

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

A rheumatoid arthritis mint vascularis betegség

Kerekes György

Témavezető: Dr. Soltész Pál



DEBRECENI EGYETEM
Laki Kálmán Doktori Iskola

Debrecen, 2011

Impresszum

A rheumatoid arthritis mint vascularis betegség

Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Kerekes György, okleveles orvos

Készült a Debreceni Egyetem Laki Kálmán doktori iskolája
(Kardiovaszkuláris megbetegedések programja) keretében

Témavezető: Dr. Soltész Pál, az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Muszbek László, akadémikus
tagok: Prof. Dr. Balla József, az MTA doktora
Dr. Kovács László, Ph.D.

A doktori szigorlat időpontja: 2011. december 20. 11 óra

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Entz László, Ph.D.
Dr. Gaál János, Ph.D.

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Muszbek László, akadémikus
tagok: Prof. Dr. Balla József, az MTA doktora
Dr. Kovács László, Ph.D.
Prof. Dr. Entz László, Ph.D.
Dr. Gaál János, Ph.D.

Az értekezés védésének időpontja:

2011. december 20. 13 óra, az I. sz. Belgyógyászati Klinika tanterme

1. Bevezetés

A rheumatoid arthritis (RA) egy ízületi károsodással járó krónikus gyulladásos reumatológiai betegség, ami progresszív módon romló ízületi funkcióhoz, így mozgáskorlátozottsághoz vezet. A modern betegségmódosító kezelésnek és a jól szervezett gondozásnak köszönhetően a RA-es betegek életminősége jelentősen javult az elmúlt évtizedekben, miközben a várható élettartam érdemben nem változott. Ennek a háttérében az egyéb komorbid tényezőknek – a cardiovascularis (CV) és malignus megbetegedéseknek – az előtérbe kerülése áll. A szövődmények és a közvetlen halálokok megoszlási gyakorisága jelentősen megváltozott: a korábban sokkal gyakoribb infekzív és mechanikus (pl. atlantoaxialis subluxatio) szövődmények és az amyloidosis helyét átvették a CV megbetegedések. Döntően az ischaemiás szívbetegség magas gyakoriságának köszönhetően a RA-ben szenvedő betegek várható élettartama 5-10 évvel kevesebb az átlagpopulációban várhatónál. A RA-hez társuló CV rizikó hasonló mértékben emelkedettnek tekinthető, mint a II. típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek esetében. A fentiek alapján elmondhatjuk, hogy a RA-es betegek életminőségét az ízületi panaszok és a mozgáskorlátozottság, míg az életkilátásait az atheroscleroticus célszervkárosodás, döntően az ischaemiás szívbetegség határozzák meg.

Az RA és az atherosclerosis is egy krónikus gyulladásos betegségnek tekinthető, a két kórkép patomechanizmusa jelentős hasonlóságokat mutat. Mindemellett napjainkban a RA az atherosclerosis önálló rizikófaktorának számít.

Az RA-ben zajló progresszív atherosclerosis eredete összetett, mind a klasszikus, mind a nem-tradicionális rizikófaktorok jelentős szereppel bírnak. A klasszikus rizikófaktorok közül az utóbbi években a dohányzás felé irányult a legnagyobb figyelem. Miközben a dohányzás jól ismert független CV rizikófaktor, a RA kialakulásának is egyik fontos tényezője, mindemellett a már kialakult betegségben dózis-dependens módon rontja a RA

súlyosságát. A RA-hez társuló krónikus gyulladás magas LDL-C-vel, alacsony HDL-C-vel járó dyslipidaemiához vezethet, melynek a progresszív atherosclerosisban betöltött szerepe a RA tekintetében nem egyértelműen tisztázott. A többi klasszikus CV rizikófaktor (pl. fizikai inaktivitás, diabetes mellitus, obesitas, hypertonia) szerepe a RA-hez társuló akcelerált atherosclerosisban nem világos, ellentmondó adatok állnak rendelkezésre.

A RA-hez társuló progresszív atherosclerosis a klasszikus rizikófaktorok kifejezett jelenlétével azonban csak részben magyarázható. Úgy tűnik, az akcelerált atherosclerosis legfontosabb rizikófaktor a RA-ben a nem kontrollált szisztémás gyulladás, azaz az alapbetegség aktivitása. Az instabil atheroscleroticus plakkból és a RA-es synoviumban zajló gyulladásos folyamatok között szembeötlő a hasonlóság: monocyták/macrophagok, aktivált T sejtek és hízósejtek infiltrálják mindkettőt, a Th1 típusú immunválasznak megfelelő mediátorokat, mint TNF- α -t, IL-6-t, valamint matrix metalloproteinázokat (MMP) választanak ki. Az endothel sejtek aktivációja és diszfunkciója tekinthető az atherosclerosis első kulcsfontosságú lépésének, ami ugyanúgy az endothelialis adhézis molekulák fokozott expressziójával jár, ahogyan az a synovialis erekben is észlelhető RA-ben. A RA patogenezisében crucialis szereppel bíró cytokinekről, TNF- α -ról és az IL-6-ról bebizonyosodott, hogy nem RA-es populációban is független előrejelzői a későbbi CV eseményeknek. Az RA-hez társuló akcelerált atherosclerosis gyulladásos elméletét támasztja alá az is, hogy a RA-re jellemző magas CV mortalitás összefüggést mutat a betegekben mért gyulladásos paraméterekkel.

Az évekig lappangó, alattomosan előrehaladó atheroscleroticus folyamatra gyakran csak a célszervkárosodás megjelenésekor figyelünk fel, azonban az utóbbi időben megjelentek olyan jelenleg még a rutin diagnosztikában nem használt, érzékeny vizsgálómódszerek, melyek segíthetnek a nagy rizikójú betegek kiemelésében. Ezen vizsgálómódszerek részben az atherosclerosis legkorábban detektálható jelét, az endothel diszfunkciót, részben a

generalizált atherosclerosis különböző megjelenési formáit (pl. intima-media infiltráció mértéke) hivatottak kimutatni. Az arteria brachialison nagy feloldású ultrahang készülék segítségével elvégezhető egy endothel funkciós vizsgálat, melynek során a brachialis arteria átmérőváltozását határozzuk meg a hirtelen megemelkedő nyírófeszültség (flow mediated vasodilatation - FMD) hatására. Az FMD-vel jellemezhető endothel diszfunkció a legkorábbi észlelhető jele az akcelerált atherosclerosisnak in vivo, ami kiváló prediktora a koszorúérbetegség jelenlétének valamint a későbbi CV eseményeknek. Szintén ultrahang technikán alapszik az arteria carotis communis intima-media falvastagság (ccIMT) meghatározása, ami az érrendszer teljes atheroscleroticus "terheltségének" a jellemzésére alkalmazható parameter. A ccIMT megfelelő módon képes előrejelezni a későbbi CV eseményeket. Mivel a módszer megfelelően standardizált, a jelenlegi ajánlások alapján már javasolható a vizsgálat elvégzése a primer prevenciós stratégia részeként a közepes rizikójú személyek valós CV rizikójának a becslésére.

2. Célkitűzések

1. Első keresztmetszeti vizsgálatunkban kíváncsiak voltunk arra, hogy a magyar RA-es populációban kimutathatóak-e a korai, szubklinikus atherosclerosis jelei az érrendszer endothel funkciós (FMD) és morfológiai (ccIMT) vizsgálatainak segítségével. Összefüggést kerestünk a mért vascularis, anyagcsere és egyéb laborparaméterek, a betegség aktivitása, és a kórtörténetben szereplő adatok között. A nyert eredmények alapján célunk volt megvizsgálni, hogy a krónikus gyulladás hogyan befolyásolja RA-ben az atherosclerosis progresszióját.

2. Második, longitudinális vizsgálatunkban modern, biológiai terápiában részesülő RA-es betegekben követtük a klinikai választ, az endothel funkciót és a ccIMT-t. Elemeztük, hogy a RA gyógyszeres palettájára frissen felkerült, döntően Th2 típusú támadáspontú biologikum, a B sejteket gátló CD20 elleni antitest (rituximab) milyen hatással van a szubklinikus atherosclerosisra és hogyan befolyásolja az anyagcsere-paramétereket.

3. Az akcelerált atherosclerosis jelei már a betegség kezdetén, az úgynevezett korai RA állapotában is megjelennek. Ebben a stádiumban még nem kell számolnunk a fokozódó immobilitás, a romló anyagcsereprofil és a tartós gyógyszeres kezelés mellékhatásainak következtében kialakult atherosclerosis rizikóval. Második követéses vizsgálatuk során elvégeztük a diagnózis felállítását követően, majd rekombináns humán anti-TNF- α antitest (adalimumab) kezelés mellett a betegek FMD és ccIMT vizsgálatait, követtük egy szolubilis endothel funkciós marker, a von Willebrand faktor (vWF) szérumszintjét is. Elemeztük, hogy reverzibilisnek tekinthető-e a betegség korai stádiumában jelentkező szubklinikus atherosclerosis és miként hat a korai agresszív biológiai kezelés az endothel diszfunkcióra. A fenti adatokból megjósolható a korai biológiai terápia hatása a késői szövődményekre.

3. Betegek és módszerek

3.1. I. vizsgálat

3.1.1. Betegek és kontrollok

Az I. vizsgálatba 52 RA-es beteget (40 nő és 12 férfi, átlagéletkor: 51 ± 12 év, 23-77 év közöttiek) és 40 korban és nemben illesztett egészséges kontroll személyt (31 nő és 9 férfi, átlagéletkor: 50 ± 10 év, 26-76 év közöttiek) vontunk be. A betegekben az RA átlagos fennállása 10.5 ± 8.5 év (2-34 év) volt.

Mindegyik beteg kimerítette az Amerikai Reumatológusok Kollégiumának (ACR) klasszifikációs kritériumait. A vizsgálatba kizárólag atheroscleroticus célszervkárosodástól mentes, csak szubklinikus atherosclerosissal rendelkező betegeket kívántunk beválasztani, ezért a kizárási kritériumok között szerepelt az ismert cardiovascularis vagy cerebrovascularis betegség, hypertonia betegség (vérnyomás $>140/90$ Hgmm), diabetes mellitus, dohányzás, obesitas (testtömegindex, $BMI \geq 30$ kg/m²), rheumatoid vasculitis, akut vagy szubakut infekció, veseelégtelenség (szérum kreatinin ≥ 117 mmol/l és/vagy GFR < 60 ml/perc). A betegek és a kontroll populáció tagjai is éhomi állapotban kerültek vizsgálatra, 24 órán belül nem dohányoztak, alkoholt, antioxidánst nem fogyasztottak, vazoaktív kezelésben nem részesültek. Szisztémás glükokortikoid kezelés – ennek a potenciálisan atherogén szerepére való tekintettel – a vizsgálatot megelőző 3 hónapban a betegek gyógyszerelésében nem szerepelt. A kontroll populáció tagjai a kórházi osztály dolgozói, azok rokonai és a látogatók közül kerültek ki a betegpopuláció korának, nemének és a klasszikus rizikófaktoroknak megfelelően. A szigorú beválasztási kritériumoknak köszönhetően a RA-es és kontroll populáció a klasszikus rizikófaktorok szempontjából azonosnak volt tekinthető.

3.1.2. Módszerek

Anamnézis, fizikális és laboratóriumi vizsgálatok

A vizsgálat napján a beteg kórtörténetét, gyógyszerelését részletesen áttekintettük, alapos fizikális vizsgálatban részesültek. Rögzítettük a vizsgált személyek demográfiai adatait, a betegség tartamát, a gyógyszeres kezelési szokásokat. Validált mérőműszerrel testmagasság, testtömeg, szisztolés és diasztolés vérnyomásmérésre, valamint testtömegindex számításra (BMI) került sor. Reggeli első vizeletből Uricont S vizelet-analizátorral rutin vizeletvizsgálatot végeztünk. Éhomi mintavétel történt a vizsgálat napján reggel 8 és 11 óra között, ami tartalmazta a vérkép, vese- és májfunkciós vizsgálatokat, a szérumban glükózt, lipideket (összkoleszterin, LDL-C, HDL-C, triglicerid szérumszintek).

Az RA immunlaboratóriumi markerei közül a szérumban IgM rheumatoid faktor (RF) és a hsCRP meghatározása kvantitatív nefelometriával (Cobas Mira Plus, Roche), RF és CRP reagensek használatával (mindkettő Dialab) történt. A szérumban IgM RF szintje 50 IU/ml, a hsCRP szintje 5 mg/l fölött tekinthető emelkedettnek. Az ACPA meghatározására 2. generációs anti-CCP (anti-CCP2) ELISA tesztet (Immunoscan-RA CCP2 ELISA, Euro-Diagnostica) használtunk. Az esszét a gyártó protokollja szerint végeztük. Anti-CCP pozitívitás >25 IU/ml szérumkoncentráció esetén teljesül. Egyéb immunlaboratóriumi vizsgálatok közül a szérumban össz-IgA, -IgG és -IgM koncentrációt turbidimetriával (Dialab), az antinukleáris antitesteket (ANA) Hep-2 sejteken immunfluoreszcenciával, a kettősszállú DNS elleni autoantitesteket (anti-dsDNA) EIA kittel (BioSystems) határoztuk meg. Az össz-komplement aktivitást (CH_{50}), azaz a klasszikus útvonal hemolitikus aktivitását 96-lukú mikrolemezeken mértük és az eredményeket hemolitikus egységekben adtuk meg. A komplement C3 és C4 faktorok szérumszintjét nefelometriával (Behring), a keringő immunkomplex (CIC) koncentrációt polietilén-glikol (PEG) precipitációval, az antifoszfolipid

antitestek, vagyis az anti- β 2-glycoprotein I (a β 2GPI) és anti-kardiolipin (aKL) koncentrációját kommerciális ELISA kitekkel (Orgentec) mértük. Az anti-oxLDL antitestek meghatározása enzim immunoesszével (Immco) történt a gyártó útmutatásai szerint. Számos keringő cytokin (TNF- α , IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, interferon- γ [IFN- γ], transzformáló növekedési faktor β [TGF- β]) szérumszintjét ELISA-val határoztuk meg (R&D Systems).

A lymphocyta szubpopulációk (T helper, citotoxikus T, natural killer T sejt - NKT, B NK sejtek) és aktivált T-sejtek vizsgálata sejtfelszíni markerek ellen termelt monoklonális antitestek CD3, CD4, CD8, CD19 és CD56 (BD Biosciences, San Diego, CA, USA és Immunotech, Marseille, Franciaország) felhasználásával, heparinnal alvadásgátolt vérmintából történt áramlási citométerrel. A lymphocyta szubpopulációk arányát százalékban illetve abszolút értékben adtuk meg. Emellett a Th0 (CD4⁺/IFN- γ ⁺/IL-4⁺), Th1 (CD4⁺/IFN- γ ⁺/IL-4⁻), Th2 (CD4⁺/IFN- γ ⁻/IL-4⁺), Tc0 (CD8⁺/IFN- γ ⁺/IL-4⁺), Tc1 (CD8⁺/IFN- γ ⁺/IL-4⁻) és Tc2 (CD8⁺/IFN- γ ⁻/IL-4⁺) alcsoportok megoszlását és abszolút számát is meghatároztuk. Az anti-human IFN- γ -FITC és IL-4-PE antitestek gyártója a Becton-Dickinson.

A szubklinikus atherosclerosis ultrahang diagnosztikája

Az endothel funkció vizsgálatára az a. brachialis áramlás és nitrát mediálta vasodilatatiojának az ultrahangos meghatározásával került sor. Az endothel-dependens vasodilatatiót reaktív hyperaemia kiváltásával (FMD), majd az endothel-independens értágulatot sublingualis nitroglicerinnel adagolásával (NMD) értük el. A vizsgálatokat a betegek jobb karján végezte el egy gyakorlott vizsgáló HP Sonos 5500 (Hewlett Packard) ultrahang készülékkel, 10 MHz-es lineáris transzducerrel, légkondicionált helyiségben, 30 perces nyugodt fekvést követően. Miután az arteria brachialisról - az egyéni anatómiai viszonyoknak megfelelően - a könyökhajlattól proximálisan 4-7 cm-re hosszsmetszeti képet nyertünk, az

alkaron elhelyezett vérnyomásmérő mandzsetta 4,5 perces felfújásával, a szisztolés vérnyomást 50 Hgmm-rel meghaladó szupraszisztolés érték fenntartásával, majd annak hirtelen felengedésével reaktív hyperaemiát váltottunk ki. A maximális áramlάνővekedést majd az ennek következtében kialakult átmérőváltozásokat 90 másodpercig folyamatosan követtük. 15 perces pihenés után 0,4 mg sublingualis nitroglicerín (GTN) adására került sor, majd 3 perces várakozást követően történt meg az endothel-independens vasodilatatio detektálása. A nyert képeket digitálisan rögzítettük, és utólag a nyugalmi, a deflációt követő 60. másodperces, illetve a GTN adása utáni 3-4 perces maximális átmérőket értékeltük. Az átlagos átmérőt 3 egymást követő szív ciklus R szinkron mért eredményeinek átlagaként adtuk meg. Az átmérőváltozások az alapátmérőhöz viszonyítva százalékos formában kerültek leírásra.

A nyaki erek ultrahangos vizsgálatát egyazon személy végezte HP Sonos 5500 duplex UH készülékkel, 10 MHz-es lineáris transducerrel. Longitudinális és transzverzális metszeteket készítettünk a carotis rendszerről, kétdimenziós, color Doppler, pulzatilis Doppler módszerrel megtörtént a carotis rendszer részletes feltérképezése. Medio-laterális szondaállásnál hosszmetzeti képet nyertünk az arteria carotis communisokról, majd végdiasztolében rögzített nagy nagyítású képen 10 mm-re proximalisan a carotis bulbustól offline ccIMT méréseket végeztünk. A ccIMT-t a vizsgálófejjel szemben lévő falon megjelenő első (lumen-intima határ) és második (media-adventitia határ) echogén vonal távolságaként definiáltuk a leading edge módszert követve. Mindkét oldalon 10-10 mérést végeztünk, a mérési eredményeket átlagoltuk, az eredményeket milliméterben adtuk meg.

3.2. II. vizsgálat

3.2.1. Betegek

Követéses vizsgálatunkba 5 RA-ben szenvedő nőbeteget (átlagéletkor 41,6 év, 29-56 év) vontunk be, az átlagos betegségstartam 5,8 év (1-9 év) volt. Mindegyik beteg egyazon napon (2007. március 1.) részesült első alkalommal 100 mg intravénás methyprednisolon premedikációt követően 1000 mg intravénás rituximab kezelésben a gyártó előírásának megfelelően, amit két héttel később megismételtünk. Mivel a rituximab Magyarországon másodvonalbeli biológikum, mindegyik beteg részesült korábban legalább egy típusú TNF- α blokkoló kezelésben, amit legalább 3 hónappal a rituximab kezelés előtt elhagytunk. Minden kezelt beteg stabil dózisú (10-20 mg) methotrexate kezelésben részesült legalább 6 hónapon keresztül a vizsgálat kezdete előtt, illetve a vizsgálat során ennek adagolását változatlan mértékben fenntartottuk. A vizsgálat kizárási kritériumai és a körülményei az első, keresztmetszeti vizsgálatunkkal teljes mértékben megegyeztek.

3.2.2. Módszerek

A vizsgálat kezdetén, az első rituximab infúziót megelőzően, 2 héttel később (a második rituximab infúziót megelőzően), majd a 6. és a 16. héten FMD vizsgálatokat végeztünk az arteria brachialisra. A vizsgálatokkal együlésben, azonos időpontokban a ccIMT értékek lemerésére is sor került. A vascularis méréseket standardizált körülmények között egyazon vizsgáló végezte el, a korábban leírt módszerrel teljesen megegyező módon.

A vascularis vizsgálatokat követően, de a rituximab kezelést megelőzően az első infúzió előtt, a 2. héten, a 6. héten és a 16. héten a betegektől vérmintákat vettünk. A korábban részletezett módszerekkel CRP, reumatoid faktor IgM, anti-CCP, összkoleszterin, triglycerid, LDL-C és HDL-C meghatározásokat végeztünk.

3.3. III. vizsgálat

3.3.1. Betegek

Nyolc RA-ben szenvedő beteget (6 nő, 2 férfi, átlagéletkor: 37,8 év, 24-69 éve között) vontunk be követéses vizsgálatunkba. A RA minden beteg esetében 12 hónapnál rövidebb ideje állt fenn, az átlagos betegségstartam 5,6 hónap (3-12 hónap) volt. Egyik beteg sem részesült korábban methotrexate kezelésben vagy biológiai terápiában, a vizsgálatot megelőző 3 hónapban kortikoszteroid kezelést sem kaptak. A betegek a vizsgálat során tartósan, változatlan adagolású, heti 10-15 mg peroralis methotrexate bázisterápiás kezelésben, valamint 2 hetente sc. 40 mg adalimumab kezelésben részesültek. A kezelés elindítását megelőzően, majd ezt követően a rendszeres kontrollok során (2., 4., 8. és 12. héten) részletes fizikális vizsgálat történt, felmértük az ízületek állapotát, a DAS28 (Disease Activity Score 28 ízület alapján) score segítségével a betegségaktivitást. A vizsgálat kizárási kritériumai és a körülményei az első, keresztmetszeti vizsgálatunkkal teljes mértékben megegyeztek.

3.3.2. Módszerek

A vizsgálat kezdetén, az első adalimumab adagot megelőzően, 2 héttel, 4 héttel, 8 héttel és 12 héttel később a következő adag adalimumab beadását közvetlenül megelőzően FMD vizsgálatokat végeztünk az a. brachialison. A carotis atherosclerosis várhatóan lassú változása miatt csak a vizsgálat kezdetén, és azt követően 24 héttel történtek ccIMT mérések.

A vascularis vizsgálatokat követően, de az adalimumab adását megelőzően az első injekció előtt, a 2. héten, a 4. héten, a 8. héten és a 12. héten a betegektől vérmintákat vettünk. A korábban részletezett módszerekkel CRP, rheumatoid faktor IgM, anti-CCP meghatározásokat végeztünk. Az endothel funkcionális állapotának a laboratóriumi becslésére von Willebrand faktor antigén (vWF) szintek kvantitatív meghatározására is sor került. A

vWF szint kvantitatív meghatározása immunturbidimetriás módszerrel történt, STA-Liatest vWF kittel (Diagnostics Stago, Asnieres, France) STA-Compact automatán. A vWF antigén szint kvantitatív meghatározása során a referencia tartomány 50-160 % volt.

3.4. Statisztikai módszerek

A keresztmetszeti és követéses vizsgálatainkban a statisztikai analízishez az SPSS software 15.0. verzióját alkalmaztuk. Az eloszlás szempontjából az adatainkat Kolmogorov-Smirnov teszttel vizsgáltuk.

Normális eloszlás esetén független mintás t-teszt, nem parametrikus eloszlás esetén Mann-Whitney teszt segítségével hasonlítottuk össze a nyert eredmény sorokat. Kiszámítottuk a szignifikancia szintjét, $p < 0,05$ érték alatti esetben a különbséget szignifikánsnak tekintettük. A korreláció-analízist normális eloszlás esetén Pearson-teszttel, nem normális eloszlás esetén Spearman-teszttel végeztük. Szignifikáns korreláció esetén a két független változót koordináta rendszerben ábrázoltuk, leírtuk a korreláció típusát, lineáris összefüggés esetén felírtuk az egyenes egyenletét és meredekségét, a regressziós koefficiens (R) értékét és a szignifikancia szintjét.

A reprodukálhatóság vizsgálatában az intraklassz korrelációs koefficiens (ICC) a két eredmény sor között SPSS software 15.0. verziójának a segítségével végeztük. A variációs koefficiens (CV) manuálisan számoltuk, míg a Bland-Altman tesztek kivitelezése a MedCalc program segítségével történt meg.

4. Eredmények

4.1. I. vizsgálat

4.1.1. Az FMD, az NMD és a ccIMT a RA-es és kontroll csoportokban

A klasszikus cardiovascularis rizikófaktorok tekintetében, úgymint az életkor, a systolés és diastolés vérnyomás, összkoleszterin szint, LDL-koleszterin szint, HDL-koleszterin szint, testtömeg index (BMI) a két csoport identikusnak volt tekinthető.

Az endothel funkció jellemzésére használt FMD a RA-es betegcsoportban szignifikánsan alacsonyabb volt ($5,32 \pm 4,66\%$), mint a kontroll csoportban ($8,3 \pm 3,96\%$) ($p \leq 0,001$). Az exogén nitroglycerinre adott vasodilatációs kapacitásban (NMD) szignifikáns különbséget nem találtunk a RA-es ($18,3 \pm 15,17\%$) és a kontroll ($17,5 \pm 6,96\%$) populáció között. A szubklinikus atherosclerosis mértékének meghatározása a ccIMT lemérésével történt: a RA-es betegpopulációban ez szignifikánsan ($p \leq 0,012$) magasabbnak adódott ($0,631 \pm 0,143$), mint a kontroll csoportban ($0,544 \pm 0,156$).

4.1.2. Összefüggés a mért vascularis paraméterek, az epidemiológiai adatok és laboratóriumi leletek között

Szignifikáns negatív korreláció volt kimutatható a két mért vascularis paraméter, a ccIMT és az FMD értékek között ($R = -0.318$, $p = 0.022$). Az FMD az életkortól független negatív korrelációt mutatott a betegség tartammal ($R = -0,414$, $p = 0,040$). A klasszikus rizikófaktorok közül az életkor ($R = 0.831$, $p < 0.001$) és a szérum összkoleszterin érték ($R = 0.285$, $p = 0.041$) szignifikánsan korrelált a ccIMT értékekkel. Az immunszerológiai értékek közül szoros pozitív korreláció figyelhető meg az anti-dsDNS szintek és a ccIMT között ($R = 0,463$, $p = 0,006$), miközben a mért anti-dsDNS szintek a laboratóriumi normál tartományba estek. A klasszikus Th1 citokinek közül, a TNF- α és a ccIMT között pozitív

($R=0,321$, $p=0,038$), míg az IL-1 és a ccIMT között kifejezett negatív ($R=-0,45$, $p=0,004$) összefüggés volt kimutatható. Az FMD értékek pozitívan korreláltak az IFN- γ szintekkel ($R=0,516$, $p=0,014$), míg az összlymphocyta számmal kapcsolatban negatív összefüggést észleltünk ($R=-0,451$, $p=0,040$).

4.1.3. Az átlagosnál magasabb és alacsonyabb ccIMT-vel rendelkező, valamint a károsodott és nem károsodott endothel funkciójú RA-es betegek összehasonlítása

Mivel a mért vascularis paraméterek között normális és kóros értékek is szerepeltek, a RA-es betegcsoportot alacsony ($< 0,65$ mm; $n = 26$) és magas ccIMT-vel ($> 0,65$ mm; $n = 26$), valamint megtartott ($> 5\%$; $n = 27$) és károsodott ($< 5\%$; $n = 25$) FMD-vel rendelkező szubcsoportokra osztottuk.

A magasabb ccIMT-vel rendelkező csoportban az átlagéletkor szignifikánsan magasabb volt ($58,2 \pm 10,1$ vs. $43,7 \pm 8,3$, $p=0,001$). Magasabb ccIMT esetén az átlagos FMD értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak ($3,96 \pm 1,12$ vs. $6,67$ vs. $2,65$, $p=0,034$). Az IFN- γ szintek magasabb ccIMT esetén szignifikánsan alacsonyabbak voltak ($8,4 \pm 11,3$ vs. $21,7 \pm 27,3$, $p=0,04$). Az IL-1 szintekben szintén szignifikánsan alacsonyabb átlagértékeket mértünk magasabb ccIMT esetén ($6,2 \pm 10,9$ vs. $26,8 \pm 34,2$, $p=0,02$). A ccIMT növekedése az anti-dsDNS szintek szignifikáns mértékű, de még a normális tartományba eső emelkedésével járt ($16,8 \pm 12,4$ vs. $8,3 \pm 3,9$, $p=0,011$).

Az endothel diszfunkciós csoportban az átlagéletkor ($56,1 \pm 11,1$ vs. $45,4 \pm 9,8$, $p=0,001$) és a betegség tartam ($14,4 \pm 12,7$ vs. $8,6 \pm 5,5$, $p=0,04$) szignifikánsan nagyobb volt. Csökkent FMD esetén alacsonyabb IFN- γ szinteket mértünk ($8,8 \pm 11,1$, vs. $22,6 \pm 28,6$, $p=0,037$).

4.2. II. vizsgálat

4.2.1. A rituximab hatása az endothel funkcióra

Az öt beteg FMD értéke az első adag rituximab kezelés előtt egyenként 2,1%, 4,21%, 2,92%, 4,48%, 5,9% volt, mely értékek a 16. hétre sorrendben 4,0%-ra, 8,91%-ra, 3,58%-ra, 8,36%-ra és 11,37%-ra javultak. Ha minden beteg FMD-jét a kiindulási értékhez viszonyítottuk, akkor az átlagos változás (Δ FMD) a 2. héten 29,9%-nak, a 6. héten 21,6%-nak, a 16. héten már 80,8%-nak adódott. Az endothel funkció javulása 4 beteg esetében már a 2. héten, a második adag rituximab beadása előtt észlelhető volt, a változás azonban a kiindulási szinthez képest a 16. héten érte el a statisztikailag szignifikáns szintet ($p=0,02$)

4.2.2. A rituximab hatása a lipid profilra

Ami a rituximab lipid értékekre kifejtett hatását illeti, a lipid frakciók megoszlásában jelentős mértékű változást figyeltünk meg. A kiindulási összkoleszterin szint a betegekben 3,9-5,8 mmol/l közé, a HDL-C 0,8-1,3 mmol/l közé, az LDL-C 1,8-3,8 mmol/l közé és a triglicerid 0,7-1,3 mmol/l közé esett. Ha a különböző kontroll időpontokban mért átlagértékeket a kiindulásihoz viszonyítottuk (Δ összkoleszterin, Δ HDL-C, Δ LDL-C és Δ triglicerid) akkor a következő változásokat láthattuk. Az összekoleszterin szint átlaga a 2. hétre a kiindulási értékhez képest -2,6%-kal, a 6. hétre -10,8%-kal és a 16. hétre -8,5%-kal csökkent. A Δ HDL-C a 2. héten 14,3%-os, a 6. héten 33,1%-os, míg a 16. héten 35,4%-os javulást mutatott az alapértékekhez viszonyítva. A HDL-C emelkedése statisztikailag elérte a szignifikáns mértéket a 16. hétre ($p=0,035$). Az LDL-C és a triglicerid értékek esetében érdemleges változást nem tapasztaltunk.

4.3. III. vizsgálat

4.3.1. Az adalimumab klinikai hatásai

A CRP átlagértékek 12 hetes adalimumab kezelést követően $52,8 \pm 36,1$ mg/l-es szintről $8,3 \pm 5,0$ mg/l-re csökkentek ($p=0,04$). Ezzel párhuzamosan a klinikai aktivitást jelző DAS28 értékekben is szignifikáns mértékű ($p=0,001$) csökkenés következett be ($5,98 \pm 0,76$ -ról $2,54 \pm 0,53$ -ra). A RF és anti-CCP szintekben szignifikáns változást a kezelés során nem észleltünk. A fentiek alapján az adalimumab kezelés mindegyik esetben effektívnek volt tekinthető.

4.3.2. Az adalimumab kezelés hatása az endothel funkcióra és ccIMT-re

A klinikai aktivitás mellett az endothel funkciós paraméterek tekintetében is jelentős javulás állt be. Az FMD átlagértékek a 0., a 2., a 4., a 8. és a 12. heti kontrollok során sorrendben $7,0 \pm 5,9\%$ -nak, $10,6 \pm 3,2\%$ -nak, $11,1 \pm 4,2\%$ -nak, $11,9 \pm 5,1\%$ -nak és $13,2 \pm 5,6\%$ -nak adódtak. A javulás mértéke a kiindulási értékhez képest a 2., a 4., a 8. és a 12. hétre sorrendben 51,4%, 58,6%, 70,0% és 88,6% volt. Az FMD növekedése már a 2. héttől kezdve bekövetkezett, minden egyes kontroll időpontban elérte a statisztikailag szignifikáns mértéket ($p < 0,05$).

Mivel az endothel funkció javulását általában csak lassan követi a ccIMT csökkenése, ezért itt 24 hetes követést terveztünk. 6 hónap elteltével minden beteg esetében megfigyelhető volt a ccIMT csökkenése. Az átlagértékek kiinduláskor $0,59 \pm 0,09$ mm-nek adódtak, ami a 24. hétre 11,9%-kal $0,52 \pm 0,06$ mm-re csökkent. A csökkenés elérte a statisztikailag szignifikáns mértéket ($p=0,002$).

4.3.3. Az adalimumab kezelés hatása a vWF szintekre

A vWF értékek 5 beteg esetében már a 2. héten, a 12. héten pedig 6 beteg esetében mutattak jelentős javulást. Az átlagértékek a 0., a 2., a 4., a 8. és a 12. héten sorrendben $225,8 \pm 89,3\%$, $225,3 \pm 79,5\%$, $197,4 \pm 66,5\%$, $185,6 \pm 66,0\%$ and $184,8 \pm 60,3\%$ voltak, ami a kiindulási értékekhez képest 0,2%-os, 12,6%-os, 17,8%-os és 18,2% csökkenést eredményezett a 2., a 4., a 8. és a 12. hétre. A fenti változások vizsgálatunkban kifejezettnek tekinthetők, de az alacsony esetszám és a magasabb szórás értékek miatt nem érték el a statisztikailag szignifikáns mértéket.

4.3.4. A vascularis és laboratóriumi értékek közötti összefüggések

Korai RA adalimumab kezelése során szoros inverz korrelációt találtunk az FMD értékek CRP szintek között ($R = -0,596$, $p = 0,015$). Annak ellenére, hogy az FMD tekintetében szignifikáns mértékű növekedést, míg a vWF aktivitás tekintetében csak tendenciaszerű endothel aktiváció csökkenést sikerült kimutatnunk, a két paraméter egymással kifejezett inverz korrelációt mutatott ($R = -0,643$, $p = 0,007$). A CRP szintek és a vWF aktivitás mértéke is jól korrelált egymással ($R = 0,598$, $p = 0,014$). Az eredményeink rámutatnak arra, hogy a szisztémás gyulladás, az endothel sejt aktiváció és az endothel funkció egymással szoros kapcsolatban vannak.

5. Megbeszélés

5.1. I. vizsgálat

Keresztmetszeti vizsgálatunkban az endothel funkció markereként az a. brachialis FMD, a korai szubklinikus atherosclerosis indikátoraként a ccIMT került meghatározásra RA-es és kontroll populációban. A RA-es betegcsoportban összefüggést kerestünk a korai atherosclerosis jelei és a betegséghez társuló gyulladásos és immunológiai paraméterek között.

A szubklinikus atherosclerosis jelei RA-ben már a célszervkárosodás megjelenése előtt megfigyelhetők. A gyulladásos folyamatok potenciális jelentőségét az atherosclerosis patogenezisében megerősíti az a tény, hogy a tradicionális cardiovascularis rizikófaktorok (pl. dohányzás, hypertonia betegség, diabetes mellitus, dyslipidaemia, obesitas) kizárását követően is jelentős fokú endothel diszfunkció és progresszív atherosclerosis áll fenn a RA-ban. A betegségtartam (mint RA függő paraméter) és az endothel diszfunkció (mint az atherosclerosis első kimutatható indikátora *in vivo*) vizsgálatunkban pozitív összefüggést mutatott, ami alátámasztja az inflammációs elmélet jelentőségét. Az eredményeink és más szerzők vizsgálatai alapján kijelenthető, hogy a RA és az atherosclerosis háttérében leírt gyulladásos folyamatok jelentős átfedést mutatnak. A klasszikus rizikófaktorok szerepe azonban a jelentős gyulladásos befolyás ellenére/mellett sem hanyagolható el a vascularis károsodás kialakulásában.

Az experimentális vizsgálatok eredményei alapján az atherosclerosis patogenezisében a Th1 típusú immunválasz kiemelt jelentőséggel bír. Vizsgálatunkban azonban a klasszikus Th1 típusú citokinek némelyike, mint az IL-1 és a γ -interferon inverz korrelációt mutatott a korai atherosclerosis jeleivel. Eredményeink alapján további molekuláris vizsgálatok

szükségesek az atherosclerosis hátterében zajló gyulladásos mechanizmusok valós szerepének a tisztázására.

Az anti-dsDNA szintek szoros pozitív összefüggésben álltak a ccIMT szintekkel, miközben a mért anti-dsDNA szintek mindegyike a laboratóriumi referencia tartományon belül volt. Hasonló jelenséget megfigyeltünk korábban nem differenciált collagenosisban szenvedő betegeinkben is. A jelenség tisztázása további vizsgálatokat igényel: mind a vascularis károsodás szerummarkereként, mind potenciális autoantigénként szerepelhet az atherosclerosis folyamatában.

5.2. II. vizsgálat

Longitudinalis vizsgálatunkban a B-sejt funkciót gátló monoklonális antitest, a rituximab (anti-CD20) hatását vizsgáltuk RA-es betegeinkben. 16 hetes követésük során korán jelentkező és tartós FMD javulást, nem szignifikáns ccIMT csökkenést észleltünk. A rituximab kezelés jótékony irányba befolyásolta a lipid paramétereket: az összkoleszterin szintet csökkentette, a HDL-C szinteket pedig szignifikáns mértékben növelte.

Az eredményeink közzlése előtt nem állt rendelkezésre adat arról, hogy a gyulladásos folyamatok gátlása B-sejt deplécióval TNF- α blokkolóra refrakter RA-es populációban javítja az endothel funkciót és késlelteti az atherosclerosis kialakulását. A hatásukat részben a metabolikus állapot kedvező befolyásolásával, részben közvetlenül a gyulladásos tényezők gátlásával fejtik ki.

5.3. III. vizsgálat

Több korábbi vizsgálat is azt sugallta, hogy a TNF- α blokkoló biológikumok adagolása átmenetileg kedvező irányban befolyásolhatja a RA-es betegek FMD és ccIMT értékeit. Pilot vizsgálatunkban egy humanizált a TNF- α blokkoló, az adalimumab hatását

vizsgáltuk korai RA-ban szenvedő betegeink esetében. Az adalimumab kezelés a CRP értékek és a betegségaktivitás (DAS28) felmérése alapján jelentősen javította az alapbetegség klinikai aktivitását, miközben egy korán, már a kezelés 2. hetében megjelenő, és a vizsgálat teljes idejében fennmaradó FMD javulást eredményezett. Az endothel funkció javulását egy szolubilis marker, a von Willebrand faktor szintjének csökkenése is alátámasztotta. 24 hetes kezelést követően a ccIMT szintek is szignifikáns mértékben csökkentek.

Következtetésként elmondhatjuk, hogy egy típusos Th1 cytokin, a TNF- α gátlása adalimumabbal kivitelezve a korai RA klinikai aktivitásának csökkenése mellett endothel funkció javulásával jár, ami a progresszív atherosclerotikus folyamat kifejlődésének gátlását eredményezheti.

Az eredményeink rámutatnak arra, hogy a gyulladásos folyamatok korai és effektív gátlása RA-ban akár TNF- α blokkoló kezeléssel, akár B-sejt deplécióval jótékony hatással van az endothel funkcióra és késleltethetik a progresszív atherosclerosis kialakulását. Ez részben a direkt antiinflammatorikus képességüknek, részben a klasszikus rizikófaktorokra (p. lipid homeosztázisra) kifejtett indirekt hatásuknak köszönhető.

6. Összefoglalás – új eredmények

1. Az elsőként vizsgáltuk szimultán az a. brachialis FMD-t és carotis atherosclerosis jeleit RA-es populációban egészséges kontrollokhoz viszonyítva a pillanatnyi citokin profil függvényében.
2. Magyar RA-es betegpopulációban a kontrollokhoz képest szignifikánsan alacsonyabb FMD és szignifikánsan magasabb ccIMT értékeket találtunk az akcelerált atherosclerosis jeleként.
3. Indirekt módon bizonyítottuk, hogy a gyulladásos folyamatoknak kiemelt jelentősége van az atherosclerosis patogenezisében RA-ban, mivel a tradicionális cardiovascularis rizikófaktorok kizárását követően is jelentős fokú endothel diszfunkció és progresszív atherosclerosis áll fenn.
4. Az endothel diszfunkció és a betegségtartam között az életkortól függetlenül szignifikáns mértékű pozitív korreláció állt fenn.
5. Az endothel diszfunkciós (FMD<5%) betegek γ -interferon szintjei jelentős mértékben alacsonyabbak voltak, az FMD és a γ -interferon szintek között negatív korreláció áll fenn.
6. A magas ccIMT értékekkel rendelkező szubpopulációban (>0,65 mm) csökkent IL-1 és γ -interferon szinteket, magasabb anti-dsDNS szinteket detektáltunk, a ccIMT a TNF- α szintekkel pozitív korrelációt mutatott. A fenti eredmények felhívják a tipikus Th1 típusú citokinek bimodális szerepére a figyelmet az atherosclerosis patogenezisében.
7. Szoros pozitív korrelációt találtunk a ccIMT értékek és az anti-dsDNS antitest szintek között.

8. Elsőként vizsgáltuk az adalimumab hatását az endothel funkcióra és a carotis atherosclerosisra kezeletlen korai RA-es betegekben.
9. A TNF- α gátlása adalimumabbal a korai RA klinikai aktivitásának csökkenése mellett endothel funkció és a ccIMT javulásával jár középtávú követés során, ami felhívja a figyelmet a korai effektív kezelés fontosságára.
10. Elsőként írtuk le az anti-CD20 kezelés hatását az endothel funkcióra RA-ban.
11. A B-sejt funkció gátlása TNF- α inhibitorra refrakter betegekben kifejezett endothel funkció javulással és HDL-C szint emelkedéssel jár.

Iktatószám: DEENKÉTK /142/2011.
Tételszám:
Tárgy: Ph.D. publikációs lista

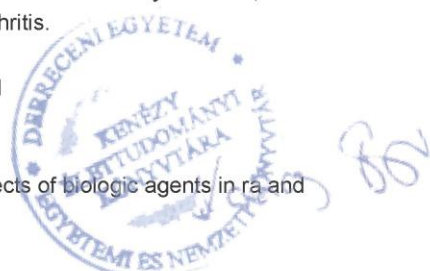
Jelölt: Kerekes György

Neptun kód: IYXE40

Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Kerekes, G.**, Soltész, P., Szűcs, G., Szamosi, S., Dér, H., Szabó, Z., Csáthy, L., Váncsa, A., Szodoray, P., Szegedi, G., Szekanecz, Z.: Effect of Adalimumab Treatment on Vascular Disease Associated with Early Rheumatoid Arthritis.
Isr. Med. Assoc. J. 13 (3), 147-152, 2011.
IF:0.898 (2009)
2. Szekanecz Z., **Kerekes G.**, Soltész P.: A biológiai terápia hatásai az érrendszerre rheumatoid arthritisben.
Magyar Reum. 51 (2), 82-87, 2010.
3. **Kerekes, G.**, Soltész, P., Dér, H., Veres, K., Szabó, Z., Végvári, A., Shoenfeld, Y., Szekanecz, Z.: Effect of biologics on vascular function and atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 1173, 814-821, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04645.x>
IF:2.67
4. **Kerekes, G.**, Soltész, P., Dér, H., Veres, K., Szabó, Z., Végvári, A., Szegedi, G., Shoenfeld, Y., Szekanecz, Z.: Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis.
Clin. Rheumatol. 28 (6), 705-710, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-009-1095-1>
IF:1.668
5. Szekanecz, Z., **Kerekes, G.**, Soltész, P.: Vascular effects of biologic agents in ra and spondyloarthropathies.
Nat. Rev. Rheumatol. 5 (12), 677-684, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2009.219>



6. **Kerekes, G.**, Szekanecz, Z., Dér, H., Sándor, Z., Lakos, G., Muszbek, L., Csípő, I., Sipka, S., Seres, I., Paragh, G., Kappelmayer, J., Szomják, E., Veres, K., Szegedi, G., Shoenfeld, Y., Soltész, P.: Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: A multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity.
J. Rheumatol. 35 (3), 398-406, 2008.
IF:3.282
7. Szekanecz, Z., **Kerekes, G.**, Dér, H., Sándor, Z., Szabó, Z., Végvári, A., Simkovics, E., Soós, L., Szentpétery, Á., Besenyi, T., Szűcs, G., Szántó, S., Tamási, L., Szegedi, G., Shoenfeld, Y., Soltész, P.: Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 1108, 349-358, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1422.036>
IF:1.731

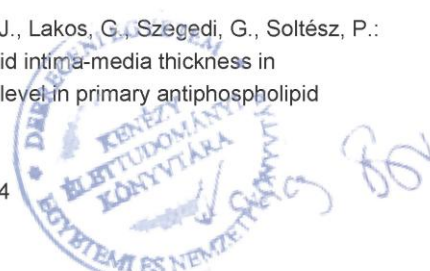
További Közlemények

8. Bodnár, N., **Kerekes, G.**, Seres, I., Paragh, G., Kappelmayer, J., Némethné Gyurcsik, Z., Szegedi, G., Shoenfeld, Y., Sipka, S., Soltész, P., Szekanecz, Z., Szántó, S.: Assessment of subclinical vascular disease associated with ankylosing spondylitis.
J. Rheumatol. 38 (4), 723-729, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.100668>
IF:3.854 (2009)
9. Kemény-Beke, Á., Gesztelyi, R., Bodnár, N., Zsuga, J., **Kerekes, G.**, Zsuga, M., Biri, B., Kéki, S., Szodoray, P., Berta, A., Szekanecz, Z., Szántó, S.: Increased production of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in ankylosing spondylitis: Association with other clinical and laboratory parameters.
Joint Bone Spine. 78 (2), 184-187, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.05.009>
IF:2.25 (2009)
10. Soltész, P., **Kerekes, G.**, Dér, H., Szűcs, G., Szántó, S., Kiss, E., Bodolay, E., Zeher, M., Tímár, O., Szodoray, P., Szegedi, G., Szekanecz, Z.: Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: Consideration of prevention and treatment.
Autoimmun. Rev. 10 (7), 416-425, 2011.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.01.004>

IF:6.368 (2009)

11. Szekanecz Z., Soltész P., **Kerekes G.**, Szűcs G., Szántó S., Tímár O., Dér H., Bodolay E., Kiss E., Zeher M., Bodnár N., Szamosi S., Szabó Z., Váncsa A., Szegedi G.: Akcelerált atherosclerosis és vasculopathiák reumatológiai betegségben.
Immunol. Szle. 2 (2), 4-14, 2010.
12. Szomják, E., Dér, H., **Kerekes, G.**, Veres, K., Csiba, L., Tóth, J., Péter, M., Soltész, P., Szodoray, P.: Immunological parameters, including CXCL8 (IL-8) characterize cerebro- and cardiovascular events in patients with peripheral artery diseases.
Scand. J. Immunol. 71 (4), 283-291, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3083.2010.02368.x>
IF:2.108 (2009)
13. Soltész, P., Dér, H., **Kerekes, G.**, Szodoray, P., Szűcs, G., Dankó, K., Shoenfeld, Y., Szegedi, G., Szekanecz, Z.: A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases.
Clin. Rheumatol. 28 (6), 655-662, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-009-1118-y>
IF:1.668
14. Szomják E., Dér H., **Kerekes G.**, Veres K., Tóth J., Olvasztó S., Herczku C., Soltész P.: Multiplex obliteratív érbetegség: Kihívás a diagnosztikában és a kezelésben.
Orv. Hetil. 149 (45), 2135-2140, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/0H.2008.2836>
15. Szomják E., Dér H., **Kerekes G.**, Veres K., Dezső B., Takács I., Tóth J., Péter M., Soltész P.: Megoldatlan terápia: Komplex kezelés Buerger-kór esetén.
LAM 18 (6-7), 493-501, 2008.
16. Dér, H., **Kerekes, G.**, Veres, K., Szodoray, P., Tóth, J., Lakos, G., Szegedi, G., Soltész, P.: Impaired endothelial function and increased carotid intima-media thickness in association with elevated von Willebrand antigen level in primary antiphospholipid syndrome.
Lupus. 16 (7), 497-503, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203307080224>
IF:2.248



17. Soltész, P., Veres, K., Szomják, E., **Kerekes, G.**, Dér, H., Sándor, Z., Dezső, B., Dévényi, K., Szekanecz, Z.: Catastrophic antiphospholipid syndrome (Asherson's syndrome) associated with cytokeratin 7-positive endometrial cancer.
Isr. Med. Assoc. J. 9 (12), 891-893, 2007.
IF:0.577
18. Soltész P., Prohászka Z., Füst G., Dér H., **Kerekes G.**, Szodoray P., Zeher M., Szekanecz Z.: Vasculopathiák autoimmun vonatkozásai.
Orv. Hetil. 148 (Suppl.1), 53-57, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2007.28036>
19. Szűcs, G., Tímár, O., Szekanecz, Z., Dér, H., **Kerekes, G.**, Szamosi, S., Shoenfeld, Y., Szegedi, G., Soltész, P.: Endothelial dysfunction precedes atherosclerosis in systemic sclerosis - relevance for prevention of vascular complications.
Rheumatology. 46 (5), 759-762, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kel426>
IF:4.045

A DEENK Kenézy Élettudományi Könyvtár a Jelölt által a Publikációs Adatbázisba feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2011.06.06



Az értekezést megalapozó in extenso közlemények impakt faktora: 10,249

Az in extenso közlemények összesített impakt faktora: 33,367