

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**A JAK gátlás vaszkuláris és csonthatásai rheumatoid
arthritisben**

Dr. Hamar Attila

Témavezető: Dr. Szamosi Szilvia, PhD



DEBRECENI EGYETEM
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2023

A JAK GÁTLÁS VASZKULÁRIS ÉS CSONTHATÁSAI RHEUMATOID ARTHRITISBEN

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében a klinikai orvostudományok
tudományágban

Írta: Dr. Hamar Attila, okleveles általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok doktori iskolája
(Mozgásszervi betegségek programja) keretében

Témavezető: Dr. Szamosi Szilvia, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Németh Norbert, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Antal-Szalmás Péter, az MTA doktora
Dr. Németh Tamás, PhD

A doktori szigorlat helyszíne, időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet "A" ép. Könyvtár; 2024. január 22., 11:00

Az értekezés bírálói:

Dr. Szántó Antónia, PhD
Dr. Balog Attila, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Németh Norbert, az MTA doktora
tagok: Dr. Szántó Antónia, PhD
Dr. Balog Attila, PhD
Prof. Dr. Antal-Szalmás Péter, az MTA doktora
Dr. Németh Tamás, PhD

Az értekezés védésének helyszíne, időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati I. "A" épület tanterem; 2024. január 22., 13:00 óra

1. Bevezetés, irodalmi áttekintés

A rheumatoid arthritis (RA) egy krónikus, szisztémás gyulladásos megbetegedés, mely szimmetrikus sokízületi gyulladásához és végső soron fizikai fogyatékossághoz vezethet. RA-ban szenvedő betegeknek fokozott hajlama van a szív- és érrendszeri betegségekre (CVD), amelyek a mortalitás elsődleges okai ezen betegpopulációban. A megnövekedett kardiovaszkuláris rizikó mellett az RA-ban szenvedő betegek hajlamosak a lokális és szisztémás csonttritkulás kialakulására is, ami a csonttörések fokozott kockázatához vezethet. Az RA-hoz társuló krónikus, szisztémás gyulladás jelentős szerepet játszik mind a csontvesztés, mind a CVD kialakulásában. Az utóbbi években számos új terápiás eljárást vezettek be, legutóbb a Janus kináz (JAK) gátlók kerültek be a terápiás armamentáriumba. Ezek a készítmények képesek gátolni a különböző citokinek, hormonok és növekedési faktorok jelátviteli útvonalát, lehetővé téve ezáltal a gyulladás csökkentését egyetlen szintetikus vegyülettel. A gyulladásos folyamatoknak meghatározó szerepük van az ateroszklerózis patogenezisében, és a legújabb bizonyítékok arra utalnak, hogy a Janus kináz/szignál transzducér és transzkripció aktivátor (JAK/STAT) jelátviteli út vonal jelentős hatással van a csontanyagcserére is.

1.1. Epidemiológia és etiopatogenezis

Az RA előfordulási gyakorisága mind az európai, mind az amerikai népesség körében 0,5% és 1% között mozog. Az RA előfordulási gyakorisága kb. kétszer magasabb a nők körében, mint a férfiaknál. A betegség jellemzően 30 és 60 éves kor között lép fel. A megbetegedés hosszú távú káros következményekkel járhat, mint például más krónikus betegségek (szív- és érrendszeri és légzőszervi betegségek, csonttritkulás, rosszindulatú daganatok) kialakulása, fizikai és munkaképtelenség, pszichiátriai zavarok, csökkent életminőség és korai halálozás. A reumatoid arthritisz jelentős terhet ró az érintett egyénekre, a társadalomra és az egészségügyi rendszerre.

1.1.1. Kockázati tényezők

Az RA etiológiáját mind genetikai tényezők, mind pedig életmód és környezeti kockázati tényezők befolyásolják. Jól ismert, hogy a HLA-DR1 és a HLA-DR4 sejtfelszíni antigének jelenléte erősen összefügg az RA-val. Egy másik jelentős genetikai kockázati tényező

a fehérje-tirozin-foszfataz gén (*PTPN22*), amely növelheti az RA, valamint más autoimmun betegségek kockázatát. Kiderült továbbá, hogy a dohányzás fokozza a szinoviális fehérjék citrullinációját a peptidil-arginin-deamináz (PAD) enzimeken keresztül, ami emelkedett anti-citrullinált fehérje antitest (ACPA) szinthez vezet. Összefüggést találtak a HLA-DR gének és a dohányzás között is, ami a tüdőben lévő fehérjék citrullinációja és az ellenük irányuló T-sejt-közvetített immunaktiváció közötti lehetséges kapcsolatra utalhat. A gasztrointesztinális (GI) traktus mikrobiomja szintén fontos tényező lehet a betegség kialakulásában. Különböző tanulmányok a parodontitis magas prevalenciájáról számoltak be RA-s betegeknel, kiemelve a két állapot közötti összefüggést. A bélmikrobiom diszbiózisa és transzlokációja szintén hozzájárulhat az autoimmunitáshoz a barrierfunkció elvesztése és a bélmikrobiom véráram útján történő transzlokációja által. Bakteriális és vírusantigénekről megállapították, hogy hasonló aminosav-szekvenciákkal rendelkeznek, mint az autoantigének, ami immunrendszeri keresztreaktivitáshoz, úgynevezett molekuláris mimikrihez vezethet.

1.1.2. Patofiziológia

Amint azt fentebb tárgyaltuk, a genetikai és környezeti tényezők, valamint a veleszületett immunitás ismételt aktiválása szerepet játszhatnak az RA patogenezisében. Az arginin PAD-katalizált citrullinációja, valamint a karbamiláció, acetiláció és más fehérjemódosítások, amelyek az autológ fehérjék neoepitópjait hozzák létre, különböző autoantitestek termelődését eredményezve, amelyek végső soron az immunológiai tolerancia elvesztéséhez vezethetnek. Az ACPA és a reumatoid faktor (RF) az RA-ra jellemző antitestek. A számos citrullinált fehérjével szembeni megváltozott antitestválasz ACPA-kat indukál, míg az RF az immunglobulinok Fc-része ellen termelődik. Az autoantitestek továbbá képesek olyan immunkomplexeket képezni, amelyek aktiválhatják a komplementrendszert. Az autoantitestek, beleértve az ACPA-kat, az RF-ket és a karbamilált fehérjék elleni antitesteket, akár tíz évvel a klinikai artritisz megjelenése előtt is jelen lehetnek. Az antigénprezentáló sejtek (APC) által termelt neoantigének aktiválhatják az MHC II. osztályú T-sejteket, amelyek effektor, memória és regulatórikus T-sejtekké differenciálódnak, majd ezt követően ACPA-k termelődését indíthatják el a B-limfocitákban. Az immunrendszer aktiválódását szinoviális gyulladás követi, aminek fontos része a neovaszkularizáció a szinoviumban. A megnövekedett éráteresztő képesség és az adhézións molekulák miatt az immunkomplexek felhalmozódnak az

ízületekben, ami hozzájárul a tartós ízületi gyulladásokhoz. A szinóviát leukociták, például makrofágok, T-sejtek és B-limfociták infiltrálják gyulladásos kaskádokat okozva. A CD4⁺ T-limfociták a szinóviális makrofágok aktiválásával fokozzák a gyulladást, és az interleukin-17 (IL-17) illetve a tumor nekrosis faktor α (TNF- α) termelésén keresztül növelik a porcpusztulást és a csont eróziót. Ezek a gyulladásos citokinek serkentik a Receptor Activator Nuclear Factor κ B ligand (RANKL) expresszióját, ami az oszteoklasztok aktiválásához vezet, végül soron csontfelszívódást eredményezve. Az autoantitestek termelődése mellett a B-sejtek különböző pro-inflammatorikus citokinek is felszabadítanak, melyek szerepet játszanak a T-sejtek differenciálásában és aktiválásában is. A B-limfociták képesek a RANKL expressziója révén szabályozni a csontanyagcserét, növelni az oszteoklasztok aktivitását. A B-sejt előalakok azonban oszteoprotegerint (OPG) is termelhetnek, ami pedig az oszteoklasztok differenciálódását gátolja.

A makrofágok nagy szerepet játszanak az RA kialakulásában különböző mechanizmusokon keresztül fejtve ki hatásukat. A szinóviális makrofágok citokinek termelnek, mint az IL-1, IL-6, IL-10 és TNF- α , melyek hozzájárulnak a gyulladásokhoz, stimulálják a fibroblaszt-szerű szinóviocitákat (FLS), aktiválják a B-limfocitákat, és elősegítik az oszteoklasztok képződését. Az FLS-ek kulcsszerepet játszanak az RA patogenezisében azáltal, hogy elősegítik a szinóviális hiperpláziát és enzimeket termelnek, köztük a mátrix metalloproteináz 1 (MMP-1) és 13 (MMP-13) enzimeket, amelyek részt vesznek a szöveti degradációban és az ízületi károsodásban. Mindemellett gyulladásos citokinek választanak ki és növelik a RANKL expresszióját, amelyek együttesen hozzájárulnak a csont és porc degradációjához RA-ban. Az FLS sejtek továbbá képesek egyik ízületből a másikba vándorolni, ami magyarázatot adhat az ízületi gyulladás RA-ban megfigyelhető szimmetrikus eloszlására. A szinóvium neutrofileket is tartalmaz, amelyek reaktív oxigén gyököket (ROS), proteázokat, valamint citrullinált fehérjékből és DNS-komplexekből álló extracelluláris csapdákat (NET) termelnek.

1.2. Tünetek és diagnosztika

Klinikailag az RA-t szimmetrikus synovitis jellemzi, amely főként a csuklókat, a metacarpophalangealis (MCP), valamint a proximális interphalangealis ízületet (PIP) érinti, azonban más ízületek, mint például a metatarsophalangealis (MTP), a térd, a könyök, a váll és a temporomandibuláris ízületek is érintettek lehetnek. A betegek továbbá fáradtságot, izomfájdalmat és reggeli ízületi merevséget tapasztalnak, amely gyakran több mint 30 percig tart. Nem megfelelő kezelés esetén extraarticularis manifesztációk és krónikus társbetegségek alakulhatnak ki. RA-s betegeknél generalizált csontvesztést is megfigyeltek, valamint periartikuláris csonttritkulást, helyi csonterosíziót és periodontális csontvesztést találtak. Mindemelett a rheumatoid arthritis bőrmanifesztációk megjelenéséhez és egyes esetekben vasculitis kialakulásához is vezethet. Az RA-hoz kapcsolódó leggyakoribb légúti manifesztációk az intersticiális tüdőbetegség (ILD) és a pleura érintettség. A pericarditis és a myocarditis ritka manifesztációk RA-ban, de az akcelerált atherosclerosis miatt a CVD kockázata, valamint a pitvarfibrilláció és a szívelégtelenség előfordulása megnő a betegeknél.

Az RA korai felismerése és a terápia mihamarabbi megkezdése kritikus fontosságú a betegség lefolyása szempontjából, azonban a diagnózis felállítása kihívást jelenthet az orvos számára. Az ACPA több évvel a betegség megjelenése előtt kimutatható, és az RA-s betegek körülbelül 67%-ánál pozitív, míg az RF kevésbé specifikus antitest, de az RA-betegek kb. 80%-ánál kimutatható. Elmondható, hogy mindkét antitest, valamint a magasabb akut fázis fehérjék jelenléte rossz radiológiai progresszióval és magasabb betegségaktivitással járnak. Az egyszerű röntgenfelvételek képesek a marginális csonterosíziók kimutatására, azonban a betegség első évében a PIP és MCP ízületek eróziója csak a betegek 15-30%-ánál mutatható ki. Ugyanakkor az MRI vizsgálat képes kimutatni a csontvelőödémát és a korai eróziókat, de egy jóval költségesebb vizsgálómódszer. Az ultrahangvizsgálat egy további opció a synovitis és az eróziók kimutatására, valamint a bursák és a szalagok érintettségének vizsgálatra is használható. Előnye, hogy gyors és olcsó vizsgálati módszer, azonban nagyban függ az eredménye a vizsgálatot végző orvostól.

1.3. Terápiás lehetőségek

1.3.1. A *“treat-to-target”* kezelési elv

Az RA-s betegek kezelésében kulcsfontosságú a betegség korai felismerése és a kezelés mielőbbi megkezdése. A modern gyógyszeres és nem farmakológiai beavatkozásokkal képesek vagyunk csökkenteni a gyulladást, a fájdalmat, mérsékelni az ízületi destrukciót, valamint megelőzni a hosszú távú rokkantságot. Ehhez rendkívül fontos a terápiás célértéken alapuló kezelési stratégia, a treat-to-target elv (T2T), mely a remisszió vagy az alacsony betegségaktivitás elérését tűzi ki kezelési célként. A T2T-stratégia magában foglalja a DAS28 50%-os javulásának elérését három hónapon, és a remisszió vagy alacsony betegségaktivitás elérését hat hónapon belül. A T2T terápiában fontos a terápiás cél meghatározása, a cél értékelése, szükség esetén a gyógyszeres kezelés módosítása illetve a beteggel való közös döntéshozatal. Az EULAR és az ACR jelenlegi kezelési irányelvei a T2T megközelítést javasolják.

1.3.2. Kezelési lehetőségek

A glükokortikoidokat (GC) és a nem-szteroid gyulladáscsökkentőket (NSAID) gyakran alkalmazzák az RA kezelésében. Az EULAR és az ACR kezelési irányelvei rövid távú, alacsony dózisú GC-terápiát és a GC-k mielőbbi csökkentését javasolják. A GC-kat csak a betegség fellángolása vagy súlyosbodása idején, valamint új DMARD-terápia megkezdésekor szabad alkalmazni, hosszantartó szteroid terápia nem javasolt.

A betegséget módosító antirheumatikus gyógyszerek (DMARD) a leghatékonyabb terápiát jelentik az RA kezelésében. Három csoportba sorolhatók: hagyományos szintetikus DMARD-ok (csDMARD-ok), biológiai DMARD-ok (bDMARD-ok) és célzott szintetikus DMARD-ok (tsDMARD-ok), mint például a JAK-gátlók. A 2021-es ACR-irányelv szerint RA-s betegek esetében a metotrexátot tekintik az elsődlegesen választandó DMARD-nak, akár monoterápiában, akár más csDMARD-okkal kombinálva alkalmazzák. Ha az első vonalbeli kezeléssel nem érhető el tartósan alacsony betegségaktivitás vagy remisszió, másodvonalbeli kezelésként bDMARD-okat vagy tsDMARD-okat lehet alkalmazni.

1.3.3. JAK-STAT jelátviteli útvonal

A JAK család négy tirozinkináz tartalmaz: JAK1, JAK2, JAK3 és a nem-receptor tirozinkináz fehérje 2 (TYK2). Ezen molekulák a citokin jelátviteli útvonalak meghatározó szereplői, melyek különböző sejt folyamatokban vesznek részt, többek között a vérképződésben, a limfociták proliferációjában, differenciálódásában, migrációjában, apoptotikus folyamatokban valamint a veleszületett immunrendszer antivirális működésében. A JAK/STAT jelátviteli útvonalat többféle citokin is aktiválhatja, mely során a citokinek a különböző citokin receptorokhoz kötődnek. Ezt követően a JAK kinázok foszforilálják a hozzájuk kapcsolódó receptorokat és a STAT fehérjéken keresztül befolyásolják a sejtmagban a génexpressziót. Az aktiválódó JAK-ok és STAT-ok specifikus kombinációja az érintett ligandtól és receptortól függ.

A JAK/STAT útvonal blokkolása új terápiás lehetőségeket jelent RA-ban, amely során a JAK-gátlók (Jakinib) képesek gátolni ezt az útvonalat és ezáltal az azt használó citokineket. A tofacitinib egy orálisan alkalmazható, kis molekulású JAK-gátló, amely hatékonyan képes a JAK1 és a JAK3, valamint kisebb mértékben a JAK2 gátlására. A JAK-gátlók RA-s betegeknél ezidáig mind biztonságosság, mind pedig hatékonyság tekintetében jól szerepeltek, és már négy különböző Jakinib, köztük a tofacitinib is engedélyezett RA kezelésére. A tofacitinib volt az első Jakinib, amelyet mind az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA), mind pedig az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) jóváhagyott a közepesen súlyos vagy súlyos RA-ban szenvedő betegek számára. A tofacitinib számos citokin, többek között az IL-12, az IL-23, az IL-6 család tagjai, az interferonok, valamint a γ -láncú citokinek jelátviteli útvonalát képes gátolni. A klinikai vizsgálatokban a tofacitinib hatékonyan gátolta a radiológiai ízületi károsodás progresszióját. A tofacitinib mellett, már a baricitinib is elérhető, amely képes reverzibilisen gátolni mind a JAK1, mind pedig a JAK2 kinázokat. A baricitinib szintén jelentősen javította a klinikai tüneteket, csökkentette a radiológiai progressziót, valamint a biztonságossága is megfelelő volt. Az upadacitinib egy szelektív JAK1-gátló, mely mind monoterápiában, mind egyéb csDMARD-dal kombinálva jelentős hatékonyságot mutatott olyan betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően a csDMARD-ra vagy egy korábbi bDMARD-ra.

1.4. Akcelerált atherosclerosis

A hagyományos rizikó faktorok, mint például a dohányzás, a fizikai inaktivitás, a hiperkoleszterinémia és a magas vérnyomás, nem magyarázzák teljes mértékben az RA-s betegeknek megfigyelt megnövekedett kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást. Korábbi vizsgálatok bizonyítékot találtak a szubklinikai atherosclerosis megnövekedett gyakoriságára RA-s betegeknek. Az atherosclerosis jeleit, mint például az endotél diszfunkciót és az artéria carotis intima-media megvastagodását (ccIMT), már korai RA-s betegeknek is megfigyelték.

A fokozott szisztémás gyulladás lehet a kulcsmechanizmus, amely az RA-t a megnövekedett CV kockázatokkal és az akcelerált atherosclerosis-sal összekapcsolja. Valójában mind az RA, mind az atherosclerosis közös patofiziológiai jellemzőkkel és mögöttes mechanizmusokkal rendelkezik. RA-ban és atherosclerosisban is az endothel aktiváció, a kollagén degradáció, a gyulladásos sejtek felhalmozódása és neovaszkularizáció figyelhető meg. Az érintett gyulladásos sejtek, különösen a monociták/makrofágok és a T-limfociták döntő szerepet játszanak a patogenezisben. Ezen sejtek olyan pro-inflammatorikus citokineket termelnek, mint az IL-6 és a TNF- α , amelyek nemcsak a gyulladásos sejtek infiltrációját fokozzák az erek intima rétegébe, hanem az MMP-k expresszióját is serkentik, ami ízületi destrukciót és az érrendszeri extracelluláris mátrix lebomlását eredményezi. Az IL-6 és a TNF- α továbbá elnyomja a ciklooxygenáz-1 és a nitrogén-oxid termelését, ami endotheldiszfunkciót eredményez. Összességében tehát a közös gyulladásos útvonalak hozzájárulnak mind az RA, mind pedig az atherosclerosis patogeneziséhez, összekapcsolva ezt a két állapotot sejt és molekuláris szinten is.

A különféle autoantitesteket is összefüggésbe hozták a CVD-vel. ACPA-kat találtak az atherosclerotikus plakkokban, melyek a hagyományos CV kockázati tényezőktől függetlenül, fokozott koszorúér-meszesedéssel és atherosclerosis-sal hozhatók összefüggésbe. A NET-ek a gyulladás fenntartásán keresztül szintén hozzájárulhatnak az atherosclerosis-hoz és az RA-hoz.

1.5. Csontvesztés

Az RA generalizált csontvesztéssel és helyi gyulladásos csontfelszívódással is jár. A csonttritkulás prevalenciája RA-ban körülbelül 30%, ami kétszerese az átlagos populációban

megfigyelt értéknek. Az RA-s betegek ásványi csontsűrűsége (BMD) csökkent, a kortikális porozitás megnövekedett, valamint a csigolya- és csípőtörések rizikója majdnem kétszerese az egészséges egyénekhez képest. A betegség hosszú időtartama, a magas betegségaktivitás és a csontbiomarkerek megnövekedett szintje további tényezők, amelyek RA-ban hozzájárulnak a csonttritkulás és a csonttörések kockázatának emelkedéséhez. A közelmúltban végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a helyi és szisztémás csontvesztés már a klinikai tünetek megjelenése előtt is bekövetkezhet.

1.5.1. RANK-RANKL rendszer

A csontok fiziológias átalakulását az oszteoblasztok és az oszteoklasztok működése közötti egyensúly tartja fenn. A mesenchymális prekursor sejtekből származó oszteoblasztok döntő szerepet játszanak a csontszövet szintézisében és mineralizálásában. Másrészt a vérképző őssejtekből származó oszteoklasztok katalitikus enzimek és különféle savak termelése révén lebontják a csontmátrixot és hozzájárulnak a csontreszorpcióhoz. A csontanyagcsere különböző csontbiomarkerek, például oszteokalcin (OC), I-es típusú prokollagén N-propeptid (P1NP), C-terminális telopeptid (CTX) és kathepszin K (CATHK) segítségével követhető nyomon. Az OC, amelyet kizárólag az oszteoblaszt szekretál, és a P1NP, amelyet az I-es típusú prokollagénből hasítanak és az oszteoblasztok és fibroblasztok szintetizálnak, a csontképződés jól ismert markerei. Eközben a CTX, mely a csontmátrix enzimatis lebonatása során szabadul fel, a CATHK-t amelyet pedig az aktivált oszteoklasztok választanak ki, a csontreszorpció potenciális markerei. Az oszteoblasztok a RANK-RANKL rendszeren keresztül szabályozzák az oszteoklasztok differenciálódását és aktiválódását. A RANKL az oszteoklasztok kialakulását és működését az oszteoklaszt prekursorokon és érett sejteken egyaránt megtalálható RANK-receptorokhoz való kötődése révén szabályozza, amit a makrofág kolónia stimuláló faktor (M-CSF) segít elő. A szinoviális fibroblasztok, az aktivált B-sejtek és T-limfociták, valamint az oszteoblasztok kulcsszerepet játszanak a RANKL termelésében. Míg a RANKL elősegíti az oszteoklasztok proliferációját, differenciálódását és érését, az oszteoprotegerin (OPG) elnyomja ezt a folyamatot azáltal, hogy gátolja a RANKL és receptora közötti kölcsönhatást, így szabályozva az osteoclastogenezist. Az OPG a TNF-receptor család tagja, és a RANKL szolubilis "csali" receptoraként működik. Az OPG-t az oszteoblasztok termelik, ami a RANKL és receptora közötti kölcsönhatás blokkolásával gátolja

az oszteoklasztok érését és differenciálódását. Az OPG-hiányos egereknél a túlzott csontfelszívódás miatt súlyos csonttritkulás alakult ki, míg az OPG túlzott expressziója az egereknél kóros csontosodáshoz vezet, mivel nem képesek oszteoklasztokat képezni. Az OPG tehát fontos szerepet játszik a csontfelszívódás gátlásában, az OPG/RANKL arányának megzavarása közvetlenül befolyásolja a csontvesztést gyulladásos állapotokban. A gyulladásos csontvesztés és csontreszorpció a pro-inflammatorikus citokinekkal, köztük a TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17 és IL-23, valamint az autoantitestekkel és a RANK-RANKL rendszerrel van összefüggésben. Az IL-6 és a TNF- α közvetlenül képes befolyásolni mind a csontlebontást, mind pedig a csontképződést RA-ban. A TNF- α elősegíti az osteoclastogenezist, növeli a RANKL expresszióját az osteoclastokban és a limfocitákban, illetve a DKK-1 termelésének indukálásával elnyomja a csontképződést. Ezen hatások az OPG/RANKL arány emelkedését eredményezik, ami pedig felgyorsult csontvesztéshez vezet, miközben a TNF- α gátolja az osteoblastogenezist is. RA-ban a TNF- α -gátlókkal történő kezelés hatására, az OC és a P1NP szintek megemelkedtek, és csökkentek a CTX és a RANKL szintek. Továbbá a TNF- α -gátlók növelik az OPG/RANKL, a P1NP/CTX és az OC/CTX arányokat, elősegítve a csontanyagcsere kedvező egyensúlyát.

A T-limfociták (Th1, Th2, Th17 és Treg) szintén kulcsszerepet játszanak a csont remodelling modulálásában rheumatoid arthritisben, azáltal hogy a Treg, Th1 és Th2 sejtek képesek gátolni az osteoclastogenezist.

1.5.2. Wnt jelátviteli út vonal

A RANK-RANKL rendszer mellett a Wnt (Wingless) jelátviteli út vonal is részt vesz az oszteoblasztok és az oszteoklasztok aktiválásában és differenciálódásában, valamint az embriogenezis során más funkciókban. A Wnt jelátviteli út vonalak szabályozzák az osteoblastogenezist, az oszteoblasztok érését, az OPG szintézist, és ezáltal a csontképződést. A Wnt-út vonalak aktiválása serkenti az osteoblastogenezist és indukálja az oszteoblasztok OPG termelését. Az OPG a RANKL ún. "csali" (decoy) receptoraként működik, ezáltal gátolja a RANKL által indukált osteoclastogenezist és a csontreszorpciót. A Wnt- β -katenin jelátviteli út vonalnak két jól ismert endogén inhibitora van, a sclerostin (SOST) és a Dickkopf- 1 (DKK1), amelyek képesek a csontképződést csökkenteni. A DKK1 a RANK/RANKL interakciók növelésével elősegíti az osteoclastok differenciálódását. A SOST és a DKK-1 közvetlenül is

befolyásolhatják egymást, ugyanis azt találták, hogy a DKK-1 gátlása csökkenti a SOST szintjét egerekben. A SOST az oszteociták RANKL-termelésre gyakorolt autológ hatása révén szintén elősegíti a csontfelszívódást. Korábbi vizsgálatok során azt találták, hogy az RA-s betegek szinoviális folyadékában megnövekedett a RANKL és csökkent az OPG szintje az OA-s betegekhez képest, továbbá RA-s betegeknél csökkent OPG/RANKL arányt figyeltek meg. Kimutatták, hogy azoknál az RA-s betegeknél, akiknél magasabb DKK-1 szinteket mértek a szinoviális folyadékban és a szérumban, azoknál fokozott eróziós kockázat találtak.

1.5.3. Autoantitestek a csontvesztésben

Úgy tűnik, hogy az autoantitestek RA-ban jelentős hatással vannak a csontvesztés mechanizmusára. Az ACPA-pozitív betegek súlyosabb osteopeniát, csonteróziót és agresszívabb betegségprogressziót mutatnak mind klinikailag, mind radiológiailag, az ACPA-negatív betegekhez képest. Az ACPA jelenléte fokozhatja az osteoclastok aktiválódását és differenciálódását az arthritis kialakulása előtt. Az ACPA képes kötődni a citrullinált vimentinhez és a CXCL8 termelését indukálhatja, ami az osteoclastok differenciálódásához vezethet. Más autoantitesteket, mint például az anti-karbamilált fehérjéket, a korai arthritises betegeknél alacsonyabb szisztémás BMD-vel hozták összefüggésbe.

1.6. Képalkotó módszerek

1.6.1. Ultrahangos vizsgálómódszerek

Az ultrahangos vizsgálómódszerek a szubklinikus vaszkuláris rendellenességek azonosítására is alkalmazhatók. Az artériás endoteliális diszfunkció noninvazív módon mérhető az áramlásfüggő dilatáció (FMD) alkalmazásakor, mely során a megnövekedett nyírófeszültség által okozott endothel függő vazodilatációt vagyunk képesek mérni ultrahang segítségével. Az artéria carotis intima-media rétegének (IMT) megvastagodása, valamint az ott jelenlévő plakkok CVD rizikó tényezők. Az artériás pulzushullám terjedési sebesség (PWV) a csökkent érfali tágulékonyág jellemzésére használható. Összefüggést találtak a PVW és a coronaria-atherosclerosis között. RA-s betegek esetén megnövekedett carotis IMT-t,

abnormális artériás FMD-t és megnövekedett PWV-t mértek, amelyek mind a későbbi CV események kialakulásának jelei.

1.6.2. ^{18}F -FDG-PET/CT

A ^{18}F -fluorodeoxiglükóz-pozitronemissziós tomográfia/kompúter tomográfia (^{18}F -FDG-PET/CT) képes a szöveti gyulladásos folyamatok szimultán vizsgálatára az egész testben, így ez a képalkotó módszer használható az érrendszeri és az ízületi gyulladás mértékének vizsgálatára egyazon betegen esetében. Spondylitis ankylopoetica (SpA), arthritis psoriatica (PsA) és RA-s betegek esetén az artériafalban megnövekedett FDG-felvételt mértek, illetve a PET/CT képes kimutatni az érfali gyulladást nagyér vasculitisben is.

1.6.3. DXA és QCT

A csonttritkulás prevalenciája RA-s betegek körében körülbelül 30%-ra tehető. A BMD mérésére a kettős energiájú röntgenabszorpció (DXA) vizsgálatot a combcsonton és az ágyéki gerincoszlopon tekintik a standard módszernek csonttritkulás esetén. Azonban a perifériás kvantitatív komputertomográfia (QCT) lehetővé teszi a volumetrikus (3 dimenziós) BMD vizsgálatát, valamint a csont mikroarchitektúrája mellett a kortikális és trabekuláris csont mérését is. Ezzel szemben a DXA csupán a területi (2 dimenziós) BMD értékelésre korlátozódik.

2. Célkitűzések

A disszertáció célja, a JAK-gátlás hatásainak vizsgálata az RA-ban szenvedő betegek ér- és csontrendszerének állapotára vonatkozóan. Egy 12 hónapos követéses vizsgálatot végeztünk a tofacitinib csontanyagcserére és csontsűrűsége, valamint az aorta- és ízületi gyulladásra gyakorolt terápiás hatásainak vizsgálatára. Bár a célzott terápiák potenciális előnyöket mutattak a csont remodellingre, az érrendszeri és szisztémás gyulladásra, PET-CT vizsgálatokban még nem szerepeltek JAK-gátlók. Továbbá nem végeztek olyan prospektív vizsgálatokat, amelyek PET/CT képalkotó módszert alkalmaztak volna az ízületi és érrendszeri gyulladások egyidejű vizsgálatára RA-s betegeknél.

Elsődleges célok:

- Az ér- és ízületi gyulladás vizsgálata ¹⁸ F-FDG-PET/CT képalkotó módszerrel.
- A csontanyagcsere változásainak vizsgálata
- A csontok állapotának és az ásványi csontsűrűségnek felmérése DXA és QCT segítségével
- Az érrendszer állapotának vizsgálata ultrahang segítségével
- A betegség aktivitásának változásainak vizsgálata

Másodlagos célok:

- A csontsűrűség és a laboratóriumi biomarkerek korrelálása
- Az ér- és ízületi gyulladás korrelálása egymással
- A vaszkuláris és szinoviális gyulladás illetve a csont biomarkerek korrelációja
- Az ér- és ízületi gyulladás illetve a csontrendszer állapotának paraméterei közötti összefüggések megállapítása
- Az ér- és ízületi gyulladás és a betegség aktivitásának korrelálása
- Az ér- és ízületi gyulladás korrelációja a vaszkuláris paraméterekkel

3. Betegek és módszerek

3.1. A vizsgált betegcsoport jellemzői

Összesen 30 aktív RA-s beteget vontunk be a vizsgálatba, 27 nőt és 3 férfit, akiknek a DAS28-CRP pontszámuk $\geq 3,2$ volt. A betegek életkora 18-80 év volt, az átlagéletkor $52,8 \pm 10,0$ év (27-69), a betegség átlagos időtartama pedig $7,7 \pm 5,0$ év (1-21) volt. A beválasztási kritériumok közé tartozott betegek definitív diagnózisa, melyet a 2010-es EULAR/ACR klasszifikációs kritériumok alapján állítottunk fel. A betegeknek legalább 3,2-es DAS28 értékkel kellett rendelkezniük a vizsgálat indulásakor, valamint a célzott terápia klinikai indikációjának is fenn kellett állnia. A bevont betegek vagy tsDMARD terápiára naivak voltak ($n=16$), vagy korábban legfeljebb egy biológiai DMARD kezelésben részesültek ($n=14$). A tofacitinib terápiát a korábbi bDMARD kezelés leállítása és a megfelelő kimosási időszakot követően kezdték meg. Infekció fennállása, RA-n kívül egyéb gyulladásos megbetegedés, krónikus vese- vagy májelégtelenség, a JAK-gátlás kontraindikációja, antiporortikumok (biszfoszfonátok, kalcitonin, teriparatid, denosumab) használata, nem kontrollált CVD vagy magas vérnyomás betegség, valamint az elmúlt 10 évben diagnosztizált rosszindulatú daganatos betegség esetén a betegek bevonása a vizsgálatba nem volt megengedett. A betegek egyike sem rendelkezett ismert primer csonttritkulással az RA diagnózisát megelőzően. Összesen 10 beteg az 5 mg-os és 6 beteg a 10 mg-os alcsoportból részesült D-vitamin kezelésben a bevonás időpontjában, a D-vitamin-pótlás dózisa azonban a vizsgálat során nem változott. Bár a betegek közül sokan korábban kortikoszteroidot kaptak, a vizsgálat előtt legalább három hónappal minden beteg abbahagyta a kortikoszteroidok szedését.

A betegek randomizációt követően naponta kétszer (bid) 1:1 arányban, 5 mg vagy 10 mg dózisú tofacitinibet kaptak. A tofacitinib mellett minden beteg egyidejűleg csDMARD-terápiában is részesült, metotrexát ($n=17$), leflunomid ($n=5$) vagy szulfaszalazin ($n=3$) kezelést kaptak. Az egyidejűleg alkalmazott csDMARD-terápiák dózisa a vizsgálatot megelőzően legalább egy évig stabil maradt, és a vizsgálat időtartama alatt az adagok nem változhattak. A laboratóriumi méréseket és klinikai értékeléseket a vizsgálat kezdetén, a 6. és a 12. hónapban végezték, míg az FDG-PET/CT-vizsgálatokat a vizsgálat indulásakor és 12 hónap elteltével értékelték. Négy beteg (mindkét karon kettő) 6 hónap után elhagyta a vizsgálatot, két beteg a

kezelés hatástalanságára hivatkozott, egy betegnél emelkedett a transzaminázszinteket mértünk, egy beteg pedig külföldre költözött, így nem tudta folytatni a vizsgálatot. Az adatelemzésbe csak azokat a betegeket vontuk be, akik sikeresen befejezték az egyéves kezelési időszakot. Összesen tizennégy betegnek volt magas vérnyomása, kettőnek cukorbetegsége, és hét beteg dohányzott a beválasztás pillanatában.

3.2. Klinikai vizsgálatok

A klinikai vizsgálatokat a kiindulási időpontban, valamint 6 és 12 hónappal a tofacitinib-terápia megkezdése után végeztük el. A kórelőzményt kérdőív segítségével vettük fel, amely dohányzási szokásokra, mellkasi fájdalomra, magas vérnyomásra, CVD-re, csonttörésekre és a vizsgálatot megelőző két éven belüli cukorbetegségekre vonatkozó kérdéseket tartalmazott. Ezt részletes fizikális vizsgálat és a betegség aktivitásának meghatározása követte a DAS28-CRP (3 változó) segítségével. A betegek funkcionális kapacitását az egészségfelmérő kérdőív (HAQ) segítségével értékeltük.

3.3. Laboratóriumi mérések

Az betegektől vérmintákat gyűjtöttünk a kiinduláskor, valamint a terápia megkezdése után 6 és 12 hónappal. A vérmintákat etilén-diamin-tetraacetáttal (EDTA) kezelt csövekbe vették le és azonnal feldolgozták, aliquotokra osztották és -70°C-on tárolták a felhasználásig.

Az IgM reumatoid faktor (RF) és a magas érzékenyséű CRP (hsCRP) szérumszintjét kvantitatív módon, nephelometriával (Cobas Mira Plus, Roche Diagnostics, Basel, Svájc), RF és CRP reagensek (mindkettő Dialab, Budapest, Magyarország) felhasználásával mértük. Az ACPA (aCCP) autoantitestek kimutatását szérummintákban egy második generációs Immunoscan-RA CCP2 ELISA teszt (Euro Diagnostica, Malmö, Svédország) segítségével végeztük. A vizsgálatot a gyártó által megadott utasításoknak megfelelően végeztük el.

A lipideket, lipoproteineket és apoproteineket, beleértve a trigliceridet (TG), az alacsony sűrűségű lipoprotein-koleszterint (LDL-C), a nagy sűrűségű lipoprotein-koleszterint (HDL-C), az összkoleszterint (TC), a lipoprotein a-t [Lp(a)], az apoprotein A-t (ApoA) és B-t (ApoB) rutin laboratóriumi módszerekkel határoztuk meg.

A szérumban 25-hidroxi-D3-vitamin (25OHVITD3; DiaSorin; foszfát (P; Roche Diagnostics); kalcium (Ca; Roche Diagnostics); parathormon (PTH; Roche Diagnostics); sclerostin (SOST; Biomedica); I-es típusú kollagén C-terminális telopeptid (CTX; Roche Diagnostics), prokollagén 1 N-terminális propeptid (P1NP; Roche Diagnostics); kathepszin K (CATHK; Biomedica) és osteocalcin (OC; Roche Diagnostics) meghatározása ELISA-val történt. A Dickkopf-1 (DKK1); az osteoprotegerin (OPG) és a szolubilis RANKL szintjét áramlási citometriával, egyedi multiplex bead immunoassay kit (LEGENDplex, BioLegend) segítségével határoztuk meg és a LEGENDplex szoftverrel elemeztük. Minden mérést három időpontban végeztünk: a kiindulási időpontban, a kezelés megkezdése után 6 hónappal majd 12 hónappal.

3.4. A csontsűrűség mérése

A csípőcsontok és az ágyéki gerinc területi BMD értékének meghatározásakor, a vizsgálat időtartama alatt, egyetlen technikus végezte a DXA vizsgálatot a LUNAR Prodigy denzitométer (GE-Lunar Corp., Madison, WI, USA) segítségével. A BMD meghatározására perifériás kvantitatív CT vizsgálatot alkalmaztunk, mely során meghatároztuk a vizsgált alany domináns alkarján a totális, trabekuláris és kortikális BMD-t (Stratec Medizintechnik GmbH, Pforzheim, Németország). A QCT képes különbséget tenni a trabekuláris és a kortikális csont között. A QCT-vel kapott kérgi, trabekuláris és teljes BMD értékeket mg/cm^3 -ben adtuk meg, az elemzést pedig az XCT6.00B szoftverrel (Stratec Medizintechnik GmbH, Pforzheim, Németország) végeztük.

3.5. ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálatok

Minden betegnél ^{18}F -FDG-PET/CT (Philips Gemini TF) vizsgálatot végeztünk legalább 6 óras éhezést és szérumglükózsztint ellenőrzést követően. A teljes test CT vizsgálatokat az AnyScan PC rendszerrel (Mediso Medical Imaging Systems, Budapest, Magyarország) a koponyaalaptól a térd magasságáig készítettük. A felvételeket két órával a ^{18}F -FDG radiofarmakon ($4,4 \text{ MBq}/\text{kg}$) intravénás beadása után végeztük. A PET- és CT-felvételek vizuális értékelése után elvégezték az érfali gyulladás kvantifikációját is. Kétdimenziós, kör alakú régiókat (ROI) jelöltünk ki az aorta külső kontúrján, és csőszerű régiókká (VOI)

egyesítettük, amelyek 5 előre meghatározott aorta-szegmenst (felszálló aorta, aortaív, leszálló mellkasi aorta, szuprarenális és infrarenális hasi aorta) alkottak egy erre a célra kifejlesztett elemző szoftver (InterView FUSION, Mediso, Budapest, Magyarország) segítségével a maximális (SUVmax) és átlagos standardizált felvételi értékek (SUVmean) meghatározásához. Az átlagos cél-háttér arány (TBRmean) és a maximális cél-háttér arány (TBRmax) széles körben használt paraméterek az érrendszeri gyulladás mérésére. Az aorta TBR-VASCmax és TBR-VASCmean értékeket úgy kaptuk meg, hogy az aorta szegmensek SUV-VASCmax vagy SUV-VASCmean értékeit elosztottuk a vena cava superior (pool) SUV_{mean} értékével. Az átlagos metabolikus térfogati produktum (MVP_{mean}) a SUV_{mean} értékek és a VOI térfogat (cm³) szorzataként számítottuk ki minden egyes szegmensre. A szinoviális gyulladás számszerűsítéséhez az SUV-SYNmax és SUV-SYNmean értékeket az 5 előre meghatározott ízületi régió (kéz/csukló, könyök, váll, csípő és térd) körül mindkét oldalon elhelyezett VOI régiókban mértük meg, és a máj SUV-LIVmean értékét használtuk referenciaértékként. Ezért az ízületi gyulladás mértékét az egyes ízületi régiók SUV-SYNmax/SUV-SYNmeanliv arányaként fejeztük ki. Végül kiszámítottuk az öt előre meghatározott aorta szegmens öt TBR-VASCmax és TBR-VASCmean értékeinek átlagát ($\pm$ SD), valamint az öt ízületi régió öt SUV-SYNmean és SUV-SYNmean/liv értékeinek átlagát ($\pm$ SD).

3.6. A vaszkuláris patofiziológia vizsgálata

3.6.1. Áramlás mediált dilatáció, intima-media vastagság, pulzushullám terjedési sebesség

Az artéria brachialis áramlás mediált dilatációt (FMD) és a carotis artériák intima-media vastagságát 5-10 MHz-es lineáris transzducerrel (Hewlett-Packard Sonos 5500) az eszköz alkalmazási előírásainak megfelelően vizsgáltuk. A pulzushullám terjedési sebesség (PWV) az artériás merevség értékelésére szolgál, melyhez a TensioClinic arteriográf rendszert (Tensiomed Ltd, Budapest, Magyarország) használtuk. A vizsgálatok során ugyanaz a vizsgáló végezte el az FMD, IMT és PWV értékelését a kiindulási időpontban és a 12. hónapban.

3.7. Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzésre különböző módszereket alkalmaztunk, melyek elvégzésére az SPSS 22.0 verziójú (IBM, Armonk, NY, USA) szoftvert használtuk. A folytonos változókat kétmintás t-próbával és Wilcoxon próbával hasonlítottuk össze, az értékeket pedig átlag $\pm$ SD-ként jellemeztük, míg a kategorikus változókat százalékos arányban fejeztük ki. A folytonos változók eloszlását a Kolmogorov-Smirnov-teszttel értékeltük. A nominális változókat Pearson-féle χ^2 próbával vagy Fisher teszttel hasonlítottuk össze. Az egyváltozós és többváltozós regresszióanalíziseket a különböző paraméterek, mint függő és független változók közötti összefüggések vizsgálatára használtuk. A valószínűségi szintet $p < 0.05$ értéktől tekintettük szignifikánsnak. Lépcsőzetes módszert alkalmaztunk a többváltozós regresszióanalízis során, hogy megvizsgáljuk mely független változók gyakorolnak tényleges hatást a függő változókra.

A független változók két függő változóra gyakorolt hatásának egyidejű értékelésére többváltozós varianciaanalízist (MANOVA) végeztünk, míg a különböző paraméterek, köztük a terápia további hatásának meghatározására a BMD és a PET/CT paraméterek 12 hónapos változására a különböző paraméterek ismételt méréses varianciaanalízisét (RM-ANOVA) alkalmaztunk. Ezekben az elemzésekben a parciális η^2 értéke 0.01-es érték esetén kevés, a 0.06-os érték közepes és a 0.14-es érték erős hatást sugallnak.

4. Eredmények

4.1. A tofacitinib kezelés hatása a csontanyagcserére RA-ban

4.1.1. A betegek jellemzői és klinikai válasz a tofacitinib terápiára

A harminc betegből négy nem fejezte be a vizsgálatot; mindkét csoportból két résztvevő a hat hónapos terápia után visszalépett. A vizsgálat megszakításának okai különfélék voltak, többek között a kezelés hatástalansága, a transzaminázszintek emelkedése és a vizitek megszakítása is szerepelt köztük. Az elemzésbe összesen huszonhat beteg került be, mindegyik csoportból tizenhárom fő, akik befejezték a vizsgálatot.

A JAK-gátlás hatékonyan csökkentette a betegség aktivitását és a szisztémás gyulladást, ahogy azt a CRP-szint csökkenésében is tapasztaltuk mindkét csoport esetében. A teljes kohorszban (n=26) a DAS28 érték szignifikáns csökkenést mutatott, ugyanis a kiindulási $5,05 \pm 0,77$ értékről 6 hónap után $3,31 \pm 0,91$ ($p < 0,001$) értékre csökkent, a 12 hónapos terápia után pedig $3,32 \pm 1,12$ -re ($p < 0,001$). Az 5 mg-os alcsoportban is szignifikánsan csökkenést tapasztaltunk DAS28 pontszámban 6 hónap után ($3,23 \pm 0,54$; $p < 0,001$) és 12 hónap után ($3,05 \pm 0,77$; $p < 0,001$) is a kiindulási értékhez ($4,80 \pm 0,69$) képest. A 10 mg-os alcsoportban a DAS28 értéke a kiinduláskor $5,29 \pm 0,79$ volt, majd 6 és 12 hónap elteltével $3,39 \pm 1,19$ -re ($p < 0,001$), illetve $3,58 \pm 1,36$ -ra ($p < 0,001$) csökkent. A betegek teljes kohorszában a tofacitinib-kezelés hatására a CRP-szint a kiindulási $14,8 \pm 14,9$ mg/l-ről a 6 hónapos kezelést követően $5,3 \pm 5,3$ mg/l-re ($p < 0,001$), a 12 hónapos kezelést követően pedig $7,4 \pm 7,7$ mg/l-re ($p = 0,001$) csökkent. Az 5 mg-os alcsoportban is szignifikáns csökkenést találtunk a CRP-szintek esetében, ugyanis a kiindulási $13,3 \pm 9,7$ mg/l-ről a 6. hónapra $5,3 \pm 3,7$ mg/l-re ($p = 0,002$) csökkent, majd $7,1 \pm 4,0$ mg/l-re ($p = 0,022$) a 12. hónapra. A 10 mg-os alcsoportot külön elemezve a CRP szintje a kiindulás $16,3 \pm 18,9$ mg/l-ről $5,2 \pm 6,7$ mg/l-re ($p = 0,016$) redukálódott 6 hónap után, illetve $7,7 \pm 10,3$ mg/l-re ($p = 0,014$) 12 hónap elteltével. A betegek funkcionális állapotának vizsgálatára a HAQ életminőség indexet használtuk. A teljes kohorszban szignifikáns javulást tapasztaltunk a HAQ indexben a kiindulási értéktől a 6. hónapig, $1,38 \pm 0,58$ -ról $1,02 \pm 0,67$ -re ($p = 0,001$), és a 12. hónapig $1,02 \pm 0,71$ -re ($p = 0,001$). A HAQ érték, a 10 mg-os alcsoportban, 6 hónap ($1,10 \pm 0,74$; $p = 0,010$) és 12 hónap után ($1,15 \pm 0,73$; $p = 0,005$) is javult a kiindulási

értékhez ($1,59 \pm 0,50$) képest, ugyanakkor nem találtunk szignifikáns csökkenést a HAQ pontszámokban az 5 mg tofacitinibet szedő alcsoportban.

4.1.2. A tofacitinib terápia hatása a csontvesztésre és a csont biomarkerekre

A 12 hónapos vizsgálat során a tofacitinib terápia bebizonyította, hogy képes lehet hatékonyan megelőzni a további csontvesztést RA-s betegeknél. Az egyéves időszak alatt, a teljes kohorszban illetve az 5 mg-os vagy 10 mg-os alcsoportokban ($p=NS$) nem észleltünk szignifikáns változásokat a DXA vizsgálattal meghatározott combnyak (DXAFNBMD) és az L2-4 csigolyák (DXAL24BMD) területi BMD-jében. A QTC vizsgálatok során sem tapasztaltunk szignifikáns változást a kérgi (QTCORTBMD), a trabekuláris (QCTTRABBMD) és a teljes (QCTTOTBMD) volumetrikus BMD-ben a kiindulási érték és az egyéves vizsgálati időpont között sem a teljes kohorszban, sem pedig az 5 vagy 10 mg-os alcsoportokban ($p=NS$). Az egyéves tofacitinib kezelés az 5 mg-os alcsoportban -1,5% és 0,1%, a 10 mg-os tofacitinib alcsoportban -0,2% és 1,4%, a teljes kohorszban pedig -0,9% és 0,7% közötti területi BMD-változást eredményezett. A volumetrikus BMD változása -8,1% és 8,2% között volt az 5 mg-os alcsoportban, -1,5% és 4,9% között a 10 mg-os alcsoportban és -4,9% és 6,6% között a teljes kohorszban.

A csont biomarkereket tekintve összesen 12 csontanyagcsere markert vizsgáltunk. A kiindulási értéktől a 6. hónapig szignifikáns növekedést figyeltünk meg az OC szintjében ($p=0,013$), illetve a 12. hónapban non-szignifikáns javulást tapasztaltunk. A CTX szintek szignifikánsan csökkentek a kiindulási értéktől a 6. hónapra ($p=0,009$) és a 12. hónapra ($p=0,003$). Az OPG szintjében is emelkedés volt megfigyelhető a tofacitinib-kezelést követő 6. hónapra ($p=0,006$) és 12. hónapra ($p=0,004$), valamint a D3-vitamin szintje is emelkedett a kiindulási értéktől a 6. hónapra ($p=0,017$) és a 12. hónapra ($p=0,009$). Az alcsoportokat megvizsgálva azt tapasztaltuk, hogy az 5 mg-os csoport esetében az OC szintek szignifikánsan emelkedtek a kezelés 6. hónapjára ($p=0,027$), csakúgy mint az OPG szintek 6 hónap ($p=0,005$) és 12 hónap ($p=0,002$) elteltével. Ezenfelül a D3-vitamin szintek is szignifikánsan emelkedtek a kiindulási értékről a 6. ($p=0,001$) és 12. hónapra ($p=0,004$). A 10 mg-os alcsoportban a CTX szintek csökkenését találtuk a 6. ($p=0,005$) és 12. hónapokra ($p=0,007$), az OPG értékek pedig emelkedtek 6 hónap ($p=0,047$) és 12 hónap ($p=0,029$) tofacitinib kezelést követően. A JAK-gátlás ugyanakkor nem változtatta meg jelentősen a RANKL, SOST, DKK1, P1NP és PTH

szinteket, de kedvező változásokat találtunk a P1NP/CTX és OC/CTX arányokban, azonban az OPG/RANKL arányban nem. A P1NP/CTX arány szignifikáns növekedését találtuk a teljes betegcsoportban a kiindulási értéktől a 6. ($p=0,002$) és 12. hónapra ($p=0,001$). Az OC/CTX arányok szintén növekedtek a kiindulási értéktől a 6. ($p<0,001$) és a 12. hónapra ($p<0,001$). Az 5 mg-os alcsoportban a P1NP/CTX arányok szignifikánsan emelkedtek 6 hónap ($p=0,023$) illetve 12 hónap ($p=0,013$) a tofacitinib terápiát követően, míg a 10 mg-os alcsoportban nem találtunk szignifikáns változásokat. Emellett az 5 mg-os alcsoportban az OC/CTX arányok szignifikánsan emelkedtek a kiindulási értéktől a 6. hónapra ($p=0,010$), valamint a 12. hónapra ($p=0,013$). Ezenkívül a 10 mg-os csoportban is, az OC/CTX arányok szintén emelkedtek 6 ($p=0,002$) és 12 hónapnyi ($p=0,005$) terápiát követően. Amikor az alcsoportokat összehasonlítottuk, nem találtunk közöttük szignifikáns különbséget.

Összefüggést találtunk azonban a laboratóriumi biomarkerek és a csontsűrűség paraméterei között a kiindulási állapotban és egy évnyi tofacitinib terápiát követően. A Pearson-féle korrelációs elemzés során negatív korrelációt figyeltünk meg a DXAL24BMD-0 és a CTX-0, CTX-12, P1NP-12 és OC-12 között ($p<0,005$). Továbbá a DXAL24BMD-12 negatívan korrelált a RANKL-0-val, a CTX-0-val, valamint a P1NP-12-vel és a CTX-12-vel ($p<0,05$). A DXAFNBMD-0 fordított korrelációt mutatott az OC-0-val, CTX-0-val, CTX-12-vel, P1NP-12-vel és OC-12-vel ($p<0,05$). Hasonlóképpen, a DXAFNBMD-12 negatívan korrelált a CTX-0, OC-0, CTX-12, P1NP-12 és OC-12 értékekkel ($p<0,05$). A QCTTOTBMD-0 és a QCTTRABBMD-0 tekintetében mindkettő negatív összefüggést mutatott a PTH-12-vel, azonban a QCTCORTBMD-12 fordítottan korrelált a RANKL-0-val ($p<0,05$).

Az egyváltozós regresszióanalízis során azt találtuk, hogy a RANKL-0, CTX-0, CTX-12 és P1NP-12 értékek inverzen határozhatják meg a DXAL24BMD-12 ($p<0,05$) értékét, míg a CTX kezdeti értéke (CTX-0) negatív meghatározója lehet a DXA vizsgálat által meghatározott kiindulási L2-4 BMD értéknek (DXAL24BMD-0). Az OC-0, a CTX-0 és a betegek életkora negatív előrejelzői voltak a DXAFNBMD-0 és a DXAFNBMD-12 értékeknek. Ezenkívül a P1NP-12 és az OC-12 fordítottan korrelált a DXAFNBMD-12-vel ($p<0,05$). A QCTTRABBMD-0 értéket negatívan határozta meg a DAS28-12, a QCTTOTBMD-12 és a CRP-12 értékek, míg a QCTCORTBMD-12 értékét a RANKL-0 és a CRP-12 értékek határozták meg negatívan ($p<0,05$). A többváltozós elemzés megerősítette a fordított összefüggéseket a CTX-0 és a DXAL24BMD-12 értékek, az életkor és az OC-0 értékek a DXAFNBMD-0, életkor, OC-0 értékekkel, valamint

a CTX-0 és DXAFNBMD-12 értékkel, továbbá a RANKL-0 és a CRP-12 értékek a QCTCORTBMD-12-vel ($p<0,005$).

Általános lineáris modell ismételt mérések varianciaanalízist (GLM RM-ANOVA) is végeztünk, hogy megvizsgáljuk azokat a független tényezőket, amelyek hozzájárulhatnak a volumetrikus és areális BMD-adatok változásához az egy év során. Az alacsonyabb CRP-0 érték vagy az alacsonyabb életkor a tofacitinib-kezeléssel kombinálva meghatározó tényezőknek bizonyult a QCTCORTBMD 12 hónapos változásában ($p<0,05$).

4.2. A vascularis és ízületi gyulladás vizsgálata PET/CT

4.2.1. A tofacitinib terápia hatása a vascularis és synovialis gyulladásra

Az endotél funkciót és az érfali merevséget a fentebb említett ultrahangos módszerekkel elemeztük (PWV, FMD, cIMT). A PWV és FMD értékekben nem mutatkozott szignifikáns változás a 12 hónap elteltével. Az 5 mg tofacitinibbel kezelt csoportban a cIMT jelentős növekedését figyeltük meg 12 hónap után a kiindulási értékhez képest, azonban a 10 mg-os alcsoportban nem találtunk szignifikáns változást.

A vascularis és ízületi gyulladást a ^{18}F -FDG-PET/CT képalkotó módszer segítségével vizsgáltuk és azt találtuk, hogy az egyéves tofacitinib terápia szimultán csökkentette a synovialis és érrendszeri gyulladást. Az synovialis SUV-SYN átlag értéke a JAK-gátló kezelés 12 hónapját követően jelentősen csökkent ($2,55\pm0,50$) a kiindulási értékhez képest ($3,18\pm1,13$; $p=0,010$). A TBR-SYN átlag értéke szintén szignifikáns csökkenést mutatott a kiindulási értéktől ($1,53\pm0,54$) a 12. hónapra ($1,12\pm0,22$; $p=0,001$). Az aorta TBR-VASC max értéke lecsökkent a kezdeti értékről ($2,17\pm0,52$) 12 hónap elteltével ($1,80\pm0,30$; $p<0,001$). A tofacitinib kezelés egy éve alatt a TBR-VASC átlagértékének egy csökkenő non-szignifikáns tendenciája volt megfigyelhető a kiindulási értéktől ($1,29\pm0,29$) a 12. hónapra ($1,20\pm0,20$; $p=0,170$).

4.2.2. A tofacitinib kezelés vascularis és synovialis gyulladásra gyakorolt hatásának statisztikai elemzése

Az aorta TBR-értékei és az synovialis SUV/TBR értékek között nem találtunk szignifikáns összefüggést. Azonban pozitív, szignifikáns korreláció volt synovialis TBR-SYN átlag érték és SUV-SYN átlag értékek között az anti-CCP, RF, CRP, IMT, PWV, CTX, RANKL, Lp(a) és az L2-4 BMD DXA-val meghatározott értékeivel ($p < 0,05$) a kiindulási értéktől a tofacitinib-kezelés 12. hónapjáig. Az aorta TBR-VASC max érték és TBR-VASC átlagértékei változó és pozitív korrelációt mutattak a PWV, DAS28, P1NP, OC, ESR értékekkel valamint negatív korrelációt a HAQ és az L2-4 BMD értékekkel ($p < 0,05$) a 12 hónapos kezelés után a kezdeti értékekhez képest.

A PET/CT-vel vizsgált synovialis gyulladás pozitív korrelációt mutatott a CTX, Lp(a), CRP, PWV, IMT értékekkel, és fordítottnan korrelált a DXA L2-4 BMD értékkel ($p < 0,05$) 12 hónap után az egyváltozós regresszióanalízisben. Az aortafal gyulladása pozitívan korrelált az OC, P1NP, DAS28, PWV értékekkel, és negatívan a HAQ eredményekkel. A többváltozós regresszióanalízis a Lp(a) és az ízületi gyulladás között összefüggést igazolt egy évnyi JAK-gátló kezelést követően, valamint a vascularis gyulladás és a HAQ, P1NP, illetve DAS28 értékek között ($p < 0,05$).

A MANOVA analízis során a DAS28, a CRP és az ESR értékek szignifikánsan és egymástól függetlenül határozták meg mind a szinoviális gyulladást, mind a PWV vagy FMD értékeket 12 hónap JAK-gátló terápia után ($p < 0,05$). RM-ANOVA analízist alkalmaztunk a tofacitinib kezelés és további tényezők együttes hatásának vizsgálatára a PET/CT paraméterek változásaira az egy éves időszak alatt. A szinoviális TBR-SYN átlag érték és a SUV-SYN átlag érték 12 hónap alatti változását a kezelés és a magasabb kiindulási RANKL-szintek kombinációja határozta meg ($p < 0,05$). Ezen túlmenően, a terápia emelkedett ESR-szinttel vagy alacsonyabb DXA L2-4 BMD értékekkel összefüggést mutatott a TBR-VASC átlag és a TBR-VASC max értékek egyéves időszak alatti változásával ($p < 0,05$).

5. Megbeszélés

A tofacitinib hatása a csontanyagcserére RA-ban

A csontvesztés illetve a szív- és érrendszeri betegségek meghatározó komorbiditások RA-ban. Az RA-s betegek hajlamosabbak az generalizált csonttritkulásra és a lokális csontfelszívódásra. Különböző tanulmányok kimutatták, hogy a biológiai terápiák képesek csökkenteni a csonttritkulás és az ízületi eróziók előfordulását RA-ban. Bizonyítékot találtak arra is, hogy RA-ban a TNF- α -gátlók növelhetik az OC és a P1NP szérumszinteket, miközben csökkentik a CTX-I és a RANKL szintjét, ami a csont remodelling kedvező egyensúlyát eredményezi. A csontbiomarkerek biológiai szerek általi javulását összefüggésbe hozták a gyulladásos markerek, köztük a CRP csökkenésével és a betegség aktivitásának javulásával is RA-ban. A TNF- α -gátló kezelés megállította az általános csontvesztést, és javult vagy nem romlott a betegek BMD értéke. A JAK-gátlók, mint például a tofacitinib, ugyanolyan hatásosnak és biztonságosnak bizonyultak, mint a biológiai szerek. Klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a tofacitinib hatékonyan gátolja a lokalizált csontvesztést és csökkenti a radiográfiás progressziót is. A tofacitinib ízületi károsodást gátló potenciálját még akkor is megfigyelték, amikor tartós gyulladás volt jelen. A JAK-gátlás csökkentette a RANKL-expressziót és a csontreszorpciót egérmodellekben, gátolta az oszteoklasztok differenciálódását, elősegítette az oszteoblasztok aktivitását és stabilizálta a Wnt-függő csontképződést. A baricitinib szintén gátolja a RANKL által közvetített oszteoklaszt-aktivitást.

A tofacitinibnek a gyulladásos ízületi betegségekben a csontanyagcserére gyakorolt hatásaival kapcsolatban kevés kutatást végeztek. Vizsgálatunk azonban kimutatta, hogy a tofacitinib képes megakadályozni a csonttritkulás előrehaladását, mivel sem az areális, sem a volumetrikus BMD nem változott az idő múlásával. Emellett mindkét dózis mellett javultak a klinikai eredmények és csökkent a szisztémás gyulladás. Az areális és volumetrikus BMD mérése DEXA és QCT segítségével történt, amelyekkel értékelhető a trabekuláris és a kortikális csontvesztés, valamint meghatározható a volumetrikus BMD is. Sajnos a BMD-eredményeinket nem tudtuk összehasonlítani a JAK-gátlással kapcsolatos egyéb eredményekkel, mivel a tofacitinibnek a BMD-változásokra gyakorolt hatásáról nem készültek korábbi prospektív vizsgálatok. Vizsgálatunkban a különböző helyeken a területi csontvesztés mértéke 0,2% és 1,5% között változott a tofacitinib-kezelést követően, ráadásul egyes

helyeken még a BMD növekedését is megfigyeltük egy év terápia után, holott a BMD alapján meghatározott éves csontvesztést RA-s betegeknel 2,5% és 3,9% közé becsülik. Egy nemrégiben végzett vizsgálatban az RA-betegek hosszú távú bDMARD/tsDMARD kezelésének védőhatását találták a csontvesztésre, a BMD stabil maradt, míg a hagyományos terápiában részesülő betegek jelentős csontvesztést szenvedtek el.

Megállapítottuk, hogy a tofacitinib növelte a csontképződés markereit, köztük az OPG, OC és 25OHVITD3 szintjét, miközben csökkentette a csontfelszívódás markereit, például a CTX-szintet, ami a csontanyagcsere pozitív egyensúlyához vezetett. Az 5 mg-os és a 10 mg-os adagok vizsgálata során azt találtuk, hogy a napi kétszer 10 mg-os tofacitinib terápiában részesülőknél a kezelés az OPG-szintek emelkedéséhez és a CTX-szintek csökkenéséhez vezetett, míg ezek a változások nem voltak megfigyelhetők az 5 mg-os alcsoportban. Összességében kedvező változásokat találtunk a P1NP/CTX és az OC/CTX arányokban, ami a csont remodelling egyensúlyának javulására utal. A tofacitinibról más vizsgálatokban is beszámoltak már, hogy csökkenti a RANKL szintézisét és növeli az OPG/RANKL arányt. Emellett kimutatták, hogy stabilizálja az anabolikus Wnt-fehérjéket, a β -katenint és az OC-t. Továbbá emelkedett 25OHVITD3-szinteket is megfigyeltünk a tofacitinib terápia hatására, ami összefügghet a betegek funkcionális kapacitásának és fizikai aktivitásának javulásával is.

A korrelációs elemzések során szignifikáns összefüggéseket találtunk a kezdeti és a 12 hónapos kezelés utáni volumetrikus és területi BMD, valamint a különböző csontbiomarkerek, köztük a CTX, a P1NP, a RANKL, az OC és a PTH között. A DXA-val mért areális BMD negatív összefüggést mutatott a CTX, a P1NP, a RANKL és az OC értékekkel, míg a QCT-vel mért volumetrikus BMD negatív összefüggést mutatott a RANKL és PT értékekkel, de más biomarkerekkel nem volt szignifikáns összefüggés. A csont biomarkerek, köztük a P1NP, CTX, OC, RANKL, valamint a volumetrikus és areális BMD közötti kapcsolatokat mind az egyváltozós, mind a többváltozós regressziós modellek alátámasztották, ami azt jelzi, hogy ezek a markerek jelentős szerepet játszhatnak a BMD mérések meghatározásában. Ezenkívül néhány kiindulási csontmarker korrelációt mutatott a QCT és DXA BMD mérésekkel 12 hónap után, ami arra utal, hogy potenciális prediktorai lehetnek a 12 hónap alatt bekövetkező BMD-változásoknak. A csontbiomarkerek mellett a CRP, a DAS28 és az életkor mind az egyváltozós, mind a többváltozós analízisekben összefüggést mutattak a BMD értékekkel. Az életkor szignifikánsan korrelált a femurnyak BMD értékkel, de a lumbális gerinc BMD értékekkel nem. Továbbá a kiindulási életkor a femurnyak BMD-jének prediktoraként volt azonosítható 12 hónap

elteltével. A CRP és a DAS28 fordítottan korelláltak a volumetrikus BMD-vel, ami arra utal, hogy a tofacitinib kezelés elsődleges tényező lehet az RA csontállapotának javításában. Az RM-ANOVA-elemzést használtuk a tofacitinib terápia és más biomarkerek együttes hatásának értékelésére a BMD változásaira. Vizsgálatunk eredményei azt mutatták, hogy a kezelés hatását a BMD változásaira egy év alatt különböző tényezők befolyásolták. A tofacitinib kezelés és a DKK1 vagy az anti-CCP antitest alacsonyabb szintjének kombinációja előre jelezte a DXA L2-4 csigolya BMD változását. Másrészt a kezelés és az alacsonyabb életkor vagy CRP-szintek kombinációja előre jelezte a QCT kortikális BMD változásait. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az autoimmunitás, az életkor, valamint a csont- és gyulladásos markerek mind szerepet játszhatnak a tofacitinib BMD-változásokra gyakorolt hatásának modulálásában. Nem találtunk jelentős különbségeket az 5 mg vagy 10 mg tofacitinib kezelésben részesülő betegek alcsoportjai között a csont biomarkerek változásai vagy a BMD tekintetében. A tofacitinib napi kétszer 10 mg-os dózisban, a potenciális biztonsági aggályok miatt, az Európai Unióban nem engedélyezett RA kezelésére. Ezért a tofacitinib naponta kétszer 5 mg-os adagja ajánlható megfelelő lehetőségként a csont állapotának fenntartására aktív, csDMARD-ra nem reagáló RA-s betegeknél.

A tofacitinib hatása az érrendszerre és az ízületekre RA-ban

A rheumatoid arthritis az ischaemiás stroke, a szubklinikai atherosclerosis, a szívinfarktus, a koszorúér-meszesedés, a szívritmuszavarok és a metabolikus változások fokozott kockázatával jár együtt. Sok éven át alábecsülték a CVD kockázatát autoimmun betegségek esetén, noha az RA-s betegeknél a CVD kialakulásának kockázata majdnem kétszer nagyobb, mint a diabetes mellitusnál. Tanulmányok kimutatták, hogy a magasabb TNF- α és IL-6 szintek a szívelégtelenség megnövekedett kockázatához kapcsolódnak, és a célzott terápiák pozitív hatással lehetnek a kardiovaszkuláris kimenetelre és az anyagcserére. A TNF- α -gátlókról kimutatták, hogy csökkentik a CV kockázatot RA-s betegeknél. Javulást találtak a diszlipidémia, az inzulinrezisztencia, a trombocita-aktiváció, az NT-proBNP szintje tekintetében, továbbá az infliximab ateroprotektív hatást fejtett ki a monocitákban. Emellett a bDMARD-ok segíthetnek megelőzni a periartikuláris eróziók és a csonttritkulás kialakulását,

és befolyásolhatják a csontanyagcserét RA-ban. A TNF- α gátlása bizonyítottan a csontreszorpció csökkenéséhez és a csontképződés növekedéséhez vezet.

Mivel a JAK-gátlás csontvesztésre és CVD-re gyakorolt hatásaira vonatkozó bizonyítékok korlátozottan állnak rendelkezésünkre, így egy egyéves prospektív vizsgálatot végeztünk. A célünk az volt, hogy a vaszkuláris és szinoviális gyulladást megvizsgáljuk ^{18}F -FDG-PET/CT képalkotó segítségével, valamint a csont állapotát és biomarkereit megmérjük napi kétszer 5 mg vagy 10 mg tofacitinib terápiában részesülő RA-s betegeknek. A mi vizsgálatunk volt az első, amely egyszerre mérte a vaszkuláris és a szinoviális gyulladást RA-s, JAK-gátló kezelésben részesülő betegeknek. Eredményeink azt mutatták, hogy a tofacitinib-terápia hatékonyan csökkentette a gyulladást (ESR, CRP) és a betegség aktivitását, emellett a HAQ értékek alapján az életminőséget is javította. Korábban kimutatták, hogy az FDG-PET/CT hasznos módszer a betegségaktivitás vizsgálatára gyulladáscsökkentő kezelésben részesülő RA-s betegeknek. Beckers és munkatársai összefüggést találtak az FDG-felvétel, a betegség aktivitása és a CRP szintek között RA-ban. A TBR mérés hatékony volt az érfali gyulladás és az érfali plakkok összetételének meghatározásában atherosclerosis esetében. RA-ban az érfal fokozott gyulladását találták, továbbá az érfal FDG-felvétele összefüggött a különböző gyulladós markerekkel, mint például CRP, ESR és a betegség aktivitásával. Vizsgálatunk kimutatta, hogy a JAK-gátlás a szinoviális gyulladás (SUV-SYN átlag és TBR-SYN átlag) és az aortafal maximális gyulladásának (TBR-VASC max) szignifikáns csökkenéséhez vezetett az öt meghatározott ízületi és aortafali régióban. Ugyanakkor nem találtunk összefüggést az aorta TBR és a szinoviális SUV értékek között, amikor az vaszkuláris és ízületi gyulladást egyidejűleg PET/CT-vel értékelték. Vizsgálatunkban azonban szignifikáns összefüggéseket figyeltünk meg az ízületre vagy az aortára vonatkozó PET/CT-paraméterek és a gyulladós markerek, köztük az ESR, a CRP és a DAS28 között. Továbbá vizsgálatunk összefüggéseket tárt fel az ultrahanggal értékelt vaszkuláris patofiziológia és a PET/CT paraméterek között. A PET/CT-vel mért szinoviális gyulladás pozitív korrelációt mutatott az IMT-vel és a PWV-vel, továbbá az ESR és a betegség aktivitása változó korrelációt mutatott az aorta gyulladásával.

A MANOVA-elemzés kimutatta, hogy az akut fázis reaktánsok és a betegség aktivitása egyaránt meghatározta az FMD vagy a PWV értékét és a szinoviális gyulladást. Ezenkívül a PWV értéke összefüggést mutatott az aortafal gyulladásával. Ez arra utal, hogy a szisztémás gyulladás hozzájárulhat a szinoviális és az érrendszeri gyulladáshoz és az érrendszeri

patofiziológiához. Valójában RA-ban a betegség aktivitása, a CRP és az ESR mind olyan tényezők, amelyek hozzájárulnak a vaszkuláris károsodáshoz.

A PET/CT-vel kimutatott vaszkuláris és ízületi gyulladás összefüggésbe hozható volt a BMD-vel és a csont biomarkerekkel, valamint a betegség aktivitásával, a vaszkuláris patofiziológiával és a szisztémás gyulladással. Vizsgálatunkban megfigyeltük, hogy a PET/CT-vel detektált szinoviális és vaszkuláris gyulladás nemcsak a lokalizált csontreszorpcióval, hanem a generalizált csontitkulással is korrelált. A vizsgálat összefüggést mutatott ki a szinoviális gyulladás és a RANKL illetve CTX között, amelyek a csontreszorpció markerei, továbbá az aortafali gyulladás és a csontképződési markerek, például az OC és a P1NP, között is korreláció volt látható. Azt találtuk, hogy a JAK-gátlás, valamint a RANKL magasabb kiindulási szintje a TBR-SYN átlag és az SUV-SYN átlag változásához vezetett az RM-ANOVA-analízisben. Mind az aorta TBR, mind a szinoviális SUV/TBR értékek negatívan korreláltak az ágyéki gerinc BMD értékével. Ennek eredményeként a szisztémás gyulladás, valamint a szinoviális és vaszkuláris gyulladás hozzájárulhat a csontvesztéshez rheumatoid arthritisben. Az atherosclerosis és a csontvesztés között összefüggés lehet, amelyet az ízületi gyulladás súlyosbíthat.

A JAK-gátlás összefüggésbe hozható a lipidszintek emelkedésével, valamint a kezelésre reagálóknak magasabb volt az LDL-C és a HDL-C szintje, mint a nem reagálóknak, és ezek a változások alacsonyabb CRP-szintekkel jártak együtt. Ezek a lipidváltozások azonban nem voltak hatással az aterogén indexre, és nem eredményeztek kardiovaszkuláris eltéréseket. Ebben a vizsgálatban a lipidszintek (HDL-C, LDL-C, összkoleszterin és trigliceridek) és a PET/CT paraméterek közötti kapcsolatot is vizsgáltuk, de nem találtunk összefüggést a lipidek és a szinoviális vagy vaszkuláris gyulladás között. Az Lp(a) és az FDG-felvétel között azonban erős korrelációt figyeltünk meg a szinoviumban, míg az aorta falában nem találtunk összefüggést. A Lp(a)-t mind a reumatoid arthritisszel, mind a szív- és érrendszeri betegségekkel összefüggésbe hozták. Korábban mi is kapcsolatot fedeztünk fel a Lp(a) és a CRP között, és arról is beszámoltunk, hogy a biológiai szerek csökkentik a Lp(a) szintézisét RA-s betegekben. A tofacitinib által okozott érlemezsedés-csökkenés mechanizmusa továbbra is bizonytalan, és nem világos, hogy a javulás a lipidanyagcserével függ-e össze.

6. Összefoglalás

Összefoglalva, a tofacitinib kezelés hatékonyan csökkentette a¹⁸ F-FDG-PET/CT-vel meghatározott szinoviális és érrendszeri gyulladást, és mérsékelte a csontvesztés további fejlődését RA-ban. A tofacitinib mindkét dózisban jelentősen csökkentette a betegség aktivitását, javította a klinikai eredményeket és csökkentette a szisztémás gyulladást. Azt találtuk, hogy az életkor, a CTX és az OC független prediktora volt az areális BMD-nek, míg a CRP és a RANKL független prediktora a volumetrikus BMD-nek. A CRP, a DKK-1, az életkor és az ACPA befolyásolta a tofacitinib-terápia BMD-változásokra gyakorolt hatását. Eredményeink azt mutatják, hogy a CRP, az IMT, a PWV, a CTX, a RANKL és az Lp(a) a synovialis gyulladás egyéni prediktorainak tekinthetők. Emellett a HAQ, az ESR, a PWV, a DAS28, az OC és a P1NP meghatározta az aorta FDG-felvételét. Úgy tűnik, hogy a betegség aktivitása és a szisztémás gyulladás szerepet játszhat mind az érrendszeri patofiziológia, mind a szinoviális gyulladás befolyásolásában. ¹⁸Az F-FDG-PET/CT alkalmas módszer lehet az érrendszeri és a szinoviális gyulladás egyidejű értékelésére, valamint a reumaellenes és egyéb terápiák szöveti gyulladásra gyakorolt hatásának nyomon követésére.

Legjobb tudomásunk szerint ez az első olyan prospektív vizsgálat, amely egy éven keresztül vizsgálta a tofacitinib terápia hatását a csontok egészségére és az érrendszeri patofiziológiára RA-ban, a betegség aktivitásával, a csontforogató markerekkel és a gyulladással összefüggésben. Ezenkívül ez lehet az első olyan vizsgálat, amely értékeli a 12 hónapos tofacitinib-terápia hatását mind az aorta-, mind az ízületi gyulladásra, ahogyan azt a¹⁸ F-FDG-PET/CT-vel meghatározzák. Tanulmányunk hozzájárul a JAK-gátlás RA-ban kifejtett hatásainak megértéséhez, de további kutatásokra van szükség a tofacitinib és más JAK-gátlók RA-ban az ér- és ízületi gyulladásra gyakorolt lehetséges pozitív hatásainak vizsgálatához.

7. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Szamosi Szilviának illetve Prof. Dr. Szekanecz Zoltánnak, akik kivételes szakértelmükkel és folyamatos útmutatásukkal segítettek az egész út során. Nagyon hálás vagyok a támogatásért, amit tőlük kaptam. Továbbá szeretném megköszönni Prof. Dr. Szűcs Gabriellának, a Reumatológiai Klinika vezetőjének, hogy segítette a munkámat.

Külön köszönetemet és nagyrabecsülésemet szeretném kifejezni Dr. Hascsi Zsoltnak, Hodosi Katalinnak, Pusztai Anitának és Dr. Tajti Gábornak a kutatáshoz való jelentős hozzájárulásukért.

Továbbá köszönettel tartozom kollégáimnak, akiknek segítsége és bátorítása mindig lendületet adott, hogy túllépjek a nehézségeken. Külön köszönetet szeretnék mondani a Reumatológiai Klinika ápolóinak és asszisztenseinek a támogatásukért.

Végül pedig szeretném kifejezni legmélyebb hálámat a családomnak, akik nélkül ez nem valósulhatott volna meg.



Nyilvántartási szám: DEENK/433/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Hamar Attila Béla

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Hamar, A. B.**, Szekanecz, Z., Karancsiné Pusztai, A., Czókolyová, M., Végh, E., Pethő, Z., Bodnár, N., Gulyás, K., Horváth, Á., Soós, B., Bodoki, L., Bhattoa, H. P., Nagy, G., Tajti, G., Panyi, G., Szekanecz, É., Domján, A., Hódosi, K., Szántó, S., Szűcs, G., Szamosi, S.: Effects of one-year tofacitinib therapy on bone metabolism in rheumatoid arthritis. *Osteoporosis Int.* 32 (8), 1621-1629, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-021-05871-0>
IF: 5.071
2. **Hamar, A. B.**, Hascsi, Z., Karancsiné Pusztai, A., Czókolyová, M., Végh, E., Pethő, Z., Gulyás, K., Soós, B., Kerekes, G., Szekanecz, É., Hódosi, K., Szántó, S., Szűcs, G., Seres, T., Szekanecz, Z., Szamosi, S.: Prospective, simultaneous assessment of joint and vascular inflammation by PET/CT in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis: associations with vascular and bone status. *RMD Open.* 7 (3), 1-10, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001804>
IF: 5.806

További közlemények

3. Soós, B., Fagyas, M., Horváth, Á., Végh, E., Karancsiné Pusztai, A., Czókolyová, M., Csongrádi, A., **Hamar, A. B.**, Pethő, Z., Bodnár, N., Kerekes, G., Hódosi, K., Szekanecz, É., Szamosi, S., Szántó, S., Szűcs, G., Papp, Z., Szekanecz, Z.: Angiotensin Converting Enzyme Activity in Anti-TNF-Treated Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis Patients. *Front. Med.* 8, 1-11, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.785744>
IF: 3.9





4. Czókolyová, M., **Hamar, A. B.**, Karancsiné Pusztai, A., Tajti, G., Végh, E., Pethő, Z., Bodnár, N., Horváth, Á., Soós, B., Szamosi, S., Szentpéteri, A., Seres, I., Harangi, M., Paragh, G., Kerekes, G., Bodoki, L., Domján, A., Hódosi, K., Seres, T., Panyi, G., Szekanecz, Z., Szűcs, G.: Effects of One-Year Tofacitinib Therapy on Lipids and Adipokines in Association with Vascular Pathophysiology in Rheumatoid Arthritis.
Biomolecules. 12, 1-22, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biom12101483>
IF: 5.5
5. Soós, B., **Hamar, A. B.**, Pusztai, A., Czókolyová, M., Végh, E., Szamosi, S., Pethő, Z., Gulyás, K., Kerekes, G., Szántó, S., Szűcs, G., Christians, U., Klawitter, J., Seres, T., Szekanecz, Z.: Effects of tofacitinib therapy on arginine and methionine metabolites in association with vascular pathophysiology in rheumatoid arthritis: a metabolomic approach.
Front. Med. 9, 1-16, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.1011734>
IF: 3.9
6. Nagy, G., Roodenrijs, N. M. T., Welsing, P. M. J., Kedves, M., **Hamar, A. B.**, van der Goes, M. C., Kent, A., Bakkers, M., Pchelnikova, P., Blaas, E., Senolt, L., Szekanecz, Z., Choy, E., Dougados, M., Jacobs, J. W. G., Geenen, R., Bijlsma, J. W., Zink, A., Aletaha, D., Schoneveld, L., van Riel, P., Dumas, S., Prior, Y., Nikiphorou, E., Ferraccioli, G., Schett, G., Hyrich, K. L., Mueller, L. U., Buch, M. H., McInnes, I. B., van der Heijde, D., van Laar, J. M.: EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis.
Ann. Rheum. Dis. 81 (1), 20-33, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220973>
IF: 27.4
7. Szekanecz, Z., **Hamar, A. B.**, Soós, B.: A JAK-gátlók biztonságossági kérdései rheumatoid arthritisben.
Immunol. Szle. 13 (1), 4-19, 2021.
8. Karancsiné Pusztai, A., **Hamar, A. B.**, Czókolyová, M., Gulyás, K., Horváth, Á., Végh, E., Pethő, Z., Szamosi, S., Balogh, E., Bodnár, N., Bodoki, L., Szentpétery, Á., Bhattoa, H. P., Kerekes, G., Juhász, B., Szekanecz, É., Hódosi, K., Domján, A., Szántó, S., Ratterman, H. G., Lems, W. F., Szekanecz, Z., Szűcs, G.: Associations of vascular and bone status in arthritis patients.
Sci. Rep. 11, 1-10, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-99071-9>
IF: 4.996





9. Czókolyová, M., Karancsiné Pusztai, A., Végh, E., Horváth, Á., Szentpéteri, A., **Hamar, A. B.**, Szamosi, S., Hódosi, K., Domján, A., Szántó, S., Kerekes, G., Seres, I., Harangi, M., Paragh, G., Szekanecz, É., Szekanecz, Z., Szűcs, G.: Changes of Metabolic Biomarker Levels upon One-Year Anti-TNF- α Therapy in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis: associations with Vascular Pathophysiology.
Biomolecules. 11 (10), 1-15, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biom11101535>
IF: 6.064
10. Roodenrijs, N. M. T., Kedves, M., **Hamar, A. B.**, Nagy, G., Laar, J. M. v., Heijde, D. v. d., Welsing, P. M. J.: Diagnostic issues in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis.
RMD Open. 7 (1), 1-16, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001511>
IF: 5.806
11. Nagy, G., Roodenrijs, N. M. T., Welsing, P. M. J., Kedves, M., **Hamar, A. B.**, Goes, M. C. v. d., Kent, A., Bakkers, M., Blaas, E., Senolt, L., Szekanecz, Z., Choy, E., Dougados, M., Jacobs, J. W. G., Geenen, R., Bijlsma, J. W., Zink, A., Aletaha, D., Schoneveld, L., Riel, P. v., Gutermann, L., Prior, Y., Nikiphorou, E., Ferraccioli, G., Schett, G., Hyrich, K. L., Mueller, L. U., Buch, M. H., McInnes, I. B., Heijde, D. v. d., Laar, J. M. v.: EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis.
Ann. Rheum. Dis. 80 (1), 31-35, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217344>
IF: 27.973
12. Juhász, B., Gulyás, K., Horváth, Á., Végh, E., Karancsiné Pusztai, A., Szentpétery, Á., Pethő, Z., Bodnár, N., **Hamar, A. B.**, Bodoki, L., Bhattoa, H. P., Szekanecz, É., Hódosi, K., Domján, A., Szamosi, S., Horváth, C., Szántó, S., Szűcs, G., Ratterman, H. G., Lems, W. F., FitzGerald, O., Szekanecz, Z.: Peripheral quantitative computed tomography in the assessment of bone mineral density in anti-TNF-treated rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients.
BMC Musculoskelet. Disord. 22 (1), 1-9, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-021-04708-5>
IF: 2.562
13. Roodenrijs, N. M. T., **Hamar, A. B.**, Kedves, M., Nagy, G., Laar, J. M. v., Heijde, D. v. d., Welsing, P. M. J.: Pharmacological and non-pharmacological therapeutic strategies in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis.
RMD Open. 7 (1), 1-20, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001512>
IF: 5.806





14. Karancsiné Pusztai, A., **Hamar, A. B.**, Horváth, Á., Gulyás, K., Végh, E., Bodnár, N., Kerekes, G., Czókolyová, M., Bodoki, L., Hódosi, K., Domján, A., Nagy, G., Szöllősi, I., Lopez, L. R., Matsuura, E., Prohászka, Z., Szántó, S., Szűcs, G., Nagy, Z., Shoenfeld, Y., Szekanecz, Z., Szamosi, S.: Soluble vascular biomarkers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: effects of one-year anti-TNF-[alfa] therapy.
J. Rheumatol. 48 (6), 821-828, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.200916>
IF: 5.346
15. Gulyás, K., Horváth, Á., Végh, E., Karancsiné Pusztai, A., Szentpétery, Á., Pethő, Z., Váncsa, A., Bodnár, N., Csomor, P., **Hamar, A. B.**, Bodoki, L., Bhattoa, H. P., Juhász, B., Nagy, Z., Hódosi, K., Karosi, T., FitzGerald, O., Szűcs, G., Szekanecz, Z., Szamosi, S., Szántó, S.: Effects of 1-year anti-TNF-[alfa] therapies on bone mineral density and bone biomarkers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.
Clin. Rheumatol. 39 (1), 167-175, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-019-04771-3>
IF: 2.98
16. Végh, E., Kerekes, G., Karancsiné Pusztai, A., **Hamar, A. B.**, Szamosi, S., Váncsa, A., Bodoki, L., Pogácsás, L., Balázs, F., Hódosi, K., Domján, A., Szántó, S., Nagy, Z., Szekanecz, Z., Szűcs, G.: Effects of 1-year anti-TNF- α therapy on vascular function in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.
Rheumatol. Int. 40 (3), 427-436, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-019-04497-0>
IF: 2.631
17. Balogh, E., Karancsiné Pusztai, A., **Hamar, A. B.**, Végh, E., Szamosi, S., Kerekes, G., McCormick, J., Biniecka, M., Szántó, S., Szűcs, G., Nagy, Z., Fearon, U., Veale, D. J., Szekanecz, Z.: Autoimmune and angiogenic biomarkers in autoimmune atherosclerosis.
Clin. Immunol. 199, 47-51, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2018.12.011>
IF: 3.368
18. Sarzi-Puttini, P., Marotto, D., Caporali, R., Galeazzi, M., Atzeni, F., **Hamar, A. B.**, Soós, B., Szekanecz, Z.: Biosimilars vs originators: are they the same?
Autoimmun. Rev. 18 (12), 1-5, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102404>
IF: 7.767
19. Horváth, Á., Végh, E., Karancsiné Pusztai, A., Pethő, Z., **Hamar, A. B.**, Czókolyová, M., Bhattoa, H. P., Nagy, G., Juhász, B., Hódosi, K., Domján, A., Szekanecz, Z., Szűcs, G., Szamosi, S.: Complex assessment of bone mineral density, fracture risk, vitamin D status and bone metabolism in Hungarian systemic sclerosis patients.
Arthritis Res. Ther. 21 (1), 1-10, 2019.
IF: 4.103





20. Balogh, E., Végh, E., Kerekes, G., Karancsiné Pusztai, A., **Hamar, A. B.**, Hódosi, K., Szamosi, S., Váncsa, A., Csomor, P., Bodoki, L., Pogácsás, L., Balázs, F., Tar, I., McCormick, J., Biniecka, M., Fearon, U., Lundberg, K., Kharlamova, N., Szántó, S., Szűcs, G., Nagy, Z., Veale, D. J., Szekanecz, Z.: Effects of one-year anti-TNF-[alfa] therapy on biomarkers of angiogenesis and functional vascular parameters in arthritides.
Rheumatol. Orthop. Med. 4, 1-8, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.15761/ROM.1000169>
21. Póliska, S., Besenyey, T., Végh, E., **Hamar, A. B.**, Karancsiné Pusztai, A., Váncsa, A., Bodnár, N., Szamosi, S., Csumita, M., Kerekes, G., Szabó, Z., Nagy, Z., Szűcs, G., Szántó, S., Zahuczky, G., Nagy, L., Szekanecz, Z.: Gene expression analysis of vascular pathophysiology related to anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis.
Arthritis Res. Ther. 21 (1), 94, 2019.
IF: 4.103
22. Szekanecz, Z., Tóth, Z., **Hamar, A. B.**, Lángi, L.: Miért mennek/mentek külföldre a debreceni orvosok?: egy felmérés eredményei.
Orvosi Hetilap. 158 (37), 1458-1468, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2017.30842>
IF: 0.322
23. **Hamar, A. B.**, Karancsiné Pusztai, A., Szántó, S., Szekanecz, Z.: A tirozinkináz-gátlás lehetőségei rheumatoid arthritisben.
Immunol. Szle. 8 (3), 4-21, 2016.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 135,404

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
10,877**

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

Debrecen, 2023.09.20.

