-ban nem szenvedő kontroll betegek.

Kizártunk minden olyan beteget, akiknél fennállt egyéb gyulladásos arthritis (mint a rheumatoid arthritis, a szisztémás autoimmun betegségek, vagy más spondylarthritisek); akiknél jelen volt más, a csontmetabolizmust befolyásoló alapbetegség (mint a primer hyperparathyreosis, a pajzsmirigy betegségek, veseelégtelenség, malabsorptio, alkoholizmus); illetve, ha több, mint 3 hónapig kapott csontvédő befolyásoló gyógyszeres terápiát, ideértve az 5 mg-os dózist meghaladó kortikoszteroid terápiát, a pajzsmirigy hormon pótlást, vagy ösztrogén/androgén pótló terápiát is.

A kontroll csoportba véletlenszerűen választottunk ki betegeket azok közül, akiket a házi orvosuk osteoporosis szűrés céljából utalt be szakrendelésünkre, és a kizárási kritériumok nem illettek rájuk. Mindkét csoport betegei beleegyeztek adataik tudományos célú felhasználásába.

A fentiek alapján a vizsgálatra alkalmasnak ítélt betegek orvosi dokumentációját áttekintettük, illetve kikérdeztük a betegeket és rögzítettük az alábbiakat: klinikai alapadatok, alkoholfogyasztási szokások, dohányzás, elesésre hajlamosító tényezők, mint a látás problémák, egyensúlyzavarok, demencia; a megelőző törések, az egy év alatt előforduló elesések száma, és a DEXA vizsgálatok eredményei.

Az adatrögzítést követően fizikai vizsgálatot végeztünk a PsA betegcsoportban, és a PsA betegségspecifikus jellemzőit lejegyeztük. Ezek voltak a psoriasis kezdete, fennállási ideje, típusa (korai vagy késői kezdetű), a bőrtünetek típusa (plakkos vagy guttált) és kiterjedése (BSA), a fejbőr, a hajlatok, vagy a körmök érintettsége, a PsA típusa (perifériás vagy axiális), enthesitis és/vagy dactylitis jelenléte, illetve az alkalmazott terápia. Az ajánlások alapján akkor tekintettük korai kezdetűnek a psoriasist, ha 40 éves kor előtt jelentek meg a tünetek, és késői kezdetűnek, ha 40 éves kor után. Hajlati érintettségnek tekintettük a következő területeken jelenlévő bőrtüneteket: hónalj, köldök, lágyék, perianális terület, farpofák közti terület, nők esetén mellék alatti rész. Axiális érintettség fennállásakor a betegség aktivitását a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) segítségével értékeltük, és a háromváltozós Disease Activity Score (DAS28) alapján perifériás érintettség esetén.

A csontsűrűséget az ágyéki gerinc L.I.-L.IV. csigolyáin, valamint a bal combnyakon mértük Lunar Prodigy denzitométerrel (GE Healthcare Holding LLC) a gyártó által ajánlott protokoll szerint. Korábbi csípőtörés vagy súlyos ízületi deformitás, illetve destrukció esetén a mérést a jobb combnyakon végeztük el. A 10 éves törési kockázatot a FRAX segítségével számítottuk ki.

Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzéshez az IBM SPSS Statistics for Windows szoftvercsomagot használtuk (27.0 verzió, SPSS). A normalitást Shapiro-Wilks teszttel vizsgáltuk, a két csoport folytonos változóinak értékeit pedig Student-féle t-teszttel, vagy nonparametrikus Mann-Whitney próba alkalmazásával hasonlítottuk össze. Fisher egzakt tesztet és κ -próbát alkalmaztunk a nominális változók közötti összefüggések vizsgálatára, valamint Kendall tau tesztet az ordinális változók esetében. Az olyan bináris kimeneti változók (mint például a betegség típusa, osteopenia vagy osteoporosis) jelentős prediktorait lépésenkénti logisztikus regresszióval azonosítottuk, míg a csonttörések vagy esések számával összefüggő prediktorok kimutatására ordinális regressziót használtunk.

3.4. Eredmények

A PsA és a kontroll csoport összehasonlítása

A betegek közül 3 beteg döntően axiális, 58 döntően perifériás érintettséggel járó PsA-ban szenvedett. Előbbiek nonszteroid gyulladáscsökkentő kezelést, utóbbiak metotrexat (34 beteg), leflunomid (6 beteg), sulfasalazin (4 beteg), cyclosporin (1 beteg), vagy azathioprin (1 beteg) bázisterápiában részesültek, 15 beteg pedig kombinált bázisterápiát kapott (metotrexat-sulfasalazin).

Biológiai terápiát az axiális érintettségben szenvedők közül 3 beteg (infliximab-etanercept-adalimumab), a perifériás formában szenvedők közül 11 beteg (adalimumab -4 beteg, etanercept - 3 beteg, secukinumab - 2 beteg, infliximab - 2 beteg) kapott.

A PsA betegség fennállási idejének medián értéke 10 (7-17,5) hónap, a bőrtüneteké 17 (11-33) hónap volt. Aktuálisan 35 betegnek volt bőrtünete; 3 beteg guttált típusba, a többi beteg plakkos típusba tartozott, 34 beteg késői (40 év feletti) kezdetű, 27 beteg korai kezdetű psoriasisban szenvedett.

A betegség kórlefolyása során reumatológus által megállapított dactylitise 23 betegnek, enthesitise 7 betegnek volt. A hajas fejbőr 38 betegnél, a körmök 23 betegnél, a hajlatok 35 betegnél voltak valaha érintettek.

Mielőtt elkezdtük volna a fő végpontok vizsgálatát, összehasonlítottuk a két csoportot a csontvesztés és a törés szempontjából fontos tényezők tekintetében. A két csoport között nem volt jelentős különbség életkor (kétmintás t-teszt: $p > 0,1$), BMI (Mann-Whitney teszt: $p > 0,1$) és az elesésekre hajlamosító tényezők (Fisher egzakt teszt: $p > 0,1$) tekintetében. Azonban a férfiak aránya szignifikánsan nagyobb volt a PsA csoportban (25/61), mint a kontroll csoportban (7/69) (Fisher egzakt teszt: $p < 0,0001$). A PsA csoportban a férfi-nő arány közel egyenlő volt, ami megfelelt a szokásos eloszlásnak a PsA esetében, míg a kontroll csoportban a női dominancia az OP szűrésre küldött átlagos populációt képviselte.

Amikor a PsA és a kontroll csoport összehasonlítását a női betegekre korlátoztuk, majdnem ugyanazokat a szignifikáns különbségeket találtuk, mint az egész csoport esetében. A kontrollokhoz képest a rendszeres, bár nem túlzott alkoholfogyasztás (legfeljebb napi 1-2 egység), a kortikoszteroid terápia vagy a protonpumpa-gátlók folyamatos szedése gyakoribb volt a PsA csoportban (Fisher teszt: $p=0,046$, $p=0,0004$ és $p=0,0006$). Az említett különbségek a statisztikai elemzés (előre léptető lépésenkénti logisztikus regresszió és ordinális regresszió: $p>0,1$) szerint nem bizonyultak független befolyásoló tényezőknél a vizsgált változók szempontjából.

A lumbális gerincen mért BMD értékek nem mutattak szignifikáns különbséget a két csoport között (Mann–Whitney, $p>0,1$). Azonban a femur nyakon mért BMD értékek, valamint a gerinc és a femur nyak T-score értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak a PsA csoportban, mint a kontroll csoportban (Mann–Whitney próba: $p=0,0029$, $p = 0,0002$ és $p<0,0001$). Az egész vizsgálati populációt figyelembe véve, a csökkent csontsűrűség jelenléte korrelált a PsA jelenlétével, és fordított arányban állt a BMI-vel (logisztikus regresszió, $p<0,0001$ és $p=0,0026$). A PsA csoportban az alacsonyabb (osteopeniás vagy osteoporotikus tartományba eső) BMD szignifikánsan gyakoribb volt, mint a kontroll csoportban (Fisher teszt, $p < 0,001$). A PsA versus kontroll betegek osteopenia vagy osteoporosis valószínűségi aránya (OR) 21,9 (CI 7,1–67,7); a femurnyakon 37,0 (CI 8,3–164,6) és 12,9 (CI 2,8–58,8) a gerincen.

A FRAX segítségével kiszámított 10 éves törési rizikó nem mutatott jelentős különbséget a két csoport között a nagyobb osteoporotikus törések kockázatának tekintetében (Mann–Whitney, $p>0,1$). Ezzel szemben a tízéves csípőtörési kockázat szignifikánsan magasabb volt a PsA csoportban (Mann–Whitney, $p = 0,014$).

A prevalens törések számát tekintve a PsA csoportban szignifikánsan magasabb volt a törések előfordulása a kontrollcsoporthoz képest (16 esetben több törés/10 esetben egy törés/29 esetben nincs törés, illetve 3/10/56, Kendall tau: $p < 0,001$). A kontroll csoport törési prevalenciája nem különbözött a hasonló korú átlagpopulációtól. A perifériás törések (38 vs. 17) és a csigolyatörések (16 vs. 4) száma szignifikánsan magasabb volt a PsA csoportban, mint a kontrollcsoportban (Mann–Whitney teszt a törésszámok eloszlására, $p = 0,024$, $p = 0,0029$). A PsA betegek esetében az általános törés valószínűségi aránya (OR) 3,42 (CI: 1,56–7,52, $p = 0,002$), a perifériás törések esetében 2,26 (CI: 1,01–5,04, $p=0,048$), és a csigolyatörések esetében 13,33 (CI: 1,65–107, $p=0,003$).

A PsA csoportban az esések száma szignifikánsan nagyobb volt, mint a kontroll csoportban (34 vs. 7, $p < 0,001$). A PsA-ban szenvedő betegek és a kontroll csoport összehasonlításában az esések esélyhányadosa 3,95 volt, tehát a PsA-val küzdő betegeknek körülbelül négyszer nagyobb az esélye arra, hogy eleszenek, mint a kontrollcsoport tagjainak. (CI: 1,17–13,27, Fisher egzakt teszt $p=0,0018$)

A BMD, a törési rizikó, a prevalens törésekkel és az elesési rizikóval összefüggő tényezők a PsA csoporton belül

Nem találtunk szignifikáns korrelációt a csontsűrűség, a töréskockázat és a PsA betegség-specifikus jellemzői között. Az ordinális regressziós elemzés azt mutatta, hogy (az életkoron túl) a gyakori törések száma szignifikáns összefüggést mutatott a fejbőr érintettségével ($p = 0,0049$) és a pikkelysömör késői típusával ($p = 0,029$).

A PsA csoportban az esések száma szignifikánsan összefüggött a pikkelysömör késői megjelenésével (ordinális regressziós elemzés, $p = 0,0073$), valamint a testhajlatok pikkelysömörös érintettségével. ($p = 0,023$).

3.5. Megbeszélés

A pikkelysömör és a csontvesztés közötti kapcsolatot számos tanulmány vizsgálta, gyakran ellentmondásos eredményekkel. A nagy esetszámú HUNT (Trøndelag Health Study) tanulmány megállapította, hogy csak bőrtünetekkel rendelkező betegek nem rendelkeznek nagyobb kockázattal sem a fokozott csontvesztés, sem a törések szempontjából a nem pikkelysömörös populációhoz képest. Attia és munkatársai kimutatták, hogy a csökkent csontsűrűség gyakoribb a PsA-betegeknél, mint azoknál, akik csak psoriasisos bőrtünetekkel rendelkeznek. Egy 2016-ban közzétett metaanalízis, amely 21 tanulmány adatait dolgozta fel, 13 olyan tanulmányt talált, amely alátámasztotta a PsA-betegek fokozott csontvesztését. A betegbiztosítási adatok elemzése során, amely több mint 183 ezer psoriasisos beteget, köztük 28 ezer PsA-s beteget foglalt magába, Kathuria és munkatársai megállapították, hogy mind a pikkelysömör, mind a PsA hajlamosít az osteopeniára, az osteoporosisra és az alacsony hatású törésekre (OR 2.86–2.97, és 2.35). Egy nemrégiben közzétett metaanalízisben arra a következtetésre jutottak, hogy önmagában sem a pikkelysömör, sem a PsA nem jár fokozott osteoporosis kockázattal. Ugyanakkor szignifikánsan nagyobb előfordulási arányt találtak az alacsony hatású törések esetében, ami alátámasztja, hogy a BMD csak egy a törési kockázatot befolyásoló tényezők közül.

Eredményeink összhangban vannak Kathuria és munkatársai megállapításaival, és azt mutatják, hogy az osteopenia illetve az osteoporosis szignifikánsan gyakoribb a PsA-betegeknél mind a gerincben, mind a combnyakban (Fisher egzakt teszt, $p < 0.001$) (OR 12.9 és OR 37). A FRAX segítségével számított törési rizikó nem mutatott különbséget ($p > 0.1$) a major osteoporotikus törések kockázatában; azonban a csípőtörések kockázata szignifikánsan magasabb volt ($p = 0.0005$) a PsA csoportban, mint a kontroll csoportban.

Az irodalomban kevés adat áll rendelkezésre a PsA specifikus jellemzői és a csonttörések közötti korrelációról. Egy nemrégiben közzétett metaanalízis szerint a PsA-betegeknek jelentősen nagyobb esélyük van csigolyatörést szenvedni (OR 2.09). Ennek megfelelően mi is szignifikánsan nagyobb esélyt találtunk a perifériás és a csigolyatörések elszenvedésére PsA-betegeink között (OR 2.26 és OR 13.33).

Tanulmányunk szintén megerősítette Paskins és munkatársai eredményeit, akik 10%-kal nagyobb törési kockázatot találtak késői megjelenésű pikkelysömörben szenvedő betegek esetében, összehasonlítva az életkor és nem szerint illesztett kontrollokhoz képest. A késői megjelenésű pikkelysömör és a fejbőr érintettsége szintén növelte a törési kockázatot vizsgálatunkban ($p = 0.029$ és $p = 0.0049$).

Az éves elesésszám és a PsA közötti kapcsolatot csak egyetlen kutatócsoport vizsgálta. Nemrégiben közzétett tanulmányuk leírja, hogy a PsA-betegeknél a láb ízületi érintettsége fokozott esési kockázattal jár. Mi is kimutattuk, hogy szignifikánsan több esés történt késői megjelenésű pikkelysömörben és a testhajlatok psoriasisos érintettségével rendelkező betegek esetében ($p = 0.0073$ és $p = 0.023$).

Az egyik legérdekesebb megállapításunk, miszerint a fejbőr és a testhajlatok psoriasisos érintettsége fokozta a törések és az esések kockázatát, hasonlóan nehezen magyarázható, mint az, hogy

miért növeli számos jellemző, mint a fejbőr laesiók, köröm dystrophia és a testhajlatok laesiói (köztük leginkább a fejbőr laesiók) a PsA kockázatát pikkelysömörben szenvedő betegek esetében. Néhány szerző kimutatta, hogy súlyos ízületi gyulladás figyelhető meg a fejbőr psoriasisos betegeknél az ujjakban és a végtagokban, de nincs hasonló megfigyelés hajlati érintettség esetén.

Lehetséges mechanizmusok keresése során kimutatták, hogy fokozott esési hajlam figyelhető meg rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél, és ennek analógiájára ésszerű feltételezni, hogy a PsA is növelheti a fáradtságot, csökkentheti a mozgásfunkciókat, izomtömeget, mobilitást és a járás stabilitását – ezek összességében ronthatják az esések megelőzésének mechanizmusait. Vannak továbbá sporadikus adatok, amelyek szerint az alsó végtagok enthesitise megváltoztathatja a láb mobilitását és a járás mintáját.

A mi tudásunk szerint ez az első tanulmány, amely értékelte a PsA specifikus tulajdonságainak és a csonttörések illetve esések közötti kapcsolatot. Eredményeink alapján a PsA hajlamosít a csökkent csontsűrűsége, az esésekre és ezekkel összefüggő törésekre. Ezért fontolóra kell venni a BMD rendszeres ellenőrzését és a primer prevenció megkezdését PsA-ban szenvedő betegeknél. A késői megjelenésű pikkelysömörben szenvedő betegek kiemelten nagy kockázattal bírnak az elesések és a kis energiájú törések szempontjából - különösen akkor, ha a fejbőr és a testhajlatok valaha is érintettek voltak vagy jelenleg is azok. Ennek megfelelően az esések és törések megelőzése külön figyelmet igényel. Ez is alátámasztja a bőrgyógyász és a reumatológus közötti együttműködés fontosságát, amely a PsA betegek komplex és sikeres kezelésének alapja.

Tanulmányunk korlátai

Tanulmányunk egyik korlátja a kis mintanagyság és a tanulmány egységes központi jellege. Ezenkívül a PsA csoportban a férfiak aránya magasabb volt, mint a kontrollokban, de a nem önmagában nem bizonyult befolyásoló tényezőnek a statisztikai elemzésben vizsgált változók tekintetében. A nemek megoszlása a PsA betegek között egyenletes, ellentétben az osteoporosis szűrésre beutaltak női dominanciájával, így nehéz kor és nem szerint illesztett kontroll csoportot létrehozni. Azonban úgy érezzük, hogy tanulmányunk eredményei érvényesek, és fontos új összefüggésekre hívják fel a figyelmet a PsA és az osteoporosis közötti kapcsolatot illetően.

4. ÖSSZEFOGLALÁS, AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI JELENTŐSÉGE

Munkám során az osteoporosis két, a gyakorlat szempontjából fontos aspektusát vizsgáltam. Az első ezek közül az osteoporosisos betegek terápiahűségének fokozása a reumatológiai gyakorlatban egyéb betegségek kezelésében elfogadott kezelési stratégiának, a szoros kontrollnak és a célérték alkalmazásának adaptálása révén. Az osteoporosis eredményes kezelésének gátja napjainkban már nem a hatékony gyógyszereknek a hiánya, hanem a betegek elégtelen adherenciája, mely klinikailag kisebb BMD nyereséggel, nagyobb törési és mortalitási rizikóval jár. Ennek javítására számos próbálkozás történt már, beleértve a betegdukációs és követési stratégiákat, a gyógyszerek alkalmazási intervallumainak és alkalmazási módjainak változtatását is, melyek némi javulást hoztak ugyan a parenterális szerek esetében, de a döntő többséget képviselő orális szerek esetében nem történt átütő javulás. A csontforgalmi markerek

szintjének csökkenését célértékként kezelő és az ettől függővé tett terápiás döntések alkalmazását, valamint a betegek szoros monitorozását magába foglaló terápiás stratégia alkalmazása áttörést jelenthet az adherencia javításában, ezzel a terápia hatékonyságának növelésében.

A gyulladásszerű reumatológiai kórképekhez (elsősorban az RA-hoz) társuló osteoporosis nem volt ismeretlen a gyakorló reumatológusok körében. Az már kevésbé köztudomású, hogy a psoriasisos, illetve PsA-ban szenvedők esetében is számítani kell csökkent csontdenzitásra és ezzel együtt fokozott törési rizikóra. Nem rendelkezünk ugyanakkor adatokkal arra nézve, hogy az egyik legfontosabb törési rizikófaktor, az elesés tekintetében is kiemelt veszélyben vannak a PsA betegek. A PsA speciális manifesztációinak és a törési, valamint elesési rizikónak a kapcsolatáról egyáltalán nincs adat az irodalomban. Tudomásunk szerint ez az első olyan vizsgálat, mely összefüggést talált nemcsak a csonttömeg, hanem a törések és az elesések és a PsA között is. Ezen túlmenően szintén elsőként írtuk le, hogy PsA betegség-specifikus jellemzőinek is van jelentősége. Eredményeink mellett szólnak, hogy a késői kezdetű pikkelysömörben szenvedő betegek nagy kockázattal bírnak az elesések és az alacsony energiájú törések szempontjából - különösen akkor, ha az a fejbőr és a testhajlatok érintettségével jár. Ez a gyakorlat szempontjából azt jelenti, hogy még a PsA populáción belül is ki kell emelni egy speciális betegcsoportot, melynek korai denzitometriás szűrése, gondozásba és kezelésbe vonása különösen nagy jelentőséggel bír a primer törésprevenció szempontjából.

5. ÚJ EREDMÉNYEK

Elsőként vizsgáltuk a szoros kontroll és csontforgalmi markerek mint célértékek alapján való kezelési stratégia hatását a BMD növekedésre. Eredményeink szerint a szoros kontroll és célértékek alapján kezelt betegek femurnyakon mért BMD növekedése szignifikánsan nagyobb volt, mint a szakrendelésen csak évente megjelenő betegeké, ezért ennek a kezelése stratégiának az osteoporosisban is van létjogosultsága. Ezen túl, a szoros kontroll csoportban a betegek compliance-ét is jelentősen jobbnak találtuk D3-vitamin, calcium és per os biszfoszfonát esetében is.

Második vizsgálatunk volt az irodalomban az első, mely összefüggést keresett a PsA betegség-specifikus jellemzői és az elesések, törések közt, illetve összehasonlította az elesések, törések gyakoriságát és a törési rizikót a PsA-ban szenvedő és PsA-ban nem szenvedő betegek közt. Eredményeink megerősítették, hogy a PsA növeli az osteoporosis kialakulásának rizikóját, ugyanakkor eredményeink alapján az elesési és törési rizikó is növekedett a PsA-ban szenvedő betegek körében. Összefüggést találtunk egyes betegség-specifikus tényezők és a törési és elesési kockázat között. Azt találtuk, hogy a késői betegség kezdet és hajlati érintettség növeli a törési kockázatot, míg a késői betegség kezdet és a fejbőr érintettség növeli az elesések kockázatát. Ez alapján a PsA-s betegeken belül is kiemelhető egy fokozott törési és elesési rizikójú csoport, akiknek korai osteoporosis szűrése és kezelésére érdemes kiemelkedő figyelmet szentelni.

6. TÁRGYSZAVAK

Tárgyszavak: osteoporosis, törési rizikó, arthritis psoriatica, esési rizikó, szoros kontroll, törés prevenció

Keywords: osteoporosis, fracture risk, psoriatic arthritis, risk of falls, tight controll, prevention of fractures

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném kifejezni őszinte hálámat és köszönetemet témavezetőmnek, Dr. Gaál János Tanár Úrnak, aki végigkísért doktori munkám során. A szakmai iránymutatása, türelme, és támogató hozzáállása elengedhetetlen volt a disszertációm elkészítésében. Mindig számíthattam az értékes tanácsaira, amelyek nemcsak a kutatásom minőségét emelték, hanem hozzájárultak szakmai fejlődésemhez is. Köszönöm, hogy mindig bátorított, amikor kihívásokkal szembesültem, és hogy megosztotta velem tudását és tapasztalatát.

Tisztelettel köszönöm Dr. Varga József Tanár Úrnak az adatok elemzésében nyújtott értékes segítségét.

Köszönöm doktori iskolám vezetőjének, Prof. Dr. Szegedi Andreának és az iskola minden oktatójának a nyújtott szakmai támogatást és bátorítást.

Hálás vagyok a cikkeim társszerzőinek és minden munkatársamnak az értekezés elkészítése során nyújtott segítségért.

Végül köszönöm családomnak, férjemnek és két kislányomnak, hogy végig mellettem álltak és támogattak.

8. FÜGGELÉK



Nyilvántartási szám: DEENK/482/2024.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Halasi Andrea

Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Halasi, A.**, Szegedi, A., Töröcsik, D., Varga, J., Farmasi, N., Szűcs, G., Tarr, T., Gaál, J.: Psoriatic arthritis and its special features predispose not only for osteoporosis but also for fractures and falls.
J. Dermatol. 50 (5), 608-614, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.16710>
IF: 2.9
2. **Halasi, A.**, Kincse, G., Varga, J., Kéri, J., Gaál, J.: Tight control: a new therapeutic strategy in the management of osteoporotic patients.
Osteoporosis Int. 29 (12), 2677-2683, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-018-4674-7>
IF: 3.819

További közlemények

3. **Halasi, A.**, Gaál, J.: A parenterális antiporotikus szerek adherenciájának kérdései a szekunder prevenció tükrében.
Osteol. Közl. 32 (1-2), 20-23, 2024.
4. Farkas, R., Varga, J., **Halasi, A.**, Szűcs, G., Gaál, J.: A reumatológiai betegségek célzott terápiáinak perzisztenciáját befolyásoló tényezők vizsgálata.
Magyar Reumatol. 65, 11-20, 2024.
5. **Halasi, A.**, Gaál, J.: Az arthritis psoriatica szűrésére kifejlesztett kérdőívek gyakorlati alkalmazhatósága.
Immunol. Szle. 10 (2), 4-8, 2018.
6. **Halasi, A.**, Kincse, G., Varga, J., Gaál, J.: A szoros kontroll, mint új terápiás stratégia az osteoporosisos betegek kezelésében.
Osteol. Közl. 2017 (3-4), 1-6, 2017.





**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

7. **Halasi, A.**, Kincse, G., Varga, J., Gaál, J.: Orális biszfoszfonátok perzisztenciája - real life adatok egy debreceni centrumból.
Osteol. Közl. 2017 (3-4), 1-4, 2017.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 6,719

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
6,719**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2024.09.23.

