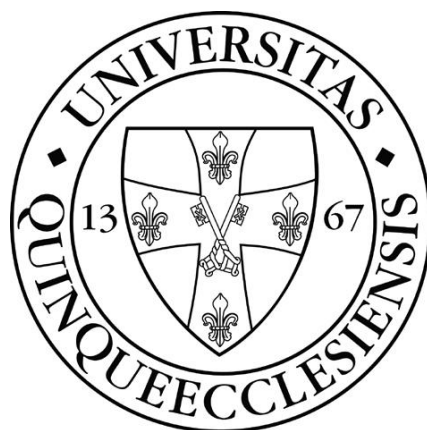


# Juvenilis idiopathiás artritisz miatt gondozott betegek vizsgálata – az immunszuppressziótól az infekciókig

## PhD-értekezés



**dr. Nagy Arnold**

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola  
Az immunológia alapjai program

Témavezető: Prof. Dr. Berki Tímea, egyetemi tanár  
Dr. Mosdósi Bernadett, egyetemi adjunktus

Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Reglődi Dóra, egyetemi tanár

Programvezető: Prof. Dr. Berki Tímea, egyetemi tanár

# Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke.....	2
<b>I. Bevezetés.....</b>	<b>3</b>
<i>I.1. A juvenilis idiopathiás artritisz nevezéktana, definíciója.....</i>	3
<i>I.2. Epidemiológiai adatok.....</i>	4
<i>I.3. A betegség kialakulásának hajlamosító tényezői.....</i>	4
I.3.1 Genetikai tényezők.....	4
I.3.2 Patomechanizmus.....	6
<i>I.4 JIA-altípusok.....</i>	7
I.4.1 Oligoartikuláris JIA (OA JIA).....	7
I.4.2 Poliartikuláris JIA (PA JIA).....	9
I.4.3 Entezitisz-asszociált artritisz - Enthesitis-related arthritis (ERA).....	11
I.4.4 Artritisz pszoriatika (AP).....	12
I.4.5 Szisztémás kezdetű artritisz – systemic-onset JIA (SOJIA).....	14
I.4.6 Nem differenciált artritisz.....	15
<i>I.5 A JIA diagnosztikája.....</i>	16
I.5.1 Anamnézis és fizikális vizsgálat.....	17
I.5.2 Laboratóriumi diagnosztika.....	17
I.5.3 Képalkotó diagnosztika.....	18
<i>I.6. Differenciál diagnózis.....</i>	19
<i>I.7. A JIA terápiája.....</i>	19
I.7.1 Farmakoterápia.....	20
I.7.2 Fiziotherápia.....	28
I.7.3 Pszichoterápia.....	28
I.8. Prognózis.....	29
<b>II. Célkitűzés.....</b>	<b>30</b>
<b>III. Anyagok és Módszerek.....</b>	<b>31</b>
<i>III.1. Statisztikai analízis.....</i>	31
<i>III.2. Vizsgálatok.....</i>	33
<b>IV. Eredmények.....</b>	<b>36</b>
<b>V. Megbeszélés.....</b>	<b>50</b>
<b>VI. Eredmények összefoglalása, következtetések.....</b>	<b>57</b>
<b>VII. Referenciák.....</b>	<b>58</b>
<b>VIII. Publikációs jegyzék.....</b>	<b>66</b>
<b>IX. Köszönetnyilvánítás.....</b>	<b>68</b>
<b>X. A PhD-értekezés alapját képező publikációk.....</b>	<b>69</b>

## Rövidítések jegyzéke

ACR Pedi – American College of Rheumatology, Pediatric  
ANA – antinukleáris antitest  
ANGPT1 – angiopoietin 1  
AP – artritisz pszoriatika  
csDMARD – conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs  
COG6 – component of oligomeric Golgi-komplex 6  
CHAQ – Childhood Health Assessment Questionnaire  
CTLA-4 – humán citotoxikus T-limfocita asszociált antigén-4  
ERA – entezitisz-asszociált artritisz, enthesitis-related arthritis  
FOXP3 – forkhead box P3  
HLA – humán leukocita antigén  
Ig – immunglobulin  
IL – interleukin  
ILAR – International League of Associations for Rheumatology  
IAC – intra-artikuláris kortikoszteroid  
INF- $\gamma$  – interferon gamma  
JADAS – juvenile arthritis activity score  
JIA – juvenilis idiopathiás artritisz  
MIF – makrofág migráció inhibitor faktor  
MRI – mágneses rezonancia képalkotó diagnosztika  
MTX – metotrexát  
OA – oligoartikuláris juvenilis idiopathiás artritisz  
PA – poliartikuláris juvenilis idiopathiás artritisz  
PRINTO – Pediatric Rheumatology International Trials Organization  
PTPN22 – protein tirozin-foszfataz receptor 22  
RA – reumatoid artritisz  
RF – reumatoid faktor  
SOJIA – szisztémás kezdetű JIA, systemic onset JIA  
SSZ – szulfazalazin  
STAT4 – signal transducer and activator of transcription 4  
TNF- $\alpha$  – tumor nekrozis faktor-alfa

# **I. Bevezetés**

## **I.1. A juvenilis idiopathiás artritisz nevezéktana, definíciója**

A juvenilis idiopathiás artritisz (JIA) gyermekkorban a leggyakrabban előforduló krónikus ízületi gyulladással járó megbetegedés. A legelső konszenzuson alapuló definíció szerint a 16 éves kor előtt kezdődő, minimum 6 hete fennálló és legalább egy ízület gyulladásával jellemezhető megbetegedések heterogén csoportja, melynek háttérében egyéb ízületi gyulladással járó kórkép kizárható. A JIA nem egyetlen önálló betegség, hanem hét különböző, immun-mediált kórkép összefoglaló neve. A különböző alcsoportok eltérő etiológiával, patogenezissel, klinikai tünetekkel és betegség lefolyással rendelkeznek. Korábban ezen kórképet juvenilis reumatoid artritisz vagy juvenilis krónikus artritisznek nevezték, a jelenleg is használt terminológiát 1995-ben vezette be, majd 2001-ben módosította az International League of Associations for Rheumatology (ILAR) (1-3). Ezen betegségbeosztás céljai között szerepelt a pontosabb incidenciadatok felmérése, az etiológiai tényezők, valamint közös betegség fenotípusok azonosítása. Az ILAR által kidolgozott nemzetközileg egységes kritériumrendszerrel széles körben, a mindennapi klinikai gyakorlatban is jól értelmezhető klasszifikáció alakult ki. További átdolgozása, fejlesztése azóta is aktív kutatásokkal zajlik. A legutolsó Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) által vezetett konszenzus konferencia 2018-ban volt (4, 5). Ekkor új definíciót alkottak, mely szerint a JIA 18 éves kor előtt kezdődő ismeretlen eredetű gyulladással járó megbetegedések csoportja. Tehát az életkori kezdetet 2 évvel kitolták, az artritiszt, mint kritériumot kivették a definícióból. A betegség fenotípusokat, genetikát, citokin-profilokat alapul véve négy kategóriát állapítottak meg: szisztémás kezdetű JIA (SOJIA), reumatoid faktor (RF) pozitív JIA, korai-kezdetű antinukleáris antitest (ANA) pozitív JIA és az entezitisz-asszociált JIA (ERA). Fontos célkitűzés volt az egyes altípusok pontos differenciálása, homogénebb betegcsoportok

létrehozása, valamint a felnőttkorban előforduló reumatoid artritisztől (RA) való elkülönítés is.

A négy homogén betegcsoport mellett, egy csoport, az ún. „egyéb JIA betegségek” kategóriába sorolnak minden olyan gyermeket, akik a fenti négy típusba nem klasszifikálhatóak. Az új klasszifikáció klinikai validálása prospektív betegvizsgálatokkal azóta is tart.

A JIA etiológiája és a komplett patofiziológiája máig ismeretlen. A betegség multifaktoriális eredetét jelzi, hogy a kutatások eredményei a genetikai fogékonyság mellett környezeti tényezők együttes meglétét feltételezik. Kezelés nélkül az ízületi fájdalom, a gyulladás és a destrukció tartós életminőség-romláshoz vezet (6, 7).

## **I.2. Epidemiológiai adatok**

A pontos incidencia és prevalencia adatok igen szegényesek, főként a fejlett országokról érhetőek el. Egy 2018-as vizsgálat az incidenciát tekintve a világon évente 1.6-23 eset/100.000, míg a prevalenciát 16-150/100.000 gyermekre becsülte (8). Az összes JIA-s betegre vonatkoztatva a lányok esetében észlelhető magasabb (1:0.57) előfordulási arány. ERA fiúknál fordul elő gyakrabban, az oligoartikuláris (OA) forma a lányoknál gyakoribb, a SOJIA esetén a nemek aránya kiegyenlített (8). A JIA-altípusok között a leggyakoribb az OA forma, ezt követi gyakorisági sorrendben a poliartikularis (PA) forma.

## **I.3. A betegség kialakulásának hajlamosító tényezői**

### **I.3.1 Genetikai tényezők**

A genetikai fogékonyságot számos tanulmány támasztja alá. A testvér, ikertestvér kutatások valószínűsítik a genetikai tényezők jelenlétét. Az egypetéjű ikertestvéreknél a konkordancia 25-40% között van, továbbá a betegség fenotípusa is hasonlóságot mutat. Mind a HLA (pl. HLA-A 2, HLA-B27, HLA DRB1, HLA DPB1), mind a nem-HLA (pl. MIF, IL-6, IL-10, TNF-alfa)

gének szerepét azonosították már; az előbbi eltérés a T-sejtek betegség lefolyásában való érintettségére utalhat (6, 9-11). OA JIA-ban a HLA-DRB1\*0801, DRB1\*1301 és DP\*0201 allélok fordulnak elő. A HLA-DRB1\*1104 allél hordozói között fokozott hajlam észlelhető az uveitisszel való társulásra, a HLA-DQA1\*0101 allélt extendált OA JIA-ban mutatták ki (12). Eltérő a szeropozitív (RF-pozitív) és szeronegatív PA JIA betegek HLA hordozása. A HLA-DRB1\*03, HLA-DRB1\*08 a RF-negatív, ezzel szemben a HLA-DRB1\*0101, HLA-DRB1\*04 haplotípust a RF-pozitív betegek körében lehet kimutatni. Entezitisszel társuló JIA-vel a HLA-B27, HLA-DRB1\*0101, DQA1\*01, DQB1\*05 allélok mutatnak összefüggést (13). A fentiekből látható, hogy a megbetegedett egyén által hordozott adott HLA-allélok különböző altípusok és társbetegségek manifesztációjának rizikóját jelenthetik. A nem-HLA gének gyorsan bővülő spektrumot mutatnak JIA-ben is, de ezen polimorfizmusok más autoimmun megbetegedésekben is jelen lehetnek. A hajlamosító allélok között a betegség patogenezisében kiemelkedő jelentőséggel bíró citokinek, kemokinek és ezek receptorait kódoló gének érintettek. Többek között a protein tirozin-foszfátáz receptor 22 gén (PTPN22), interleukin-2 (IL-2) receptor alfa, makrofág migráció inhibitor faktor (MIF), IL-6 promóter, IL-10 promóter, tumor-nekrózis faktor alfa (TNF- $\alpha$ ), Signal Transducer And Activator of Transcription 4 (STAT4), angiopoietin 1 (ANGPT1) és az oligomer Golgi komplex 6 komponens (COG6) polimorfizmusa emelendő ki. SOJIA-ban IL-1, IL-6, IL-10 és MIF polimorfizmusok lehetnek jelen. Hangsúlyozni kell, hogy önmagában egyetlen genetikai eltérés sem magyarázza a betegség kialakulását, a genetikai fogékonyság csupán egy része lehet a komplex etiológiának. Az általánosságban ismert környezeti faktorok, mint az anyai dohányzás és alacsony szocio-ökonómiai státusz mellett a légszennyezés, illetve az első életévben elszenvedett, főként vírus infekciók hajlamosító tényezőjét feltételezik. Utóbbi ágensek molekuláris mimikri révén indítanak be poliklonális immunválaszt, mely a későbbiek során további immunmediált kórkép

megjelenésével járhat (8, 14, 15). Szignifikáns összefüggést egyik tényezővel sem sikerült kimutatni.

### **I.3.2 Patomechanizmus**

A betegség altípusaiban eltérő immunológiai mechanizmusok vesznek részt. A nem-SOJIA-es betegekben elsősorban az adaptív-, míg SOJIA-ban a veleszületett immunrendszer zavara észlelhető. Előbbi kórképekben a proinflammatorikus és az anti-inflammatorikus sejtek közötti egyensúly felborulása vezet a szinóvium-infiltrációjához (16). Mind az OA, mind a PA JIA egy antigén-vezérelt autoimmun megbetegedés. Az auto-antigének többek között porc ill. egyéb ízületi szövet alkotó elemek lehetnek, melyeket a limfociták idegenként ismernek fel. Intenzív kutatások témáját képezte a mátrix-metalloproteináz-3 (MMP-3), az eritrociták szuperoxidmutáz, glutation-peroxidáz, kataláz aktivitásának, valamint az aggregán esetleges szerepének vizsgálata. Az aggregán metabolizmus zavara, bizonyos degradációs produktumok szintjének csökkenése, illetve a MMP-3 szinoviális expressziója korrelál a gyulladás mértékével (17-19). Emellett a kezelés hatásaként kimutatható a fentebb felsorolt enzimek szintézisének csökkenése is. A kóros folyamatok beindulásának alapja tehát a proinflammatorikus Thelper 1, 17 (Th 1, 17) és anti-inflammatorikus sejtek egyensúlyának zavara. A Th sejtpopulációk többek között interferon-gamma (INF- $\gamma$ ), IL-17 citokinek termelésével indítanak be kóros immunválaszt. Emellett a regulatórikus (forkhead box P3 - FOXP3) T-limfociták, anti-inflammatorikus citokin (IL-10) termelésének csökkenése révén szintén erősíti a hibás immunfolyamatokat. Az eredmény a szinóviumban létrejövő komplex gyulladásos folyamat (20-23). A korábbi altípusoktól eltérően a SOJIA patomechanizmusát tekintve egy autoinflammatorikus kórkép, mely a veleszületett immunrendszer zavarával hozható összefüggésbe. A kontrollálatlan makrofág, monocita aktivációhoz a komplement szisztéma (alternatív útvonal) feletti reguláció-vesztés vezet. Nevéből fakadóan nem csak

ízületeket érint a gyulladás, hanem egy a szervezet egészére kiterjedő kórfolyamatot jelent (24, 25).

## **I.4 JIA-altípusok**

A JIA egy heterogén kórkép, mely különböző altípusokra bontható. Ezen altípusok mind klinikai megjelenésükben és patomechanizmusukban, mind terápiájukban eltérnek egymástól. Az összes altípus külön tárgyalása meghaladná a PhD-dolgozat terjedelmét, ezért a teljesség igénye nélkül, a legfontosabb különbségeket hangsúlyozva a következőkben tárgyaljuk őket, továbbá az 1. táblázatban röviden összefoglaljuk. Általánosságban elmondható, hogy a diagnózis a gyulladt ízületek számán és az extra-artikuláris érintettségen alapul.

### **I.4.1 Oligoartikuláris JIA (OA JIA)**

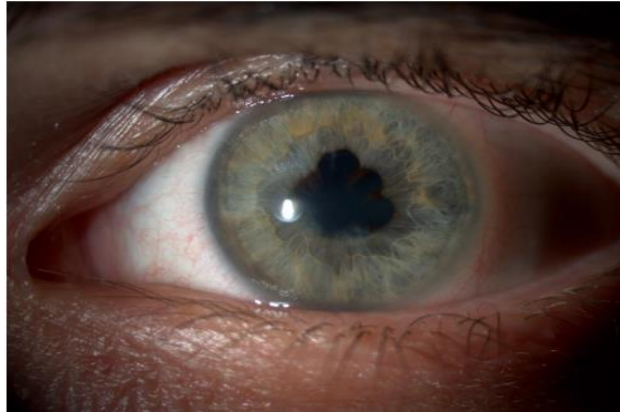
A leggyakoribb altípus, az esetek kb. 40-50%-a manifesztálódik OA alakban (21). Definíció szerint a négy vagy annál kevesebb gyulladt ízülettel jelentkező betegek tartoznak az OA kategóriába. Lány:fiú arány 3:1, jellegzetesen fiatalabb életkorban, két-három évesen kezdődik a megbetegedés. Tíz éves kor után nagyon ritka a betegség kezdet. A betegség jellemzően aszimmetrikus módon a nagy ízületeket érinti, mint a térd-, boka-, könyök, váll-, csuklóízület (1. kép)





1. kép: A térdízület gyulladása (A kép a saját beteggyűjteményünkből származik, a felhasználása szülői engedéllyel történt).

Szisztémás tünetek, láz jelentkezése egyéb diagnózist valószínűsít. Bevezető tünetként a reggeli ízületi merevséget a szülő észleli a totyogó gyermeknél: reggelente „furcsán” megy, fájdalom nélkül sántít, majd a nap hátralevő részében a járás és a mozgáskorlátozottság rendeződik. Ezen jellegzetes tünetet követően észlelhető a duzzanat, majd a fájdalom kialakulása. A szülők az ízületi, pl. térd duzzanat észlelése kapcsán fordulnak orvoshoz, és a fentiekből adódóan pontos betegség kezdet nem állapítható meg. A klinikai tüneteket félév után újra kell értékelni a további terápiás modalitás megválasztása céljából. Ha csak négy vagy kevesebb gyulladt régió észlelhető, akkor perzisztáló, ha félév alatt négynél több ízületre terjed a megbetegedés, extendált OA típusú JIA-ról beszélünk. Progresszió az esetek 35-50%-ában jelentkezik (21, 26). A kórképben a laboratóriumi eltérések nem specifikusak, gyorsult vörösvértest-süllyedés (ESR), anémia, valamint ANA pozitivitás lehet, de nem patognómikus és nincs minden esetben jelen. Fontos megfigyelés, hogy ANA-pozitivitás esetén nagyobb eséllyel alakul ki krónikus anterior uveitisz a kórlefolys során (27, 28) (2. kép).



2. kép: Krónikus anterior uveitisz (dr. Szepessy Zsuzsanna SOTE Szemészeti Klinika, saját felvétel, engedéllyel)

A szemészeti eltérések nagyon gyakran tünetszegényen jelentkeznek, ezért elengedhetetlen fontosságú a háromhavonként elvégzett réslámpás szemészeti szakvizsgálat. A későn felismert, esetleg kezeletlen uveitisz esetén látásvesztéssel is számolnunk kell. Differenciál diagnózisát tekintve az egyéb JIA altípusoktól kell elkülöníteni, szisztémás tünetek jelentkezése esetén, az infekciózus kórképektől (pl. Lyme-kór), malignus entitásoktól, gyulladásos bélbetegségtől. A perzisztáló forma, az esetek döntő többségében jóindulatú megbetegedés, elsővonalbeli terápiával, tópiikus szteroid kúrával tartós remisszió érhető el. Extendált vagy uveitisszel szövődött folyamat esetén nem ritkán biológiai kezelés bevezetése válik szükségessé.

#### **I.4.2 Poliartikuláris JIA (PA JIA)**

Poliartikuláris JIA diagnózisa akkor állítható fel, ha négynél több gyulladt ízület észlelhető a fizikális vizsgálat során. Az összes JIA-s eset kb 20-30%-a tartozik ezen altípusba. Ezen kórforma is nagyobb arányban érinti a lányokat. A betegség jelentkezési idejét tekintve két életkori csúcs figyelhető meg: az első a kéttől öt éves korig, a második 10-14 éves kor között (21, 29). Kétféle fenotípus jellemzi a betegséget. A fiatalabb életkorban induló esetben az OA

formához hasonló manifesztáció észlelhető: egy vagy két nagyobb ízület gyulladása mellett valamely interkurrens betegség a klinikai kép drámai romlását idézi elő, több ízületi régióra terjedő szimmetrikus kórfolyamat jön létre. Ezzel szemben az idősebb életkorban manifesztálódó fenotípusra a gyorsabb kórlefolyás, a kéz-, láb kisízületek artritise jellemző (7, 26). A PA formát gyakrabban kíséri szisztémás tünet, mint a hőemelkedés, máj-, lép megnagyobbodás, súlyvesztés. A szemészeti eltérések közül a tünetmentes uveitis fordulhat elő, bár kisebb százalékban, mint az OA formánál (30, 31). Laboratóriumi eltérésekből több figyelhető meg, mint az OA formában, de az eltérések itt sem specifikusak. A krónikusan fennálló gyulladás miatt emelkedett ESR, vérlemezke szám és immunglobulin-G (IgG) szint, valamint anémia gyakran észlelhető. Az ANA mellett jellegzetes eltérés a RF pozitivitás, mely alapján két csoportot, RF-pozitív és RF-negatív különítünk el. Leggyakrabban RF-IgM pozitivitás észlelhető, de RF-IgA szint emelkedése destruktívabb ízületi gyulladást vetít előre, ezért korán megkezdett, agresszív terápia indokolt. A szeropozitív esetek a felnőttkori RA-hoz nagyban hasonlító betegségnek tekinthetők. Differenciál diagnózist tekintve az egyéb altípusoktól, reaktív ízületi gyulladástól, malignus folyamatoktól, gyulladással járó bélbetegséghez (IBD) kapcsolt artritistől való elkülönítés emelendő ki. A PA JIA terápiája során gyakran szisztémás szteroid, illetve konvencionális szintetikus betegségmódosító (csDMARD) kezelés is indokolt lehet, mindemellett nem ritkán biológiai terápia bevezetése is szükséges a remisszió elérése céljából. Prognosztikát tekintve a RF-IgA-pozitív esetek általában kevésbé reagálnak a konvencionális kezelésre.

### I.4.3 Entezitisz-asszociált artritisz - Enthesitis-related arthritis (ERA)

Az egyetlen altípus, mely fiúkban gyakrabban figyelhető meg. Az összes JIA eset kb. 10-20%-a sorolható ide (32, 33). Az entezitisz az ínak, ínszalagok, fasciák csonthoz történő tapadásánál jelentkező inflammáció (3. kép)



3. kép: Achilles tendinitisz (A kép a saját beteggyűjteményünkéből származik, a felhasználása szülői engedéllyel történt).

Ebbe a kategóriában olyan betegek sorolhatók, akiknek entezitisze és artritisze vagy csak entezitisze vagy artritisze zajlik. Az esetek kb. 60-80%-ban mutatható ki entezitisz már a betegség indulásakor. A kórképre jellegzetes entezitisz és alsó végtagi aszimmetrikus artritisz klinikai manifesztációja mellett szakroiliakális, lumboszakrális gyulladás és anterior uveitisz is jelentkezhet. Az axiális ízületek (gerinc ízületek, szakroiliakális ízület) gyulladása reggeli merevséggel, valamint jellemzően éjszakai fájdalommal járhat, mely nyugalomra nem, de mobilizálásra javulást mutat. ERA diagnózisa kizárható, ha a gyermek szisztémás artritisz, artritisz pszoriatika tüneteit mutatja, vagy RF-pozitivitás észlelhető az elvégzett immunszerológiai vizsgálatokban (34). Laboratóriumi eltérések nem specifikusak, humán

leukocita antigén B27 (HLA B27) pozitívitas gyakran észlelhető. A képalkotó diagnosztikában az MRI-vizsgálatnak kiemelt szerepe van. Korai, agresszív kezeléssel csökkenthető a gerinc és a csípő mozgástartományának beszűkülése (7, 35).

#### **I.4.4 Arthritisz pszoriatika (AP)**

Ezen ritkább altípus 5-10%-át teszi ki az összes JIA-s gyermeknek. Lányoknál gyakrabban manifesztálódik, mely szintén bimodális eloszlást mutat (36, 37). Az első csúcs a késő óvodáskorra, míg a második a késő kamaszkorra jellemző. Előbbi esetben az ízületi érintettség általában OA gyulladás képében jelentkezik, utóbbinál a nemi megoszlás kiegyenlítődik és a klinikai kép a felnőttkorihoz hasonló. Megjelenése és súlyossága változó mértékű. Jellemző, hogy az arthritisz és a pszoriázis tünettana együtt fordul elő, atípusos esetben csak daktilitisz vagy jellegzetes köröm-eltérések mutatkoznak. Még ritkábban kizárólag arthritisz látható, pszoriázis csak közvetlen hozzátartozónál mutatható ki. A bőr-, illetve köröm tüneteket megelőzheti az ízületi gyulladás megjelenése. Az ízületi érintettség változatos megjelenésű: a spektrum a szimmetrikus kis ízületi gyulladásoktól, az enyhe entezitiszen át, az axiális ízületek vagy az alsó végtagok nagyízületi inflammációjáig tart. Az eloszlás gyakran aszimmetrikus, OA indulású, mely kezelés nélkül destruktív, PA ízületi gyulladássá válhat. A disztális interfalangeális ízület (DIP) érintettsége az esetek kb. 1/3-ban fordul elő, de megjelenése az összes altípus közül az AP-ban a leggyakoribb.

További jellegzetes manifesztáció az úgynevezett „kolbászujj” (vagy daktilitisz), mely a proximális interfalangeális (PIP) és a DIP flexor ínakat érintő és az ujjak duzzanatát okozó gyulladás (4. kép).



4. kép: Daktilitisz (A kép a saját beteggyűjteményünkéből származik, a felhasználása szülői engedéllyel történt).

A gyermekek 20-40%-ban fordul elő, általában egy, vagy ritkábban néhány ujjat érint a folyamat (38). A bőr léziók a vulgáris pszoriázisnál megszokottakkal megegyeznek, a betegek kb. felénél figyelhetők meg. A diagnózis olykor késlekedhet, mivel az elváltozások ekcémával összekeverhetők, de az is előfordulhat, hogy az ízületi gyulladás pszoriázisos köröm- ill. bőrtünetek nélkül indul. Sok esetben családtagnál manifeszt tünetekkel járó pszoriázis figyelemfelhívó lehet (39). AP esetén is indokolt a rendszeres szemészeti szakvizsgálat, mivel anterior uveitisz ezen altípusnál 10-15 %-ban előfordulhat (30, 31). További említésre méltó megfigyelés, hogy a AP-val diagnosztizált gyermekeknél nagyobb az elhízás kockázata, mint az egyéb JIA altípusok esetén (40). A laboratóriumi eltérések AP-ban sem patognómikusak, a korábban leírtakkal megegyezők; RF jelenléte a diagnózist kizárja. Képkalkotók közül kiemelt szerepe van a kontrasztanyagot tartalmazó MRI-vizsgálatnak, főként az axiális ízületi gyulladások

diagnosztikájában, a perifériás artritiseknél az ultrahangos nyomon követés a legtöbb esetben elégséges. A terápia nem különbözik az előzőekben tárgyalt altípusokhoz képest, ezért klinikailag az artritisz korai kezelése a döntő jelentőségű.

#### **I.4.5 Szisztémás kezdetű artritisz – systemic-onset JIA (SOJIA)**

Az összes JIA eset 10-15 %-a, az autoinflammatorikus betegségekhez sorolt kórkép (12, 33). Megjelenése, lefolyása és terápiaja jelentősen eltér a többi altípustól. A két nemet egyforma arányban érinti. A SOJIA karakterisztikáját a steril szerozitis, a legalább egy, bármely régiót érintő ízületi gyulladás és legalább három egymást követő napon megjelenő, minimum két hete tartó lázas állapot határozza meg. Az alábbi eltérések közül is legkevesebb egy tünet jelenléte szükséges a diagnózishoz: bőr-eritéma; máj-, vagy lép megnagyobbodás; nyirokcsomó megnagyobbodás (6). A fentebb részletezett tünettán sok esetben nincs jelen a betegség kezdetekor, később komplettálódhat a klinikai kép. A SOJIA-ra kizárólagosan jellemző diagnosztikai teszt nem ismert. Általában az artikuláris panaszokat kezdetben inkább artralgia dominálja, az artritisz csak később manifesztálódik. Bármely perifériás és/vagy axiális ízületi régióban megjelenhet: mono-, oligo-, és akár poliartikuláris formában is. Az extra-artikuláris manifesztációk közül dominál a magas, napi rendszerességű intermittáló-jellegű lázmenet, mely napi egy alkalommal kiugrik, míg a lázkiugrások között a gyermek testhőmérséklete normális, általános állapota jelentősen javul. A láz csúcsán jellegzetes lazacszínű bőrkiütés jelentkezhet a törzsön vagy a végtagokon, mely a láz megszűntével halványodik. A szisztémás gyulladás részeként máj-, lép-, és nyirokcsomó megnagyobbodás, perikardiális vagy pleurális folyadék is jelen lehet. Utóbbiak kezelését a klinikai képtől függően akár sürgősséggel is el kell kezdeni. A laboratóriumi eltérések közül említendőek az emelkedett gyulladáisos paraméterek (fehérvérsejt szám-, c-reaktív protein (CRP) szint, gyorsult ESR, reaktív trombocitózis). Jellegzetes a hiperferritinémia és az enyhe májfunkciós eltérések (22, 41, 42). A sokszervi

gyulladás felvetheti infekció, malignitás lehetőségét, melyek kizárása és kezelése az elsődleges. Amennyiben az antimikrobás kezelés nem javít a tüneteken és malignitást, egyéb felmerülő szisztémás tünetekkel járó megbetegedést kizártunk a SOJIA, mint differenciál diagnosztikai probléma fel kell merüljön. Életet veszélyeztető szövődmény a makrofág aktivációs szindróma, melynek típusos laboratóriumi eltérései vannak: kóros koagulogram, romló májfunkció, hirtelen csökkenő fehérvérsejt-, vérlemezke-, vörösvértest szintek és extrém magas ferritin szint (43). A SOJIA terápiája lényegesen eltér az egyéb JIA altípusokétól, ennek további tárgyalására a későbbiekben térünk ki.

#### **I.4.6 Nem differenciált artritisz**

Ebbe a kategóriába sorolhatók azok az esetek, amelyek egyik előző altípus kritériumainak sem felelnek meg, vagy több fenotípus kevert tünettana jelenik meg (7).



	Oligoartikuláris JIA	Poliartikuláris JIA	Entezitisz-asszociált JIA	Arthritis pszoriatika	Szisztémás kezdetű JIA
<b>JIA megoszlás</b>	50-40%	20-30%	10-20%	5-10%	10-15%
<b>Nemi megoszlás</b>	L>F	L>F	L<F	L>F	L=F
<b>Életkori kezdet</b>	2-3 év	2-5 év, 10-14 év	6-18 év	4-6 év, 14-18 év	<18 év
<b>Ízületi érintettség</b>	<4 gyulladt ízület, ált. aszimmetrikus	>4 gyulladt ízület, ált. szimmetrikus	entezitisz axiális érintettség	daktilitisz, ált. oligoarthritis	arthritis, artralgia
<b>Extraartikuláris manifesztáció</b>	uveitisz	uveitisz	uveitisz, bőrtünetek	uveitisz, bőr-, köröm tünetek	láz, bőrtünetek, HSM, MAS
<b>Genetika</b>	HLA-DRB1*0801, DRB1*1301, DP*0201, DQA1*0101	HLA-DRB1*03, DRB1*08, DRB1*0101, DRB1*04	HLA-B27, DRB1*0101, DQA1*01, DQB1*05	IL-2/21/12B TNF HLA-B27 PTPN22	IL-1/6/10, MIF

1. táblázat: A juvenilis idipáthiás arthritisz (JIA) alcsoportjainak jellemzői (L: lány, F: fiú, HLA: humán leukocita antigén, HSM: hepatoszplenomegália, IL: interleukin, MAS: makrofág aktivációs szindróma, MIF: makrofág migrációs inhibitor faktor, PTPN22: protein tirozin-foszfataz receptor 22, TNF: tumor nekrozis faktor)

## I.5 A JIA diagnosztikája

Mint minden betegségénél, így a JIA-nál is alapvető fontosságú a részletes anamnézis felvétel és fizikális vizsgálat. A laboratóriumi paraméterekben JIA-ra patognómikus eltérés nem ismert. A képképzők alkalmasak folyadék, szinoviális folyamatok, vagy destrukció kimutatására. Szöveti vizsgálatra ritkán van szükség.

### **I.5.1 Anamnézis és fizikális vizsgálat**

A családban előforduló autoimmun betegségekről, immunhiányhiányról, visszatérő infekciókról fontos anamnesztikus adatokat nyerni. Kortól függően az auto-, vagy a szülőtől nyert anamnézis segít tisztázni az ízületi gyulladáshoz köthető panaszokat, mint az ízületi duzzanat, melegség, bőrpír, fájdalom és annak jellege, kisugárzása. Fontos tisztázni a panaszok kezdetét, a napszak szerinti változásokat. A reggeli ízületi merevség jellegzetes eltérés, mely felkelést követően kb 15-20 percig tart, majd a mozgás hatására oldódik. A korábban aktív gyermekeknél a fáradékonyság, a terhelhetőség csökkenése vagy a mindennapi rutin-mozgással járó feladatok elvégzése is problémát jelenthet. Ki kell térni az esetlegesen társuló szisztémás vagy egyéb belszervi tünetekre is. A növekedésben való elmaradás vagy segédeszközzel rendelésre érkező gyermek elkésett diagnózisra utal. Fontos a családi anamnézis részletes felvétele is.

A fizikális vizsgálat során a belgyógyászati vizsgálat mellett kiemelt hangsúlyt kell fektetni az ízületi érintettség felismerésére, mind axiálisan, mind perifériásan. Jellegzetes eltérés a duzzadt, meleg tapintatú ízület, passzív vagy aktív ízületi mozgáskorlátozottság. Hangsúlyozni kell, hogy az ízület felett hiperémia nem észlelhető. Fontos az önálló járás megfigyelése. Hosszabb ideje fennálló gyulladás az ízület környéki izmok hipotrófiáját, végtaghossz különbséget okozhat. A tapintható máj-, lép-, nyirokcsomó megnagyobbodás, látható bőr léziók pontos dokumentálása szintén kiemelt jelentőségű (7, 44, 45).

### **I.5.2 Laboratóriumi diagnosztika**

A laboratóriumi paraméterek meghatározása segítheti a megfelelő altípusba való besorolást, előre jelezheti a késői szövődmények kialakulását, és lényeges szerepe van a differenciál diagnosztikában. A krónikus gyulladásra jellemzően emelkedett ESR, fehérvérsejtszám,

trombocitózis gyakran észlelhető. Emelkedett ferritin szint a SOJIA altípus jellegzetessége. Gyakorlati jelentősége a rizikó-stratifikáció szempontjából az ANA, RF, HLA-B27 vizsgálatnak van. ANA-pozitivitás esetén kiemelt fontosságú a rendszeres szemészeti szakvizsgálat uveitisz kizárása céljából. Fontos elmondani, hogy az ANA-titer emelkedése nem specifikus marker, 10-20%-ban egészséges gyermekeknél vagy akut fertőző betegség kapcsán is megfigyelhető eltérés. RF-pozitivitás PA JIA-ra jellemző. Összességében egy súlyosabb lefolyású, destruktívabb ízületi gyulladást vetíthet előre, ugyanakkor szintje vírusfertőzések kapcsán is megemelkedhet. HLA B-27 pozitivitás esetén az axiális ízületi érintettség gyakoribb előfordulású, főként ERA, AP kapcsán észlelhető eltérés (46).

### **I.5.3 Képalkotó diagnosztika**

Ízületi gyulladás esetén minden esetben javasolt képalkotó vizsgálat elvégzése, mely segít a differenciál diagnosztikában és megkönnyítheti a döntéshozatalt. Természetesen JIA esetén is be kell tartani egy radiológiai diagnosztikai sorrendet: kezdve a kevésbé invazív, de rendkívül informatív ultrahang (UH) vizsgálattal, egészen az ízületi mágneses rezonancia képalkotásig (MRI). Az UH nem jár sugárterheléssel, centrumokban könnyen hozzáférhető, könnyen ismételhető, költséghatékony és a nagy ízületek vizsgálatára kiválóan alkalmas módszer. Láthatóvá tehető a szinovium, az ínak csontos tapadása és a gyulladás lokalizációja, valamint detektálható a kóros mennyiségű folyadék is. Fontos szerepe van továbbá a terápiás beavatkozásként végzett ízületi punkciók, folyadék lebocsátás, intra-artikuláris gyógyszer adása során is. Az UH kontroll vizsgálatokat lehetőség szerint ugyanaz az orvos végezze. A hagyományos röntgen képalkotással is értékes információkhoz juthatunk. Fontos szerepe van például malignus tartószöveti tumorok primer kiszűrésében, traumás eltérések vizsgálatában, de oszteomiELITISZ diagnózisát is felvetheti. A kezeletlen JIA késői stádiumaiban megfigyelhető oszteopéniát, csontdeformitásokat, kifejezetten szűk szinoviális rést szerencsére ma már ritkán

látunk. A JIA képalkotó diagnosztikában az MRI-vizsgálatnak is kiemelt szerep jut. Szakroileitisz vagy a gerinc kisízületeit érintő gyulladás gyanúja esetén elsőként választandó eljárás. Használatát limitálja a magasabb költsége, nehezebb elérhetősége, valamint a kisebb gyermekeknél szükséges procedurális szedáció – aneszteziológiai háttér – szükségessége. CT-vizsgálat, vagy szcintigráfia használata csak válogatott esetekben jön szóba, lehetőség szerint az előzőekben részletezett képalkotókat vegyük inkább igénybe (47).

## **I.6. Differenciál diagnózis**

Ízületi érintettség esetén elsősorban a térfoglaló folyamatok, mint a csonttumороk, illetve a csontvelőt infiltráló tumorok, leukémia, neuroblasztóma kizárása az elsődleges. Az ízületi gyulladás számos szisztémás autoimmun betegség részjelensége is lehet, az elkülönítésben a társuló klinikai tünetek és a jellegzetes laboratóriumi eltérések segíthetnek. Bakteriális eredet, illetve egyéb autoinflammatorikus kórkép kizárása a szisztémás forma esetén szükséges.

## **I.7. A JIA terápiája**

Az időben felismert és jól diagnosztizált ízületi gyulladás korai kezelése kiemelt fontosságú, ezért elengedhetetlen a rendszeres szakorvosi kontroll vizsgálat. A cél a remisszió tartós elérése. Egy komplex, ún. multimodális terápia-szemléletre van szükség, mely több pilléren alapszik: farmakológiai terápia, fizioterápia, pszichés vezetés és szükség esetén invazív, sebészeti kezelés. A hangsúly a fájdalomcsillapításon, gyulladáscsökkentésen van. Az extra-artikuláris tünetek effektív kezelése szintén fontos része a terápiának, ellenkező esetben jelentős életminőség romlással kell számolnunk. A terápia hatékonyságának objektív meghatározására az American College of Rheumatology (ACR) által kidolgozott, gyermekekre adaptált (Pedi), hat paraméterből álló pontrendszert használjuk (48). A duzzadt ízületek száma, a mozgáskorlátozott ízületek száma, a kezelőorvos általános értékelése, a beteg vagy

gondviselőjének általános értékelése, az ESR vagy a CRP értéke, valamint a gyermek általános fizikai funkciójának összeadott pontszámai képezik az értékelés alapját. A legutolsó említett pontot a Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) Disability Indexel mérjük. A kezelőorvos és a gyermek általános értékelése vizuális analóg skála alapján történik. ACR Pedi 30 válaszáról beszélünk, ha 30%-os javulást látunk a hatból legalább három vizsgálati pontban, továbbá 30%-os rosszabbodás észlelhető maximum egy pontban. Az ACR Pedi 50, 70, 90, 100 mutatja a remisszió mértékét. Az elmúlt időszakban a beteg aktuális állapotát jobban tükröző Juvenile Arthritis Activity Score (JADAS) rendszer használata is elterjedt (49). A gyógyszeres kezelés mellett a fizioterápia mielőbbi bevezetése is fontos, mely az ízületi funkciók megtartásában, kontraktúrák oldásában, az izomerő helyreállításában alapvető jelentőségű. A gondozóorvos feladata, hogy a krónikus betegségben szenvedő gyermek megváltozott pszichés státuszát felismerje, szakpszichológiai gondozásra irányítsa.

### **I.7.1 Farmakoterápia**

Korai, agresszív, kombinált kezelés jelenti a modern terápiás szemléletet a gyulladás csökkentésre, a fájdalom csillapításra és a mielőbbi remisszió elérésére. Betegségaktivitástól függően pedig ún. step down terápia javasolt, mely a gyógyszerek legalacsonyabb, de leghatékonyabb dózisa történő redukcióját jelenti (50-53).

#### **I.7.1.1 Nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID)**

Bizonytalan eredetű ízületi gyulladás, alacsony aktivitás, kevés társuló eltérés vagy jó prognosztikai faktorok esetén kezdeti terápiás választásnak alkalmasak. Legtöbbször csDMARD kezeléssel együtt adjuk, amíg a bázisterápiás szerekekkel kellő hatékonyságot nem érünk el. Mind a fájdalomcsillapító, mind a gyulladás csökkentő hatásukat ki lehet használni. Hosszútávon a kimenetelt, az ízületi destrukciót, esetleges extra-artikuláris tüneteket (a lázon

kívül) nem befolyásolják. Általában COX-1 vagy kombinált COX-1, -2 gátló szereket (ibuprofen, diklofenak, naproxen) alkalmazunk. Hatásukat kb. két hét után fejtik ki, akár hosszantartó (6 hónap) alkalmazásuk is lehetséges (54). Két hét sikertelenség után javasolt egy másik hatóanyag tartalmú készítmény alkalmazása. Eredménytelenség esetén, a terápiás algoritmusban intra-artikuláris szteroid, és csDMARD-kezelés bevezetése jön szóba. Gyermekkorban megjelenő, a gyógyszer használathoz köthető krónikus szövődmény ritka, de a kontroll vizsgálatok alkalmával erre is gondolni kell. Hosszan történő használat esetén gondoskodni kell a gyomor védelméről: proton pumpa gátló (PPI) esetleg hisztamin-2 receptor gátló (H2RI) adjuváns kezelés bevezetése fontos. Használatukat vesefunkció csökkenéssel, gasztro-intesztinális vérzéssel járó kórképekben kerülni kell.

#### **I.7.1.2 Intra-artikuláris kortikoszteroid (IAC)**

Kevés ízületet érintő gyulladás esetén NSAID-elégtelenség vagy a betegség kezdetén is javasolt a topikus – ízületbe adott – szteroid injekció alkalmazása. Kisebb gyermeknél általános anesztéziában végezhető beavatkozás, idősebb életkorban helyi érzéstelenítést követően történik az ízület punkciója, aszeptikus körülmények között, lehetőség szerint UH-vezérelve. Első terápiás lépésként a felgyülemlett folyadék leszívása történik, ezt követően hosszú hatású (triamcinolon, betametazon, depo metil-prednizolon) szteroid kerül beadásra az ízületi részbe. A terápia egy-két napon belül enyhíti a panaszokat, hatása kb. négy hónapig tart (55, 56).

#### **I.7.1.3 Szisztémás szteroid**

Nagyon potens gyulladáscsökkentő profillal rendelkező gyógyszer-csoport, számtalan mellékhatással. Leginkább a PA JIA vagy SOJIA-formáknál alkalmazzuk. Súlyos esetekben jön szóba az ún. „lökés terápia”, mely nagy dózisú metil-prednizolon (10-30mg/ttkg/nap, max. 1gr/nap) három egymást követő napon át történő adását, majd fokozatos leépítését jelenti.

Gyors gyulladáscsökkenést okoz, áthidalva a csDMARD terápia lassan felépülő hatását. A fenti eltérések miatt minden esetben kiegészítő kezelésre (pl. gyomorvédelem, kálium-, D-vitamin- és kalcium pótlás) van szükség, ha szisztémás szteroidot indítunk. Kiemelten gyermekkorban fontos, hogy a szisztémás szteroid kezelést minél előbb el lehessen hagyni, a későbbiekben tárgyalt bázisterápiák választandók krónikus kezelésre. Növekedés elmaradás, combfej-nekrózis, oszteopénia, mellékvesekéreg-depléció, súlygyarapodás, magas vérnyomás betegség, emelkedett vércukorszint, katarakta, aknék, striák, fokozott izzadákonyság, hangulat ingadozás csak néhány fontosabb mellékhatás, mely mind testileg, mind pszichésen komolyan megviseli a beteg gyermeket.

#### **I.7.1.4 Betegség-módosító gyógyszerek - Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD)**

A konvencionális szintetikus (csDMARD) szerek közül gyermekkorban a metotrexát (MTX), a szulfazalazin (SSZ) és a leflunomid használata terjedt el. Látható tehát, hogy a felnőtt ellátáshoz képest, jóval kevesebb gyógyszer áll rendelkezésre. A szteroid-szóroló bázisterápia a betegség progresszióját képes lassítani. Ezen gyógyszereket a NSAID- és a topikus szteroid kezelésre nem reagáló, vagy kiterjedésben progrediáló, mérsékelt súlyosságú, illetve már a betegség elején is súlyos formájú ízületi gyulladás eseteiben használjuk. Súlyossági rizikófaktorok az arthritisz kiterjedése, axiális érintettség, ízületi destrukció radiológiai jelei mellett az extra-artikuláris tünetek is. Alkalmazható a fentebb említett kritériumokkal bármely JIA altípusban. OA formában a lokális kezelést követő terápiás lépcsőfok, a PA formában szinte minden diagnosztizált esetben, míg AP-nál is a betegek legalább 80%-ánál alkalmazzuk. ERA-ban a perifériás ízületek gyulladását mérsékelik, az axiális érintettségre jelentős hatásuk nincs (57). Magyarországon, a nemzetközi szakirodalmi adatokkal megegyezően a MTX-kezelés terjedt el, ez a legtöbbször választott bázisterápiás szer. IAC-al együtt alkalmazva a betegség

fellángolásának idejét szignifikánsan késlelteti, de mérsékelt súlyosságú esetekben az inaktív betegség elérésében nem bizonyul jobbnak a fenti kombinációs kezelés, mint a MTX-monoterápia (58, 59). A MTX folsav-antagonista hatással bír, mivel reverzibilisan gátolja a folsav-redukciójához szükséges dihidrofolát-reduktáz enzim működését. A purin metabolizmus gátlásán túl a T sejt aktivációt gátolja, ill. az intracellularis adhéziós molekulákat szupprimálja. A folsav-anyagcsere működésében történő módosítás a purin- és a DNS-szintézisre is gátló hatással bír a sejtosztódás és regeneráció során. Létezik szubkután és szájon keresztüli gyógyszer formula is. JIA-ban hetente egyszer, 15 mg/m<sup>2</sup> dózissal kezdjük a terápiát, mely fokozatosan emelhető maximum 25 mg/m<sup>2</sup>-ig, folsav pótlással kiegészítve. Hatása négy-hat hét alatt épül fel, ezt követően legalább másfél-két évig kell alkalmazni. Inaktív betegség esetén lehet megkísérelni fokozatosan leépíteni, a toxikus hatások kivédése miatt. A hatás-mellékhatás profilt tekintve, jó gyógyszernek minősül. Hatékonyságát számos tanulmány bizonyította (60-62). A leggyakoribb mellékhatások a gyomor-bél traktust érintik: hasi diszkomfort, hányinger, hányás, étvágycsökkenés, nyálkahártya fekély. Máj-toxicitás, csontvelő depléción (anémia, leukopénia, trombocitopénia) jóval ritkább szövödmények, viszont rendszeres kontroll szakvizsgálat javasolt. A MTX teratogén, ezért kamasz lányok esetében a védekezésre fontos felhívni a figyelmet. Jelentős mellékhatás esetén dózisredukció vagy a gyógyszer elhagyása jön szóba (63-66). Élő kórokozót tartalmazó vakcina MTX-kezelés alatt nem ajánlott, emellett láz, akut betegség esetén a kezelést átmenetileg fel kell függeszteni. A rendszeres szakorvosi kontroll vizsgálatok alkalmával fontos a laboratóriumi paraméterek közül a máj funkció, transzaminázok, vércépvizsgálata is. MTX-intolerancia esetén SSZ adása jöhet szóba bázis terápiaként (67-69). Első vonalbeli gyógyszernek leginkább ERA, ritkábban AP altípusnál választható. Remisszió-indukción kb. 6-8 hét után várható, a mellékhatások ritkák, hatékonysága kis mértékben, de elmarad a MTX-hoz képest (70).



### **I.7.1.5 Biológiai betegségmódosító gyógyszerek – biológiai terápia**

A JIA immunológiai hátterének egyre pontosabb megismerése, az elmúlt évek diagnosztikus és terápiás lehetőségek bővülése és fejlődése jelentős javulást eredményezett a betegségaktivitás kontrollálásában. A bázisterápiás szer hatásának felépüléséig az áthidaló NSAID és IAC terápiától várható a panaszok enyhülése. MTX terápia során az esetek 1/3-ban azonban nem alakul ki a megfelelő terápiás hatás (50, 71). Amennyiben a csDMARD-kezeléssel nem sikerül három hónapon belül remisszióba hozni a beteget, további terápiás lépcsőként a biológikumok bevezetése jön szóba (71). A rekombináns technikával előállított fehérjéket a gyulladással kaszkádban résztvevő, betegségre jellegzetes citokinek vagy azok receptorai ellen fejlesztették ki, célzottan gátolva azok működését. A fő támadáspontok JIA altípusonként eltérőek lehetnek, elsősorban a proinflammatorikus citokinek, mint a TNF- $\alpha$ , IL-1 vagy IL-6 citokinek gátlásával fejtik ki hatásukat. Ezen készítmények kíméra vagy humán monoklonális antitestek vagy fúziós proteinek. Fontos jellemzőjük a betegség-specifitás, mely megkülönbözteti őket az egyéb terápiás támadáspontú gyógyszerektől. Adhatók a csDMARD szerekkel kombinálva, vagy önmagukban. Ezen jól tolerálható kezelés csökkenti a gyulladással kapcsolatos aktivitást, fékezve az anatómiai progressziót, az ízületi destrukciót. A hosszútávú remisszió mellett lehetővé teszi a gyermek normális növekedését és fejlődését. Biológiai kezelés csak szigorú feltételekkel indítható. Extendált típusú OA JIA ill. PA JIA-ban alkalmazható, ha a fenti csDMARD kezelés mellett a folyamat aktív marad. CsDMARD-intolerancia vagy súlyos mellékhatás megjelenésekor is alternatívát jelent a biológiai kezelés. A hatásmechanizmusukból adódóan a szereknek felmerül immunszuppresszív mellékhatásuk (72, 73). A kezelés bevezetése előtt ki kell zárni éppen zajló vagy krónikus, tünetmentes infekciókat: aktív és látens tuberkulózist (TBC), hepatitisz A, B, C-t, illetve az opportunista kórokozókat is szűrni kell (74). Első lépésként kezelő orvosnak részletes szülő és beteg-tájékoztatót kell nyújtania. Csak jó adherenciával rendelkező szülő, gyermek esetén vállalható a kezelés, hisz az adott időpontban

történő pontos adagolás elengedhetetlen része a terápiának. Kontraindikált továbbá a biológiai terápia bevezetése onkohematológiai betegségekben, immunhiányos állapotokban, demielinizációval járó neurológiai betegségekben, terhesség, szoptatás idején. Élő kórokozót tartalmazó vakcina adásában a gyermek csak fokozott odafigyeléssel, szigorú szabályok szerint részesülhet a kezelés alatt (75). A fenti kórfolyamatok kizárása céljából a terápia bevezetése előtt kiterjedt laboratóriumi és képalkotó diagnosztikai (pl. mellkasröntgen) vizsgálat szükséges.

#### **I.7.1.5.1 Tumor nekrosis faktor-alfa (TNF- $\alpha$ ) inhibitorok**

A TNF- $\alpha$  központi szerepet játszik az ízületi gyulladás, destrukció kialakításában. Az elsők között kifejlesztett biológikumok ezen molekula gátlásán keresztül hatnak, szerkezeti felépítésük eltér egymástól. Ide soroljuk a kiméra típusú antitestet, az infliximabot (INX), valamint a monoklonális adalimumabot (ADA) és az etanerceptet (ETA), mely utóbbi egy fúziós fehérje és a TNF- $\alpha$  receptorális kötődését akadályozza meg. A TNF- $\alpha$  gátlók hatékonyságát számos tanulmány bizonyította (76-82). JIA-ra Magyarországon az INX, ETA és az ADA van törzskönyvezve.

#### **Etanercept**

Az egyik legrégebbi, 1998 óta használt anti-TNF- $\alpha$  gyógyszer, a TNF- $\alpha$  receptor 2 és az IgG1 Fc részének fúziójából, géntechnológiával előállított fehérje. TNF- $\alpha$ -hoz kötődve megakadályozza annak saját receptorához való bekötését, így gátolva az általa mediált gyulladás kialakulását. SOJIA-t leszámítva bármely altípusban adható. Heti 0,8 mg/kg egyszeri vagy 0,4 mg/kg kétszeri szubkután adással érhető el jó terápiás hatás. Már néhány hét után jelentősen csökkenti a gyulladás okozta panaszokat (83). MTX-komedikációval a hatékonyság tovább növelhető (84, 85). Az ETA hatékonyságát számos tanulmány bizonyította, emellett -

tekintettel a régóta fennálló használatra - hosszútávú mellékhatás profilja is jól ismert (83, 86-89). Leggyakoribb mellékhatásként az injekció helyén kialakuló irritáció, lokális bőrpír említendő. Életet veszélyeztető, szignifikáns mellékhatással nem kell számolni (90). A tanulmányok a gyógyszer melletti relapszust 28%-ra valószínűsítik. A szervezet gyógyszer ellenes antitest termeléssel reagálhat az ETA kezelésre, ez csökkenti a terápia hatékonyságát. Ez a TNF- $\alpha$  gátlók között a legkevésbé jellemző. JIA-hoz társuló uveitisz kezelésében nem bizonyult hatékonynak (91).

#### Adalimumab

Az ADA, egy géntechnológiával előállított humán monoklonális antitest, mely gátolja a TNF- $\alpha$  hatásait. Kéthetente adandó, testtömegtől függően előretöltött injekció formájában. Hatékonyságát szintén számos tanulmány bizonyította (78, 92, 93). MTX-el kombinálható (48, 94, 95), ETA-hatástalanság esetén ADA-ra történő váltással remisszió érhető el. JIA-hoz társuló uveitiszben és idiopathiás krónikus uveitiszben hatásos készítménynek bizonyult. Mellékhatás profilja az ETA-hoz hasonló. (28, 91, 96). Hatáscsökkenéshez vezet, ha a beteg szervezete antitest-képzéssel reagál az ADA-kezelésre, de MTX együttes adásával az antitest-képzés csökkenthető (97).

#### TNF- $\alpha$ gátlók potenciális szövődményei

Az immunrendszer bonyolult hálózatában az egyik meghatározó proinflammatorikus út gátlásával a TNF- $\alpha$  inhibitorok immunszuppressziót okozhatnak. Kiemelten fontos a rendszeres szakorvosi kontroll vizsgálat, az esetleges infekciók, egyéb lehetséges szövődmények, pl. autoimmun megbetegedések korai felismerése miatt is. Ehhez a szülő és beteg gyermek, valamint az alapellátásban dolgozó orvos felvilágosítása elengedhetetlen. Infekció gyanúja esetén fel kell függeszteni ezen biológiai terápia szerek adását. A

szakirodalomban elérhető adatok ellentmondásosak a gyógyszeres kezelés immunszuppresszív hatásával kapcsolatban. Nem tisztázott pontosan, hogy az autoimmun betegség önmaga, vagy a kezelés okozza az immunszuppressziót (98-101). Ugyanakkor, a legtöbb JIA-ban használt kezelés elméletileg hozzájárulhat az immunszuppresszió és a következményes fertőzési kockázat fokozódásához. Több tanulmány bizonyítja, hogy a szteroid-spóroló csDMARD kezelés nem növeli a súlyos fertőzések számát. Szisztémás szteroid viszont akár háromszoros rizikót jelenthet infekció kialakulására (102, 103). Mindezekén túl, egy tanulmány sem tudott kimutatni szignifikáns összefüggést TNF- $\alpha$  gátló terápia és a fertőzések vonatkozásában.

#### **I.7.1.5.2 Egyéb célzott támadáspontú gyógyszerek: tocilizumab, anakinra, canakinumab, abatacept, tofacitinib**

A tocilizumab egy humán rekombináns monoklonális antitest, IL-6 ellenes aktivitással. Súlyos PA formában és SOJIA-altípusban használható. Kettő, illetve négy hetente, kétéves vagy idősebb gyermekekben, 8 mg/kg dózisban, intravénásan (104, 105). Az IL-1 az egyik meghatározó citokin a SOJIA patogenezisében (106). IL-1 gátló aktivitással rendelkező anakinra (IL-1B-antagonista) és canakinumab (IL-1 receptor antagonist) közepes és súlyos SOJIA-formák kezelésében kiemelkedő jelentőségű. Hatékonyságukat számos tanulmány bizonyította (107-111). Az anakinrat naponta, még a canakinumabot havonta kell szubkután formában alkalmazni. Ezen különböző gyógyszerek mellékhatás-profilja a korábban tárgyalt TNF- $\alpha$  gátló gyógyszerekhez hasonló. Az abatacept, az ETA-hoz hasonlóan, egy fúziós fehérje, az IgG1 Fc részét az ún. humán citotoxikus T-limfocita asszociált antigén-4-gyel (CTLA-4) kötik össze. A T-limfocátok kostimulációjának gátlása a CD80, CD86 molekulákhoz való kötődése révén valósul meg. Az abatacept ilyen módon indirekten gátolja a gyulladás folyamatát. Szubkután vagy intravénás formája ismert. Másodvonalbeli terápiának számít, hatékonysága és mellékhatás profilja alapján a TNF- $\alpha$  gátlókhoz hasonló készítménynek

mondható (74, 80). Saját klinikai gyakorlatunkban nem terjedt el a használata. A terápiás sor egy következő lehetőségét jelenti JIA-ban 2020 óta elérhető kezelés: a tofacitinib. A Janus Kináz (JAK)-gátlók csoportjába tartozó szert a célzott szintetikus (tsDMARD) gyógyszerek közé soroljuk. Nagy előnye, hogy szájon keresztül adható, kétéves kor felett, PA JIA-ban. Az egyetlen gyermekkori randomizált vizsgálat 2021-ben került publikálásra (112). Eredményei alapján hatékonynak bizonyult és kedvező mellékhatás profilja van.

### **I.7.2 Fizioerápia**

A fizioerápiának kiemelt szerep jut a rehabilitáció során minden JIA altípusban. Természetesen csak az aktív gyulladás lezajlását követően kezdhető meg, de fontos, hogy a rehabilitáció a lehető legkorábban megkezdődjön. A flexiós kontraktúrák megelőzésével, illetve kezelésével, továbbá az izomgyengeség javításával a mindennapi élethez szükséges mozdulatok mellett az aktív sportolás is lehetővé válik.

### **I.7.3 Pszichoterápia**

A rehabilitáció másik sarkalatos része a gyermek és a szülők igényének megfelelő pszichés vezetés, melyhez nem ritkán szakember által vezetett pszichoterápiára van szükség. Az addig aktívan mozgó gyermeknek sok esetben gondot jelent az írás, a mindennapi eszközök használata, vagy sok esetben akár a gyaloglás is. A rendszeres orvosi kontroll vizsgálatok, vérvételek, a gyógyszerek parenterális úton történő beadása mind a beteg gyermektől, mind a szülőtől komoly együttműködést kíván meg. Ezek után érhető, hogy a pszichoterápia fontosságát nem lehet eléggé hangsúlyozni.

## **I.8. Prognózis**

A kórkép prognózisát a betegség aktivitása, az ízületi destrukció mértéke és az extra-artikuláris manifesztációk határozzák meg. A remisszió aránya alcsoportonként eltérő: a nem extendált OA formában 70 % feletti, PA-ban 25-50%-os. A terápia a betegek kevesebb, mint felében hagyható el és ezen súlyos formákban a betegek felnőtt gondozásban való követése szükséges. A tartós ízületi gyulladás kontraktúrák, mozgáskorlátozottság kialakulásához, növekedésbeli elmaradáshoz vezet. A kórképhez társuló krónikus uveitisz tartós észlelése esetén a betegek 25-30%-ában maradandó szemészeti komplikáció alakul ki.

## II. Célkitűzés

A PTE KK Gyermekgyógyászati Klinikán immunológiai szakvizsgálaton megjelent JIA-s betegeket vizsgáltuk. A kórkép kezelésében alkalmazott tumor nekrozis faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) blokkoló készítmények immunszuppresszív hatása nem pontosan ismert. Vizsgálatokat elsősorban felnőtt betegek körében végeztek.

Munkánk célkitűzései a következők voltak:

- I. A PTE KK Gyermekgyógyászati Klinikán JIA miatt TNF- $\alpha$  blokkoló terápiában részesülő gyermekek adatainak retrospektív elemzésével a kórkép klinikai jellegzetességeinek, laboratóriumi vizsgálati eredményeinek, illetve a terápia hatékonyságának elemzése.
- II. A gyógyszeres kezelés immunszuppresszív hatását három csoportban vizsgáltuk. Az első csoportba a kombinált, biológiai és MTX kezelésben részesülő gyermekek kerültek, a második csoport MTX monoterápiában részesült, a harmadik csoportba az egészséges gyermekek tartoztak. A rutin laboratóriumi paraméterek mellett a szérum immunglobulin izotípusok, komplement rendszer vizsgálata és áramlási citometriával a limfocita populációk analízise történt. Célunk a három csoport laboratóriumi paramétereinek összehasonlítása volt.
- III. Munkánk során vizsgáltuk a szakirodalomban széles körben tárgyalt fertőzőes szövődmények előfordulását a TNF- $\alpha$  gátló kezelésben részesülő JIA-s gyermekek körében. Átfogó tanulmányunk során szisztematikusan magas minőségű cikkeket hasonlítottunk össze, amelyek a JIA és az infekciók kapcsolatára fókuszáltak.

### III. Anyagok és Módszerek

#### III.1. Statisztikai analízis

Retrospektív vizsgálatunkban első lépésként elkészítettük a beteganyag leíró statisztikai jellemzését. A gyermekek laboratóriumi paramétereit egymintás t-próba segítségével hasonlítottuk az adott referencia értékekhez annak érdekében, hogy megállapítsuk van-e a normálistól szignifikáns eltérés. A két gyógyszer hatékonyságának összehasonlítását független mintás t-próbával elemeztük. Az analízishez Jamovi 1.6.8 programot alkalmaztunk. A változók normál eloszlását Shapiro-Wilk teszttel vizsgáltuk. Több mint két csoport átlagainak összehasonlítását ANOVA-teszttel végeztük. A statisztikai szignifikanciát ill. a korrelációt a  $p$ -érték  $< 0.05$  jelentette.

Prospektív klinikai vizsgálataink során a statisztikai elemzéseket IBM SPSS Statistics 26 szoftver segítségével készítettük. Először elkészítettük a három vizsgálati csoport (biológiai és MTX kezelt, MTX monoterápiában részesültek és egészséges kontroll csoport) leíró statisztikai elemzését. A folytonos változókat medián és IQR (interkvartilis távolság) tartományban vagy átlag  $\pm$  szórásban fejeztük ki. A változók normalitását Kolmogorov-Smirnov teszttel ellenőriztük. Az elemzések elsődleges célja és eredménye az immunsejtek és a laboratóriumi paraméterek mennyiségi összehasonlítása volt a három különböző betegcsoport esetében. Mennyiségi nem-normális eloszlású változók esetén két csoport összehasonlítását Mann-Whitney U-próba alkalmazásával, normális eloszlású változók esetén független mintás t-próbával valósítottuk meg. Azoknál a laboratóriumi paramétereknél, ahol mindhárom csoportról voltak adatok egyutas variancia-analízist (one-way ANOVA) alkalmaztunk Tukey post hoc teszttel kiegészítve. A kategorikus változókat kontingencia táblázatba foglalva Chi-négyzet próbával vagy Fisher egzakt teszttel elemeztük. Eredményeinket szignifikánsnak tekintettük  $p < 0.05$  fennállása esetén.



A meta-analízis célja a TNF- $\alpha$  gátlóval kezelt JIA betegségben szenvedő gyermekek fertőzés gyakoriságának vizsgálata volt. Az elemzésbe olyan publikációkat vontunk be, amelyek a TNF- $\alpha$  gátló adásában részesülő betegeket hasonlítják össze kontroll csoporttal a fertőzések gyakoriságának, előfordulásának szempontjából. Még pontosabban, a meta-analízis során olyan prospektív vizsgálatokat dolgoztunk fel, ahol az infekcióval rendelkező betegek száma került összehasonlításra a TNF- $\alpha$  gátlóval kezelt és kontroll csoportok között. A statisztikai elemzést a Stata 11 SE (Stata Corp) szoftverrel végeztük. Az esélyhányados (OR) kiszámításához a TNF- $\alpha$  gátló csoportokban és a kontroll csoportokban megfigyelt fertőzésben szenvedő betegek gyakorisági értékeit használtuk. Az OR megmutatja a fertőzések kockázatát az egyes csoportokban. Az  $OR > 1$  értéke jelentette a megnövekedett esélyt a fertőzésre a TNF- $\alpha$  gátló kezelésben részesülő betegek körében. Az összinfekciók esélyhányadosát DerSimonien-Laird értékeléssel (random effect model) egységesítettük és forest ploton ábráztuk. Az adott szervrendszerekben kialakuló fertőzések egységesítésére a Peto-módszert használtuk. Utóbbi a meta-analízisek ritka eseményeinek elemzésére a Cochrane kézikönyvben ajánlasként szerepel (113). Összegzett esélyhányados becslést, p-értéket és 95%-os konfidencia intervallumot (CI) határoztunk meg.  $P < 0.05$ -öt szignifikáns különbségnek tekintettük az összesített  $OR = 1$ -hez képest. A statisztikai heterogenitás valószínűségi értékeinek megállapítására  $I^2$ -statisztikát és chi-négyzet próbát használtunk.  $P < 0.05$  érték statisztikailag szignifikáns heterogenitást jelentett.

## III.2. Vizsgálatok

### 1. Vizsgálat: JIA-s betegek retrospektív vizsgálata a PTE KK Gyermekgyógyászati Klinikán

Retrospektív vizsgálatunkat 2010-2019 között a Klinikánk immunológiai szakrendelésén megjelent beteg gyermekek körében végeztük, akik kezelésünk során TNF- $\alpha$  blokkoló terápiában részesültek. Statisztikai elemzésre összesen 73 beteg adatai kerültek, meghatározott szempontok alapján, melyek a következők voltak:

- a. JIA-altípusok megoszlása
- b. nemek aránya
- c. a gyermekek kora a tünetek jelentkezésekor
- d. betegség fennállás időtartama
- e. családi anamnézis adatai
- f. artikuláris és extra-artikuláris tünetek előfordulása
- g. laboratóriumi eltérések
- h. TNF- $\alpha$  gátló szer típusa
- i. TNF- $\alpha$  gátló szer hatékonysága
- j. terápia-váltás
- k. szövődmények

## **2. Vizsgálat: a JIA-ban alkalmazott gyógyszeres kezelések immunszuppresszív hatásának vizsgálata**

Prospektív tanulmányunkban három vizsgálati csoportot képeztünk, OA és PA JIA-s betegek bevonásával. Az első csoportba a TNF- $\alpha$  gátló (adalimumab) és MTX gyógyszereket kapó gyermekek kerültek (n=42). A második csoportot (n=15) a MTX monoterápiában részesülők képezték, míg a harmadik a kontroll csoport volt (n=22), mely az előző két csoport egészséges testvéreiből állt. Az egészséges gyermekek a szülőkhöz eljuttatott levélben történt felkérést követően, előzetes, részletes felvilágosítás és szülői beleegyezés után önként jelentkeztek a vizsgálatra. Az egészséges kontroll csoporthoz hasonló felvilágosítást és írásbeli beleegyezést követően kerültek vizsgálatunkba a JIA-s betegeink is. A vizsgálat a Helsinki Nyilatkozat etikai alapelveinek megfelelően a Pécsi Tudomány Egyetem Etikai Bizottságának jóváhagyásával (7387/2018) történt. A JIA diagnózisát az ILAR kritériumrendszer szerint állítottuk fel. A JIA miatt gondozott betegek remisszióban voltak, ezzel zártuk ki az aktív betegség perifériás immunsejtekre gyakorolt nemkívánt hatását. A vizsgálatba egyéb JIA-alcsoportba tartozó gyermekek, illetve aktív fertőzés tüneteit mutató gyermekek nem kerültek bevonásra.

A vizsgálat napján belszervi és reumatológiai fizikális vizsgálatot követően vénás vérmintavétel történt. A laboratóriumi analízis során teljes vérkép, ESR, CRP, immunglobulin (IgA, E, G, M) és komplement (C3, C4, CH50-totál komplement) -szintek mérése történt. ELISA módszerrel végzett immunszerológiai vizsgálatokkal ANA, RF, ciklikus citrullinált peptid (CCP) antitest-titerszint és HLA-B27 meghatározás történt. A perifériás vérből nyert minták limfocita szubpopulációit áramlási citometriával vizsgáltuk (FACSCalibur™ Flow Cytometer (BD Biosciences). Az eredményeket CellQuest Pro 5.1 (BD Biosciences) szoftverrel analizáltuk. CD3, CD4, CD8, CD56, CD45, CD19, CD5, CD27 IgD, CD25, HLA-DR, CD45-RA, CD45-RO (Beckton Dickson and Company Biosciences, San Jose) elleni antitest-festés

történt. Az alábbi limfocita szubtypusok áramlási citometriás vizsgálata történt: CD56+ natural killer sejtek (NK), CD3+CD56+ natural killer T sejtek (NKT), CD3+CD8+ citotoxikus- és CD3+CD4+ helper T limfociták, CD19+CD5+ B1- és CD19+CD5- B2 B limfociták, CD4+CD25<sup>high</sup>+ regulátoros T és CD3+CD25<sup>közepesen</sup>+ aktivált T sejtek, CD3+HLA-DR+ aktivált T sejtek, CD8+HLA-DR+ aktivált T citotoxikus sejtek, CD3+CD45RA+ naív és CD3+CD45RO+ memória T sejtek, CD19+IgD+CD27- naív B sejtek, CD19+IgD+CD27+ non-switched B és CD19+CD27+IgD- switched B sejtek.

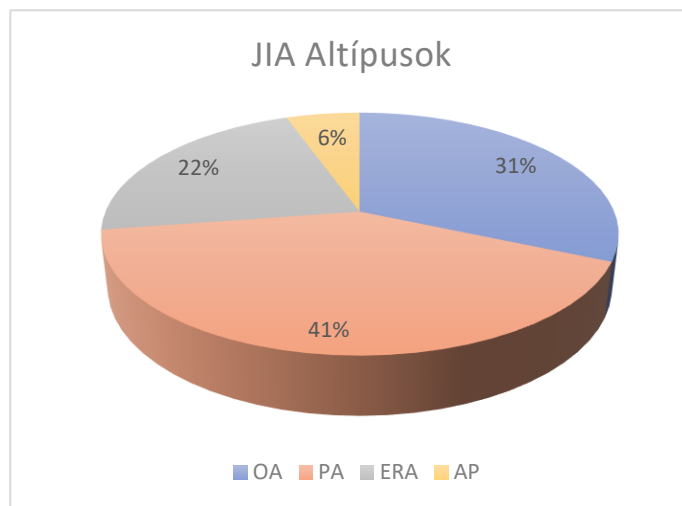
### **3. Vizsgálat: a TNF- $\alpha$ gátló terápia infekciós szövődményeinek meta-analízise**

A TNF- $\alpha$  kezelésben részesülő JIA-s betegek körében előforduló fertőzéseket összefoglaló tanulmány korábban még nem jelent meg. Munkánk során egy meta-analízist terveztünk. A szisztematikus vizsgálatot a Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA-P) protokoll alapján végeztük (114). Csak randomizált-kontrolált (RCT) ill. prospektív összehasonlító tanulmányokat vontunk be a meta-analízisbe, amelyek a TNF- $\alpha$  gátló kezelések infekciós szövődményeit vizsgálták kontrollal szemben. Primer végpont volt az infekció előfordulása a TNF- $\alpha$  csoportban.

## IV. Eredmények

### 1. Vizsgálat: JIA-s betegek retrospektív vizsgálata a PTE KK Gyermekgyógyászati Klinikán

A TNF- $\alpha$  gátló kezelésben részesülő 73 beteg közül 23 gyermek (31.5%) extendált OA, 30 gyermek (41.1%) PA, 16 (21.9%) ERA, 4 (5.5%) gyermek pedig AP altípusba került besorolásra (1. ábra).

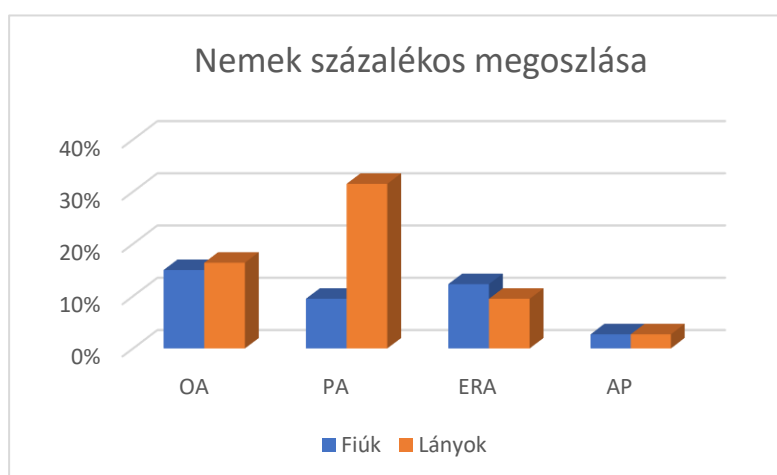


1. ábra: A JIA altípusok megoszlása

A nemek megoszlását tekintve az összes altípust egybevetve a gyermekek közül 29 (39.7%) fiú és 44 (60.3%) lány volt (2. táblázat, 2. ábra). Az egyes altípusokban megfigyelhető nemi eltérések a szakirodalomban ismertekkel megegyeztek: az OA, és PA formában a lányok aránya dominált, ERA-ban a fiúk, míg AP-ban a nemek aránya egyenlő volt.

JIA altípusok megoszlása	Nemek aránya	
	fiú (n=29)	lány (n=44)
extendált oligoartikuláris forma (OA)	11	12
poliartikuláris forma (PA)	7	23
entezitisz asszociált forma (ERA)	9	7
pszoriatikus forma (AP)	2	2

2. táblázat: Nemek szerinti megoszlás



2. ábra: Nemek szerinti megoszlás

A tünetek megjelenésekor a betegek átlagéletkora 8.62 év volt. Lányok és fiúk között átlagéletkort tekintve eltérést nem lehetett kimutatni. OA formánál az átlagéletkor 6.72 év (min-max: 1.00 -13.50 év), PA 8.07 év (1.00-16.00 év), ERA-nál 13.4 év (7.00-16.00 év), míg AP-nál 4.63 év (1.50-10.50 év) volt látható. Az ERA-val diagnosztizált betegek átlagéletkora szignifikánsan magasabb ( $p = <0.001$ ) volt bármely többi vizsgált JIA-formához képest. Statisztikánkból kiderült, hogy a panaszok megjelenésétől számítva átlagosan 8.92 hónap (0.5 hónap-4.8 év) telt el a JIA-diagnózisáig. Átlagokat tekintve OA formánál 8.98 hónap (0.5-72 hónap), a PA forma esetében 7.25 hónap (0.5-48 hónap), ERA-nál 10.7 hónap (0.5-60 hónap),

AP-nál 14.0 hónap (0.5- 48 hónap) telt el. Az anamnesztikus adatokat átnézve a betegek 41%-ánál (n=30) volt látható családban autoimmun megbetegedés. A leggyakrabban a pszoriázis (n=12) fordult elő. Jelen volt még reumatoid artritisz (n=4), JIA (n=2) spondilitisz-ankilopoetica (SPA) (n=5), valamint Crohn-betegség (n=3) és kolitisz ulcerosa (n=2). Nagyízületre terjedő gyulladás 61 betegnél (83.6%) volt megfigyelhető. A kéz és láb kisízületi érintettsége 43 betegnél (58.9%), koxitisz és/vagy szakroileitisz 28-nál (38.4%) volt látható. A cervikális gerinc négy (5.5%), míg a temporo-mandibuláris ízület gyulladása két (2.7%) esetben jelentkezett. Szimmetrikus eloszlást 21 betegnél (28.8%), aszimmetrikus érintettséget 52-nél (71.2%) diagnosztizáltunk. Szimmetrikus artritisz az OA altípusnál 30.4%-ban, PA-nál 30%-ban, ERA-nál 31.25%-ban láttunk. Az extendált OA altípusban 20 (86.9%) betegnél nagyízületre, 12 (52.1%) gyermeknél a kéz és a láb kis ízületeire, három (13.0%) gyermeknél csípőre, egynél csigolyára is lokalizálódó gyulladás manifesztációját láttuk. A PA altípussal diagnosztizáltaknál 28 betegnek (93.3%) nagyízületeket, 22 betegnek (73.3%) kisízületeket, nyolc betegnek (26.6%) csípő ízületet, három betegnek (10.0%) a csigolyákat is érintő gyulladása alakult ki. Temporomandibuláris gyulladás két esetben (6.6%) volt kimutatható. A 16 ERA-val gondozott gyermek közül 15-öt (93.7%) koxitisz vagy szakroileitisz miatt kezeltünk. További kilenc betegnél (56.2%) láttunk nagyízületi, valamint öt betegnél (31.2%) kisízületi gyulladást. Egyéb lokalizációban artritisz nem alakult ki. Az AP esetén mindenkinek volt kis- és nagyízületi gyulladása, illetve a betegek 50%-ában csípőízületi érintettség is megjelent.

Az ízületi gyulladásra jellemző vezető tünetek a duzzanat, meleg tapintat, mozgáskorlátozottság és artralgia. Az ízületi fájdalom (95.9%), a mozgáskorlátozottság (98.6%) ill. a duzzanat (91.8%) szinten minden betegünknél jelen volt. Napközben fokozatosan javuló, reggeli ízületi merevségről a betegek csupán egyharmada számolt be (38.4%). Az extra-artikuláris tünetek közül kiemelt jelentőségű a krónikus anterior uveitisz. Az extendált OA és

PA csoportban egyaránt hét (30.4% ill. 23.3%), míg ERA-ban két (12.5%) betegnél lehetett kimutatni. Kiemelendő, hogy két gyermeknél már az artritisz megjelenése előtt kialakult a szemészeti gyulladás. További három gyermeknél a nyomon követés során glaukóma is észlelhető volt.

Laboratóriumi vizsgálati eredmények során emelkedett gyulladásos aktivitás volt kimutatható. A ESR érték átlagosan 30.5 mm/h (3-120 mm/h) volt a különböző alcsoportokat együttevén. A legmagasabb átlagértéket PA-ban mutatta (38.5 mm/h). A CRP átlagos értéke 16.3 mg/l (0.18-119 mg/l) volt, mely szintén a legmagasabbnak PA-ban (22.9 mg/l) bizonyult.

Az immunszerológiai laboratóriumi értékek elemzése során ANA pozitivitást összesen 25 gyermeknél (34.2 %) észleltünk. A PA altípusban jelent meg leggyakrabban (n=15, 20.54 %), az uveitisz eseteinek közel felében (n=7, 9.6 %) láttunk emelkedett titerszintet. CCP szint pozitív eltérése mindössze öt esetben (6.85 %) fordult elő. Magasabb RF szintet 21 gyermeknél (28.8 %) tapasztaltunk. HLA-B27 gén értékelést adathiány miatt összesen 70 JIA-s betegnél sikerült elvégezni. Ezen betegpopulációban 23 egyénnél (32.9 %) volt kimutatható pozitívitás, 11 gyermeknél (15.7%) az entezitisz asszociált kategóriában, nyolc gyermeknél (11.41 %) az extendált OA, további négy gyermeknél (5.71 %) a PA alcsoportban.

Biológiai terápia bevezetésére átlagosan 16.4 hónappal (0-108 hónap) a MTX bázisterápia indítása után került sor. 53 (72.6%) esetben elsőként ADA, 20 (27.3%) esetben ETA volt elsőként választott készítmény. A TNF- $\alpha$  gátló szer bevezetésének időtartamában nem volt szignifikáns különbség az alcsoportok között (p=0.839). A két gyógyszer hatékonyságának összehasonlítása során az ADA minden vizsgálati időpontban szignifikánsan jobbnak bizonyult az ETA-val szemben, melyet az 1., 3., 6. és 12. hónapban kiszámított ACR Pedi 30, 50, 70 ill. 90 klinikai válasz elérésével vizsgáltunk. Az ADA kezelt csoportban (n=53) 41.7%, 68.9%, 93.7% és 97.3% javulás volt észlelhető. Az ETA csoportban (n=20) 36.5%, 62.0%, 87.0% és



91.0% ACR válaszokat tapasztaltunk. A két gyógyszer összehasonlítása során az 1. hónapban  $p < 0.001$ , a 3. hónapban  $p = 0.016$ , a 6. hónapban  $p = 0.010$ , továbbá egy év elteltével  $p = 0.006$  szignifikancia volt mérhető. Ugyan ADA-val az ACR Pedi pontrendszer alapján jobb terápiás hatékonyság volt elérhető, látható, hogy az ETA kezelt csoport is megfelelő terápiás választ ért el. A megfigyelési periódus alatt összesen 24 gyermeknél az iniciális biológiai terápiáról egy másik biológikumra történt váltás. Az alkalmazás során 19 esetben (26%) hatásvesztés vagy relapszus volt az ok. Nyolc gyermek esetében ETA-ról ADA-ra, kilencnél pedig ADA-ról ETA-ra történt váltás. Két gyermeknél ADA helyett tocilizumab került bevezetésre. Másik két gyermek esetében ETA-intolerancia miatt történt a gyógyszercserre, továbbá három gyermeknél uveitisz megjelenése miatt ADA kezelés bevezetése történt.

Az adatok további elemzése során altípusokra bontva is vizsgáltuk a terápiaváltások szükségét. Ezek alapján az extendált OA, ERA és AP betegek között három esetben (13%, 18% és 75%), a PA betegek 33.3%-ánál ( $n = 10$ ) volt indokolt a kezelés megváltoztatása. Szignifikáns korrelációt ( $p = 0.001$ ) találtunk a terápiaváltásra szoruló populáció és a primer kezelés megkezdése között eltelt időben. Míg a terápiacserét nem igénylő betegeknél átlagosan 5.49 hónap telt el a tünetek megjelenésétől a kezelés megkezdéséig, addig ez 18.7 hónap volt azon gyermekeknél, akiknél terápiaváltás történt. A kezelések kapcsán észlelt szövődmények között az egyik leggyakoribb volt a lokális bőrirritáció, mely ETA estén három gyermeknél (15%), míg ADA-nál egy esetben (1.9%) láttunk. Kiemelt jelentőségűek a perifériás vérkép eltérések: enyhe neutropénia a kezelés mellett három betegnél (4.1%) alakult ki. Infekciós szövődményeket tekintve a legnagyobb százalékban a légúti rendszer volt érintett. 16 betegnél (21.9%) felső légúti fertőzést, hét gyermeknél (9.6%) pneumóniát diagnosztizáltunk, utóbbi antibiotikum adására minden esetben meggyógyult. További vizsgálati pont volt a relapszusok számának analízise, mely szintén az ADA hatásosságát bizonyította: ETA esetén szignifikánsan magasabb volt ( $p < 0.001$ ) a relapszusok aránya.

## 2. Vizsgálat: a JIA-ban alkalmazott gyógyszeres kezelések immunszuppresszív hatásának vizsgálata

A betegek demográfiai adatait az 3. táblázat tartalmazza. Negyvenegy betegből 16 (39%) beteg PA, 25 (61%) OA JIA miatt gondozott. Huszonhat (63.5%) beteg kapott ADA/MTX kezelést, 15 (36.5%) beteg MTX monoterápiában részesült. Szisztémás szteroid kezelésben egy gyermek sem részesült minimum négy hónappal a vizsgálatot megelőzően. A PA csoportba tartozó gyermekeknek szignifikánsan hosszabb ideje tartó ( $p=0.005$ ) betegsége volt és szignifikánsan hosszabb ideje (átlag  $R=18.18$  és  $25.41$ ,  $p=0.049$ ) alkalmazott terápiában részesültek. Akut vagy krónikus gyulladásra utaló laboratóriumi eltérésekben nem volt különbség a három csoport között (4-5. táblázat). Az autoantitestek tekintetében hét beteg (17%) volt ANA-pozitív, nyolc (19.5%) RF-pozitív és egynél (2.4%) anti-CCP-t lehetett kimutatni.

	<b>MTX monoterápia (n=15)</b>	<b>MTX/ADA kombináció (n=26)</b>	<b>Egészséges kontroll (n=22)</b>
<b>Életkori átlag +/- SD (évek)</b>	7.12+/-4.81	7.47+/-4.37	12.40+/-4.02
<b>Fiúk, n (%)</b>	5 (33.3)	12 (46.15)	13 (59.09)
<b>JIA fennállása, medián (évek)</b>	2.00 (0.25-13.83)	3.80 (0.91-11)	n.a.
<b>Terápia kezdete, medián (évek)</b>	2.00 (0.25-13.83)	1.88 (0.25-7.58)	n.a.
<b>Szisztémás szteroid, n (%)</b>	7 (46.6)	15 (57.69)	n.a.
<b>JIA szubtypus</b>			
- <b>OA JIA, n (%)</b>	12 (80)	13 (50)	n.a.
- <b>PA JIA, n (%)</b>	3 (20)	13 (50)	

3. táblázat: A betegek demográfiai adatai

Az áramlási citometriás vizsgálatok (6-7. táblázat) során szignifikáns különbség volt kimutatható a CD3<sup>+</sup> T-sejtek abszolút számában a MTX/ADA (2067.07±642.04, 95% CI: 1807.74-2326.40) ill. az egészséges csoport között (1628.36±353.42, 95% CI: 1471.66-1785.06, p=0.017). Ugyanezen két csoport összehasonlítása során a CD4<sup>+</sup> T-helper (1108.80±240.30 vs. 915.09±251.85, p=0.054) és CD8<sup>+</sup> T-citotoxikus sejtek (788.03±400.47 vs. 585.36±180.47, p=0.060) számában is jelentős, de nem szignifikáns eltérés mutatkozott az említett két csoport között. A többi T-sejt altípus számában a csoportok között nem mutatkozott különbség. A CD56<sup>+</sup> NK sejtek száma szignifikánsan alacsonyabb volt a biológiai terápiával kezelt csoportban (254.70±131.25, 95% CI: 182.02-327.39) az egészséges kontrolhoz képest (341.50±152.48, 95% CI: 273.89-409.10, p=0.039). A humorális immunrendszert vizsgálva, a CD19<sup>+</sup> naiv B-sejtek számában is szignifikáns eltérés mutatkozott a MTX/ADA (199.60±94.95, 95% CI: 147.01-252.18) ill. a MTX csoportok között (291.30±126.69, 95% CI: 240.13-342.48, p=0.042). Ugyanakkor, funkcionális eltérést nem észleltünk, mivel az életkor specifikus immunglobulin (IgM, G és A) szintekben különbség nem volt kimutatható. Az osztályváltott memória B-sejtek ill. CD5<sup>+</sup> B-sejtek között sem volt szignifikáns eltérés. A komplement-szintekben (C3, C4, CH50-totál komplement) sem észleltünk különbséget (5. táblázat).

	<b>MTX monoterápia</b>	<b>MTX/ADA kombináció</b>	<b>Egészséges kontroll</b>	<b>Szignifikancia (p 1, 2, 3-érték)</b>
<b>ESR (mm/óra)</b>	12.00 ±7.82	10.85 ±6.63	8.68 ±5.88	0.295 0.509 0.851
<b>CRP (mg/l)</b>	0.85 ±1.67	1.03 ±2.13	1.09 ±1.68	0.923 0.992 0.957
<b>Leukocita (G/l)</b>	6.92 ±2.38	7.22 ±1.47	6.77 ±1.35	0.959 0.630 0.846
<b>ANC (G/l)</b>	3.94 ±1.57	3.71 ±1.03	3.69 ±1.14	0.803 0.999 0.814
<b>Monocita (%)</b>	0.33 ±0.18	0.38 ±0.12	0.33 ±0.84	0.988 0.429 0.392
<b>Thrombocita (G/l)</b>	304.06 ±62.47	295.04±58.78	302.05 ±89.23	0.996 0.939 0.917

4. táblázat: A betegek laboratóriumi paraméterei I. (p 1 érték: biológiai terápia vs egészséges, p 2 érték: MTX vs egészséges, p 3 érték: biológiai terápia vs MTX)

	<b>MTX monoterápia</b>	<b>MTX/ADA kombináció</b>	<b>Egészséges kontroll</b>	<b>Szignifikancia (p 1, 2, 3-érték)</b>
<b>Immunglobulin G (g/l)</b>	11.33 ±2.68	11.42 ±2.14	11.13 ±1.91	0.962 0.896 0.991
<b>Immunglobulin A (g/l)</b>	1.77 ±0.98	1.65 ±1.01	1.49 ±0.83	0.659 0.840 0.916
<b>Immunglobulin M (g/l)</b>	1.24 ±0.73	1.38 ±0.58	1.14 ±0.73	0.903 0.454 0.802
<b>C3 (g/l)</b>	1.24 ±0.22	1.22 ±0.13	1.30 ±0.22	0.492 0.242 0.951
<b>C4 (g/l)</b>	0.23 ±0.08	0.22 ±0.06	0.23 ±0.08	0.995 0.930 0.969
<b>CH50 (U/ml)</b>	51.30 ±24.85	50.44 ±17.15	66.28 ±30.52	0.189 0.091 0.994

5. Táblázat: A betegek laboratóriumi paraméterei II. (p 1 érték: biológiai terápia vs egészséges, p 2 érték: MTX vs egészséges, p 3 érték: biológiai terápia vs MTX)

	<b>MTX monoterápia (n=15)</b>	<b>MTX/ADA kombináció (n=26)</b>	<b>Egészséges kontroll (n=22)</b>	<b>Szignifikancia (p 1, 2, 3- érték)</b>
<b>Totál limfociták (G/l)</b>	2.23 ±0.59	2.72 ±0.78	2.30 ±0.47	0.933 0.077 0.057
<b>CD3 (%)</b>	75.36 ±5.74	75.90 ±7.23	70.57 ±6.15	0.081 <b><u>0.018</u></b> 0.966
<b>CD3/CD4 (%)</b>	42.18 ±6.18	42.54 ±9.36	39.61 ±7.31	0.606 0.421 0.989
<b>CD3/CD8 (%)</b>	27.95 ±6.63	27.69 ±6.42	25.38 ±5.77	0.442 0.415 0.991
<b>CD19 (%)</b>	8.83 ±3.17	10.66 ±3.67	11.38 ±3.42	0.082 0.754 0.246
<b>Preswitched (naïve) B (%)</b>	78.48 ±7.73	79.90 ±7.49	78.99 ±8.20	0.979 0.918 0.841
<b>Switched B (%)</b>	11.04 ±6.03	11.54 ±7.09	12.26 ±5.10	0.833 0.918 0.967
<b>CD4/25<sup>hi</sup> (%)</b>	2.03 ±1.55	2.00 ±1.18	2.66 ±1.81	0.486
<b>CD3/45RA (%)</b>	43.21 ±11.72	43.31 ±11.35	39.01 ±10.79	0.509 0.390 1.000
<b>CD3/45RO (%)</b>	32.27 ±9.08	32.95 ±10.16	31.85 ±8.75	0.990 0.914 0.973
<b>CD56 (%)</b>	12.01 ±6.13	10.73 ±6.10	14.96 ±6.33	0.187 <b><u>0.014</u></b> 0.408

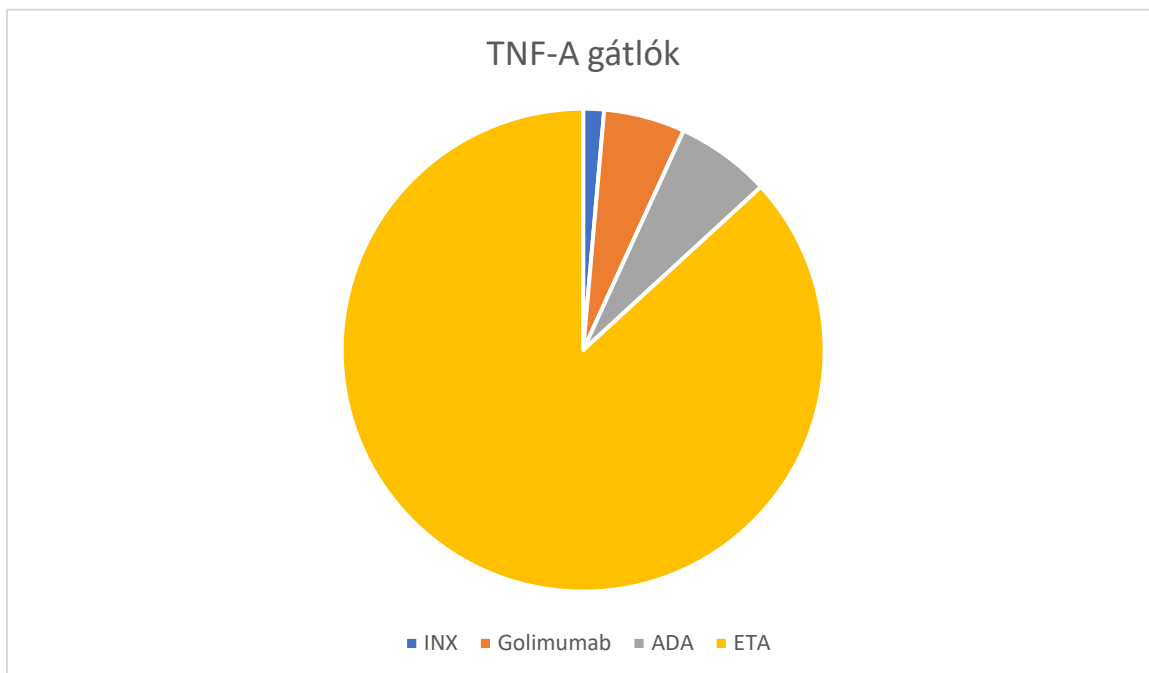
6. Táblázat: Áramlási citometriás eredmények százalékos értékben (p 1 érték: biológiai terápia vs egészséges, p 2 érték: MTX vs egészséges, p 3 érték: biológiai terápia vs MTX)

	<b>MTX monoterápia</b> (n=15)	<b>MTX/ADA kombináció</b> (n=26)	<b>Egészséges kontroll</b> (n=22)	<b>Szignifikancia</b> (p 1, 2, 3- érték)
<b>Totál limfociták (/ul)</b>	2231.33 ±599.72	2724.61 ±784.63	2308.63 ±476.85	0.933 0.077 0.057
<b>CD3 (/ul)</b>	1697.46 ±548.63	2067.07 ±642.04	1628.36 ±353.42	0.921 <u><b>0.017</b></u> 0.092
<b>CD3/CD4 (/ul)</b>	958.66 ±379.10	1108.80 ±240.30	915.09 ±251.85	0.890 0.054 0.0237
<b>CD3/CD8 (/ul)</b>	628.33 ±229.17	788.03 ±400.47	585.36 ±180.47	0.905 0.060 0.238
<b>CD19 (/ul)</b>	199.60 ±94.95	291.30 ±126.69	266.31 ±110.11	0.197 0.731 <u><b>0.042</b></u>
<b>CD56 (/ul)</b>	296.89 ±187.15	254.70 ±131.25	341.50 ±152.48	0.175 <u><b>0.039</b></u> 0.492

7. Táblázat: Áramlási citometriás eredmények abszolút értékben (p 1 érték: biológiai terápia vs egészséges, p 2 érték: MTX vs egészséges, p 3 érték: biológiai terápia vs MTX)

### 3. Vizsgálat: a TNF- $\alpha$ gátló terápia infekciós szövődményeinek meta-analízise

A szisztematikus keresés során összesen 293 tanulmányt találtunk: az EMBASE-rendszerből 196, a PubMed-ből 63, míg a Cochrane Library-ből 34 darabot. A beválogatási kritériumoknak 10 tanulmány felelt meg, ezen 10 tanulmányból két különböző vizsgáló végezte az adatgyűjtést. JIA-altípusok között statisztikailag nem tudunk különbséget tenni. Főként OA és PA csoportba tartozó gyermekek, valamint ERA ill. AP-szubtípusba soroltak adataiból készült a vizsgálat.



3. ábra: TNF- $\alpha$  gátlók a betegek száma szerint.

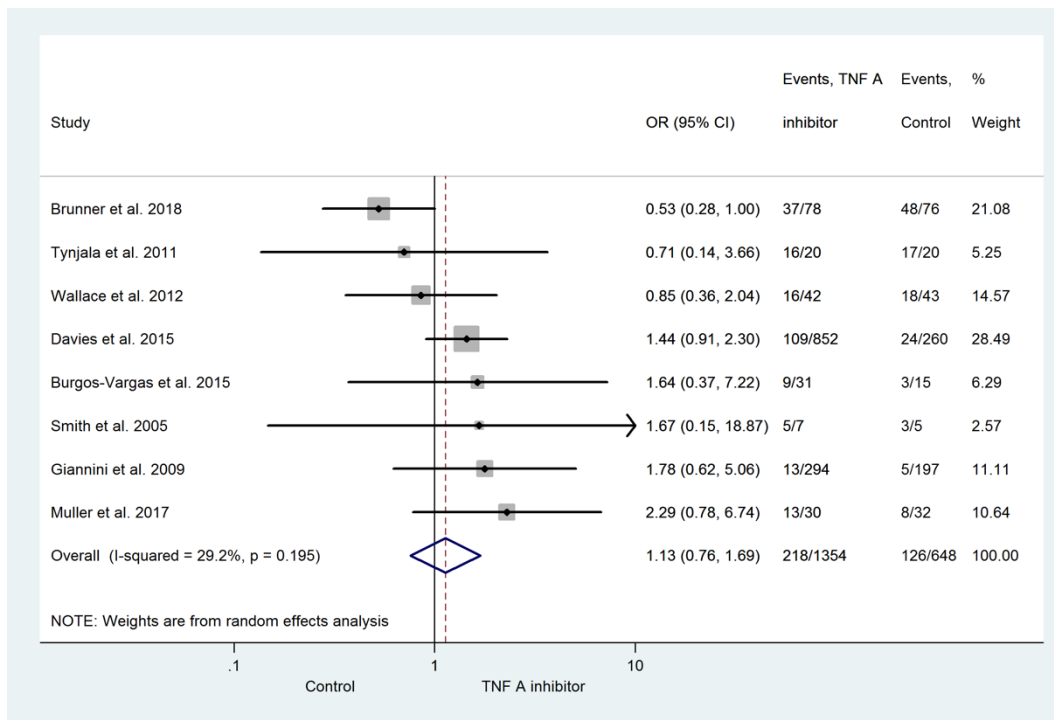
Összesen 2130 JIA-s gyermek képezte a vizsgálati populációt. 1434 beteg részesült biológiai terápiában és képezte az egyik vizsgálati csoportot és 696 tartozott a kontroll csoportba, akik csDMARD vagy placebo adásában részesültek. A TNF- $\alpha$  gátló szerek közül 20 beteg kapott INX-t, 78 golimumabot, 91 ADA-t, míg a többség, 1245 beteg ETA-t kapott (3. ábra).

Komedikációként csDMARD, NSAID ill. alacsony dózisú szisztémás szisztémás glükokortikoid (<0,2 mg/kg prednizonon-ekvivalens) is szerepelhetett a betegek anamnézisében. A kontroll csoportot tekintve hat tanulmány placebo, három csDMARD-ot használt a statisztikai összehasonlításhoz. Utóbbi MTX és/vagy SSZ volt. Fontos kiemelni, hogy minden placebo-kontrollált vizsgálatban standard dózisú csDMARD terápiát alkalmaztak mind az aktív biológiai kezelésben részesülő, mind a kontroll csoportba tartozó betegeknél.

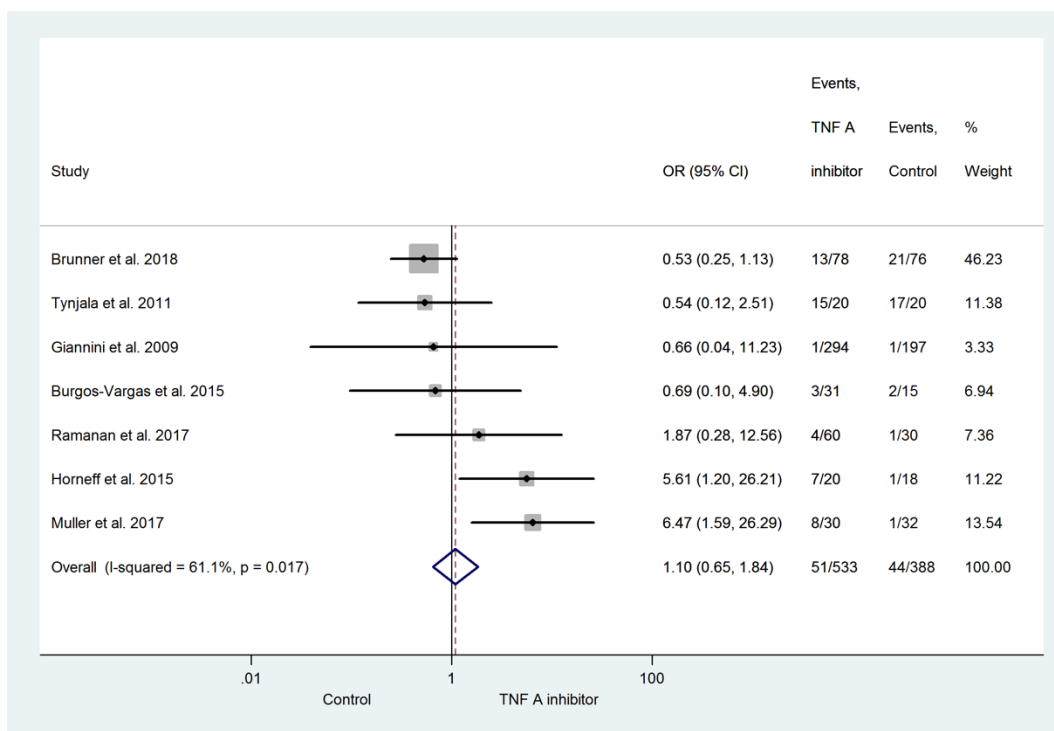
**Primer végpont.** A 10 beválogatott tanulmány közül nyolc vizsgálat 218 betegénél észlelte és dokumentálta az összesített infekciót. Utóbbi azt jelentette, hogy nem szervrendszerenkénti bontásban szerepeltek az adatok, hanem az infekció meglétét vizsgálta. Két tanulmány

különböző szervrendszerek fertőzéseit tárgyalta alcsoport bontással. A kontroll csoportban 126 betegnél volt kimutatható infekció. Statisztikailag nem szignifikáns mértékben (OR=1.13 95% CI: 0.76-1.69; p=0.543), de emelkedett az infekció rizikója a biológiai terápiában részesülő betegeknek (4. ábra). Alcsoport analízist végeztünk az egyes szervrendszerekre lokalizálódó fertőzések szövődmények tekintetében. A vizsgált populációban a felső légúti infekciók voltak a leggyakrabban megjelenő fertőzések (5. ábra): az aktív csoportban nem szignifikánsan emelkedett fertőzések rizikóját lehetett kimutatni (OR=1.10; 95% CI: 0.65–1.84; p=0.729). A gastro-intesztinális fertőzések (OR=0.83, 95% CI: 0.29–2.36; p=0.721) kivételével minden egyéb vizsgált szervrendszerben emelkedett a fertőzés kockázata a biológiai terápiában részesülő populációban, de ez egyik esetben sem érte el a statisztikai szignifikanciát. Alsó légutakat érintő fertőzések (OR=1.44; 95% CI: 0.39–5.34; p=0.581), húgyúti fertőzések (OR=1.48; 95% CI: 0.48–4.55; p=0.491) illetve bőr-és lágyrész fertőzések (OR=1.67; 95% CI: 0.47–5.99; p=0.429) szerepelnek a statisztikában (6. ábra). Opportunista kórokozó vagy tuberkulózis megjelenése nem volt kimutatható a vizsgált betegpopulációban. Vizsgálatunk kiterjedt a súlyos, akár életet veszélyeztető fertőzésekre is. Definíció szerint azokat a kórképeket soroljuk ebbe a kategóriába, amelyek kórházi ellátást, adott esetben intravénás antibiotikum kezelést igényelnek, vagy halállal végződnek. Utóbbira nem volt példa. A leggyakoribb súlyos fertőzés a pneumónia volt (egy beteg az aktív, kettő a kontroll csoportban). Uroszepszis egy betegnél alakult ki a biológiai terápiával kezelték között.

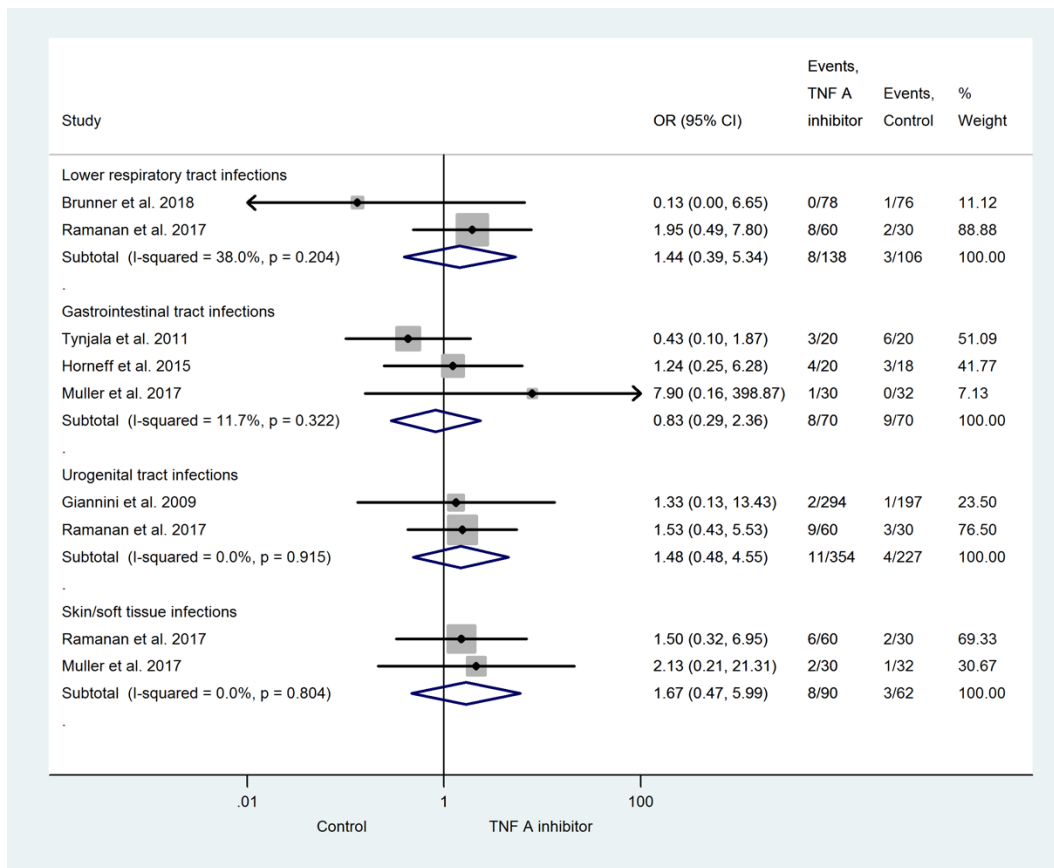




4. ábra: Infekciós rizikó a két vizsgálati csoportban. (A szürke négyzet nagysága a tanulmány súlyával arányos).



5. ábra: Felső légúti fertőzések összehasonlítása. (A szürke négyzet nagysága a tanulmány súlyával arányos).



6. ábra: Fertőzések szervrendszerek szerint. (A szürke négyzet nagysága a tanulmány súlyával arányos).

## V. Megbeszélés

A gyermekkorban jelentkező ízületi fájdalom és gyulladás hátterében számos kórkép állhat. A spektrum a banális trauma okozta ízületi fájdalomtól egészen az autoimmun vagy malignus megbetegedésekig terjed. A JIA egy kizárásos diagnózis, a leggyakoribb krónikus, gyermek-reumatológiai kórkép. Eredete ismeretlen, a diagnózis sok esetben későn kerül felállításra. Kezelés nélkül progresszív ízületi destrukcióhoz, jelentős mozgáskorlátozottsághoz, növekedésbeli elmaradáshoz, az uveitisszel szövődött esetek pedig akár a látás elvesztéséhez is vezethetnek. A terápiás döntés során az adott betegre szabottan elsősorban a klinikai megjelenési forma és betegség aktivitás a meghatározó. A 2010-es évekig jól definiált „step up” kezelési sémát ajánlott a szakirodalom. Ez az elmúlt néhány évben megváltozott, a modern terápiás felfogás szerint korai, agresszív kezeléssel kell mielőbbi remissziót elérni. A tüneti gyulladáscsökkentő szereken (NSAID, szisztémás szteroid) túl, a tartós hatással bíró, betegség-módosító gyógyszereket is minél előbb be kell vezetni a terápia során, hogy elkerüljük az ízületi kontraktúra, destrukció kialakulását. Jobb terápiás eredményt kapunk, ha a betegség kezdeti szakaszában sikerül inaktív állapotot elérni. Ezt követően a gyógyszerek nem kívánt mellékhatása miatt a dózist csökkenteni kell. Kiemelten fontos a szisztémás kortikoszteroidok mielőbbi elhagyása a jelentős mellékhatás profil miatt. A csDMARD kezelésre a betegek kb. egy harmada nem reagál, ezért a korai terápia részeként minél előbb gondolnunk kell a biológiai terápia lehetőségére. Az elmúlt évtizedekben kifejlesztett célzott támadáspontú gyógyszerek forradalmi változást hoztak a betegek életminőségében, mindennapi funkcionális állapotában. Habár a kórképnek kuratív terápiája nem ismert, a tünetmentes periódusban aktív ízületi gyulladás, szisztémás tünet vagy laboratóriumi eltérés nem azonosítható, a beteg gyermek „teljes életet” élhet. A betegség immun-patomechanizmusának jobb megismerése révén tudjuk, hogy JIA-ban az egyik meghatározó terápiás célmolekula a TNF- $\alpha$ . Már több mint 20 éves az a tanulmány, mely az első klinikai eredményeket közölte JIA-ban TNF- $\alpha$  gátló szerrel,

nevezetesen ETA-val (88). Azóta vizsgálatok sora bizonyítja ezen szerek effektivitását. JIA kezelésére is több anti-TNF szer áll rendelkezésre, ezek szerkezetében találunk alapvető különbségeket, de a törzskönyvezett szerek hatékonysága közel megegyező. Számos tanulmány vizsgálta a szerek mellékhatás profiljait. Eredményeik azt bizonyították, hogy nagy biztonsággal alkalmazhatóak JIA-ban, a betegsége gyakorolt kedvező hatásaik túlszárnyalják a nem kívánt hatásaikat. Az inaktív stádium elérését követően nemzetközi javaslat nincs a biológiai kezelés leépítésére vonatkozóan, gyakorlatunkban másfél-, két év panaszmentesség után állítjuk le a kezelést. Hangsúlyozni kell, hogy a JIA egyes altípusai, mint a PA, ERA, AP felnőttkorban is folytatódik, így ezen betegek tranzíciója kiemelten fontos (115, 116).

A PhD-dolgozatban elsőként tárgyalt, retrospektív vizsgálatunk célja volt a TNF- $\alpha$  gátló kezelésben részesülő JIA-s gyermekek betegség-jellemzőinek bemutatása. Továbbá vizsgálni kívántuk a TNF- $\alpha$  gátló biológikumok hatékonyságát, valamint a kezelés során fellépő mellékhatásokat. A vizsgálati populáció több mint harmadát PA-altípusba sorolt betegek adták, melyet ezen alcsoportra jellemző súlyosabb, destruktívabb ízületi érintettséggel magyarázhatunk (21). A nemek arányát tekintve elmondható, hogy lány dominanciát észleltünk a PA-kórformában, a többi altípusban a két nem közel egyforma arányban volt jelen. A fenti vizsgálati eredmény azzal magyarázható, hogy kutatásunkat egy szelektált vizsgálati populáción végeztük, mely nem reprezentálja az összes JIA miatt gondozott gyermeket. A nemzetközi adatokkal megegyezően az OA-altípus manifesztálódik a legkorábban, az ERA-kórforma szignifikánsan későbbi életkorban okoz először tünetet (35, 117). A diagnózis felállításáig hosszú idő telhet el, mivel a tünetek, mint a fájdalommentes ízületi duzzanat, mozgáskorlátozottság sokáig rejtve maradhat. Vizsgálatunkban is észleltük a diagnosztikai késedelmet, ugyanakkor a PA-alcsoportban nem szignifikánsan, de korábban történt meg a diagnózis felállítása, mely szintén a súlyosabb tünetekkel magyarázható. A vezető panaszok a fájdalom, duzzanat, mozgáskorlátozottság szinte minden gyermeknél előfordult. Az ízületi

érintettségben vezető volt a nagyízületek, mint a térd, boka, könyök, csukló artritisze. A kéz- és láb kisízületi gyulladását a betegek több mint felénél észleltük, szakroileitisz a betegek harmadánál volt látható. Az egyéb lokalizációjú artritisek, mint például a gerinc kisízületeit érintő folyamatok ritkábban fordultak elő. Nemzetközi tanulmányokkal megegyezően a tünetmentes krónikus anterior uveitisz társulását gyakran észleltük. Ízületi gyulladás esetén még a biológiai terápia alkalmazása során is fontos a rendszeres szemészeti kontroll vizsgálat a kórkép kizárása céljából. A CARRA regiszter adataihoz hasonlóan az elsőfokú családtagoknál az autoimmun megbetegedések emelkedett prevalenciáját észleltük, mely genetikai tényezők szerepét hangsúlyozza a betegség immunpatogenezisében (38).

A korai és tartós remisszió elérése érdekében az időben bevezetett, adekvát gyógyszeres kezelés kiemelten fontos. Betegeink az anti-TNF gyógyszerek közül ETA vagy ADA kezelésben részesültek. Az ACR Pedi osztályozás alapján vizsgáltuk a szerek hatékonyságát. Mindkét készítménnyel megfelelő terápiás választ értünk el az I., III., VI. és XII. hónapokban elvégzett kontroll vizsgálati időpontokban. A vizsgálati időpontokban az ADA terápia szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult. A fenti vizsgálati eredmények a nemzetközi adatoknak megfeleltethetőek (76, 97). A tartós remisszió elérésével a betegek mintegy felénél a biológiai terápia leépíthető volt. Szignifikánsan magasabb számú relapszust észleltünk ETA esetében, de hangsúlyozni kell, hogy ezen kezelésben elsősorban a rosszabb prognózisú al csoportba tartozó gyermekek részesültek. Mivel betegeink az agresszívebb lefolyású altípusba tartoztak, ezzel magyarázható azon megfigyelésünk is, hogy a biológikum leállítását követő egy évben a betegség a gyermekek közel 50%-ában ismét aktívvá vált. Terápiaváltásra kb. 30%-ban került sor krónikus anterior uveitisz vagy hatásvesztés megjelenése miatt, mely magasabbnak bizonyult a külföldi adatokkal összehasonlítva (27, 28, 92). A megfelelő terápiás válasz mellett kiemelt fontosságú a fenti gyógyszeres kezelés kedvező mellékhatás profilja. Betegeinknél súlyos gyógyszer mellékhatást nem észleltünk, lokális bőrirritáció volt a vezető eltérés. Meta-

analízisünk adataival megegyezően az enyhe felső légúti infekciók voltak a leggyakrabban jelentkező fertőzések, bár pneumónia több gyermeknél előfordult, de kórházi felvételre nem került sor. Súlyos vagy opportunist fertőzés nem jelentkezett.

A fertőzések a leggyakoribb megbetegedések gyermekkorban. A visszatérő, és/vagy súlyos infekciók háttérben primer, szekunder vagy szerzett immunhiányos állapot állhat. Fontos hangsúlyozni, hogy autoimmun betegségekkel primer immunhiány is társulhat. JIA miatt gondozott gyermekek fokozott fertőzéshajlamát egyfelől a betegség maga okozza. Ez az immunrendszer diszregulációjával magyarázható, melyhez az autoimmun-, vagy autoinflammatorikus gyulladáshoz vezető folyamatok vezetnek (100, 102, 103). Tehát, az alkalmazott kezelések immunszuppresszív hatása nélkül is emelkedett fertőzési kockázattal lehet számolni. A nagy esetszámú, RA miatt gondozott felnőtt betegek bevonásával végzett tanulmányok szintén arra a következtetésre jutottak, hogy a súlyos fertőzésekre való relatív rizikó emelkedett az alkalmazott betegség módosító terápia nélkül is (99, 118). Egy több mint 20.000-es esetszámú prospektív vizsgálat, RA-val gondozott betegek adatait hasonlította össze nem immuneredetű, krónikus mozgásszervi betegségben szenvedő egyénekekkel. Az eredményeik megerősítették az előzőekben tárgyalt, fokozott fertőzésrizikóval járó állapotot (119). Immunszuppresszív kezelés nélkül is 1,3x relatív rizikó növekedést észleltek az RA csoportban, összehasonlítva a hasonló tünetekkel járó, de nem immunológia háttérrel magyarázható mozgásszervi betegséggel. Ezt erősítette meg egy kisebb elemszámú, multicentrikus görög tanulmány, melyben 2,3x-os relatív rizikó emelkedést találtak (120). Utóbbi két vizsgálat a súlyos fertőzéseket vizsgálta: ezek definíció szerint azon infekciók, melyek intravénás antimikrobás kezelést, kórházi felvételt indokolnak, akár életet veszélyeztető súlyosságúak. Pontosan még nem tisztázott, hogy mely további tényezők, milyen mértékben járulnak hozzá a megnövekedett fertőzés rizikóhoz, vagy mely eltérések vetítik előre a fokozott hajlamot. Több tanulmány bizonyítja, hogy a betegségaktivitás, magas életkor (felnőtt populáció),

belgyógyászati komorbiditások és nem utolsó sorban az alkalmazott terápia független prediktorai a súlyos fertőzéseknek (121, 122).

Gyermekkori vizsgálatok jóval kisebb számban állnak rendelkezésünkre. Több tanulmány vizsgálta, hogy az alapbetegségen felül a terápiák közül melyek járnak emelkedett infekciós rizikóval. Az egyik legnagyobb körütekintést igénylő csoport a kortikoszteroiddal kezelt gyermekek. Egy tanulmány összefüggést talált már a közepes dózisú szteroid adása és a megnövekedett infekciós rizikó között (123). Egy másik munkacsoport vizsgálata alapján fontos a szteroid-szóroló csDMARD kezelés minél korábbi bevezetése, a szteroid leépítése, mellyel a súlyos fertőzések rizikója harmadára csökkenthető (102, 103, 124). A TNF- $\alpha$  gátlók alkalmazása során is fokozott fertőzéses rizikót észleltek (101, 103, 125-127). Ebben a beteg populációban látott megnövekedett rizikó összetett, több tényezőből áll, hiszen a kezelés mellett a gyermekek alapbetegsége is súlyosabb, hosszabb ideje tart.

Vizsgálataink további tárgyát képezte, a remisszióban lévő, ADA vagy MTX kezelésben részesülő JIA-s betegek limfocita szubpopulációinak numerikus összehasonlítása egészséges kontroll csoporttal szemben. JIA-s betegek körében végzett, a betegség lefolyását effektor sejtek szintjén pontosan követő vizsgálat alacsony számban található meg a szakirodalomban. A terápia ezen sejtekre kifejtett hatásával még kevesebb publikáció foglalkozik. A T-sejteknek a JIA patogenezisében kiemelt szerepe van. Eredményeinkben a biológiai terápiában részesülő csoportban CD3+, CD4+, CD8+ T-limfociták száma magasabb volt az MTX-kezelt vagy az egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva, a CD3+ sejtek száma szignifikánsan emelkedettebb volt. Jelentős különbség nem mutatkozott az MTX és az egészséges csoportok között. A perifériás vérben ilyen mértékben felszaporodó T-effektor sejtek egy aktívabb, destruktívabb gyulladást jelenthetnek ebben a csoportban. Következésképpen, a kérdést megfordítva: az agresszívebb betegség miatt kapnak a remisszió eléréséhez TNF- $\alpha$

gátlót ezen gyermekek. A B-limfocitáknak szintén kiemelt szerepe van az immunválaszban, az antigén prezentáció mellett auto-antitesteket képeznek. Eredményeink alapján az MTX monoterápiában részesülő csoportban nem szignifikánsan, de jelentősen csökkent CD19+ B-sejt szám volt kimutatható. Az eltérésnek funkcionális következményét nem észleltük, mivel a korhoz adaptált Ig szintek normál tartományon belül maradtak mindhárom vizsgálati csoportban. Hasonló eltérést írt le egy vizsgálat, mely az MTX korai B-sejt fejlődésre kifejtett gátló hatását talált JIA-s betegeken (128). A szinoviális folyadékban nagy számban megtalálható ANA-t termelő osztály váltott memória B-sejtek a betegség korai fázisában még nagyobb mennyiségben vannak jelen. Marasco és munkacsoportja vizsgálta az osztály váltott memória B-sejteket a perifériás vérben és a szinoviális folyadékban. Eredményeik alapján TNF- $\alpha$  gátló indukálta remisszióban ezen B-sejtek száma mindkét említett lokalizációban csökkenő tendenciát, aktív betegségben pedig emelkedő kinetikát mutatott (129). A fenti vizsgálati eredményeik alapján a B-sejt szám változás a betegség aktivitással történő korrelációját írták le. Vizsgálatunkban egyik csoportnál sem találtunk eltérést ezen B-sejtek számában. A két vizsgálat eltérő eredményeit azzal magyarázzuk, hogy betegeink remisszióban voltak. Eredményeink alapján elmondható, hogy TNF- $\alpha$  gátló kezelések során humorális immunválasz-gátlásról nem beszélhetünk. A veleszületett immunrendszer sejtjeinek numerikus vizsgálata kapcsán szignifikánsan csökkent CD56+ NK-sejteket találtunk a biológiai terápiában részesülő csoportban. Ezen eltérés magyarázhatja a felső légúti infekciók megemelkedett számát a csoportban. A veleszületett immunrendszer egyéb komponenseiben (komplement, fagocita rendszer) eltérést nem észleltünk.

A meta-analízis vizsgáltunk célja volt egy nagyobb számú betegpopuláció képzése annak érdekében, hogy statisztikailag össze tudjuk hasonlítani a TNF- $\alpha$  gátló kezelésben részesülő JIA-s betegek fertőzőes szövődményeit JIA-s, de csak MTX terápiában részesülő társaikkal. Mérsékelt emelkedett infekciós rizikó volt kimutatható az MTX kezelt JIA-s csoporthoz



képeket, mely statisztikailag nem volt szignifikáns. A leggyakoribb fertőzéstípus az enyhe felső légúti kórképek voltak, melyek az egészséges gyermekpopulációban is gyakran megfigyelhetők (130). Súlyos infekcióról, opportunisták által okozott fertőzésről csekély számú adat állt rendelkezésre, mely statisztikai elemzéshez nem volt elégséges. Vizsgálatunk mindezek alapján rámutatott, hogy a súlyos fertőzések incidenciája nem emelkedett a TNF- $\alpha$  gátló terápiában részesülő betegek körében. Kórokozókat tekintve kiemelt szerepe van a TBC-t okozó mikobaktériumoknak, endémiás területeken a gombás fertőzések közül a hisztoplazmosisnak. Előbbieknél fontos a terápia megkezdése előtt a protokoll szerinti szűrővizsgálat, utóbbi kórokozókkal Magyarországon nem kell számolnunk. A meta-analízisünket képező tanulmányokban TBC-vel diagnosztizált beteg nem volt.

## VI. Eredmények összefoglalása, következtetések

A következőkben röviden összefoglalom a fentiekben részletesen kifejtett megállapításokat.

- I. A JIA miatt a klinikánkon gondozott gyermekek demográfiai adatainak feldolgozása során a nemzetközi adatokkal nagyfokú hasonlóságot észleltünk.
- II. A TNF- $\alpha$  gátló gyógyszeres kezelés jó effektivitásúnak és biztonságosnak bizonyult.
- III. Az immunsejtek vizsgálata során CD56+ NK-sejtek száma szignifikánsan alacsonyabb volt a TNF- $\alpha$  gátló kezelés mellett, mely magyarázhatja a megnövekedett felső légúti fertőzések számát.
- IV. Vizsgálatunk rámutatott, hogy a súlyos fertőzések incidenciája nem emelkedett a TNF- $\alpha$  gátló terápiában részesülő betegek körében.
- V. Tudomásunk szerint tanulmányunk az első meta-analízis, mely a TNF- $\alpha$  gátló kezelésben részesülő JIA-s betegek fertőzések szövődményeit vizsgálta. Rámutatott, hogy ezen betegeknél a felső légúti infekciók fokozott rizikója észlelhető.
- VI. Következtetésként elmondható, hogy a TNF- $\alpha$  gátlók betegség aktivitást mérséklő terápiás hatása jelentősen meghaladja az esetleges fertőzések szövődménnyel járó kockázatukat.

## VII. Referenciák

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390-2.
2. Stabile A, Avallone L, Compagnone A, Ansuini V, Bertoni B, Rigante D. Focus on juvenile idiopathic arthritis according to the 2001 Edmonton revised classification from the International League of Associations for Rheumatology: an Italian experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2006;10(5):229-34.
3. Minden K, Niewerth M. [Juvenile idiopathic arthritis--clinical subgroups and classification]. *Z Rheumatol.* 2008;67(2):100, 2-6, 8-10.
4. Ruperto N, Martini A. Current and future perspectives in the management of juvenile idiopathic arthritis. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(5):360-70.
5. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol.* 2019;46(2):190-7.
6. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2011;377(9783):2138-49.
7. Tulassay, Tivadar. *Klinikai Gyermekgyógyászat.* Budapest: Medicina Könyvkiadó ZRT; 2018.
8. Palman J, Shoop-Worrall S, Hyrich K, McDonagh JE. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(2):206-22.
9. Hersh AO, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015;64:113-24.
10. Hersh AO, Prahalad S. Genetics of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(3):435-48.
11. Ombrello MJ, Arthur VL, Remmers EF, Hinks A, Tachmazidou I, Grom AA, et al. Genetic architecture distinguishes systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of juvenile idiopathic arthritis: clinical and therapeutic implications. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):906-13.
12. Lin YT, Wang CT, Gershwin ME, Chiang BL. The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2011;10(8):482-9.
13. Mistry RR, Patro P, Agarwal V, Misra DP. Enthesitis-related arthritis: current perspectives. *Open Access Rheumatol.* 2019;11:19-31.
14. Carlens C, Jacobsson L, Brandt L, Cnattingius S, Stephansson O, Askling J. Perinatal characteristics, early life infections and later risk of rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1159-64.
15. Ellis JA, Munro JE, Ponsonby AL. Possible environmental determinants of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(3):411-25.
16. Pawłowska J, Mikosik A, Soroczynska-Cybula M, Jóźwik A, Łuczkiwicz P, Mazurkiewicz S, et al. Different distribution of CD4 and CD8 T cells in synovial membrane and peripheral blood of rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. *Folia Histochem Cytobiol.* 2009;47(4):627-32.
17. Viswanath V, Myles A, Dayal R, Aggarwal A. Levels of serum matrix metalloproteinase-3 correlate with disease activity in the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38(11):2482-7.

18. Winsz-Szczotka K, Kuźnik-Trocha K, Komosińska-Vassev K, Jura-Póltorak A, Olczyk K. Laboratory Indicators of Aggrecan Turnover in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Dis Markers*. 2016;2016:7157169.
19. Wojdas M, Dąbkowska K, Winsz-Szczotka K. Alterations of Extracellular Matrix Components in the Course of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Metabolites*. 2021;11(3).
20. Eberhard BA, Laxer RM, Andersson U, Silverman ED. Local synthesis of both macrophage and T cell cytokines by synovial fluid cells from children with juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 1994;96(2):260-6.
21. Macaubas C, Nguyen K, Milojevic D, Park JL, Mellins ED. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. *Nature reviews Rheumatology*. 2009;5(11):616-26.
22. Hahn YS, Kim JG. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Korean J Pediatr*. 2010;53(11):921-30.
23. Giancane G, Alongi A, Ravelli A. Update on the pathogenesis and treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(5):523-9.
24. Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(7):416-26.
25. Sikora KA, Grom AA. Update on the pathogenesis and treatment of systemic idiopathic arthritis. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(6):640-6.
26. Crayne CB, Beukelman T. Juvenile Idiopathic Arthritis: Oligoarthritis and Polyarthritis. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(4):657-74.
27. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(6):703-16.
28. Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Immunol*. 2019;211:108322.
29. Oberle EJ, Harris JG, Verbsky JW. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis - epidemiology and management approaches. *Clin Epidemiol*. 2014;6:379-93.
30. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K, Group GUICS. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(6):1015-9.
31. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Rose JB, Laxer RM, Schneider R, et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(2):647-57.
32. Demirkaya E, Ozen S, Bilginer Y, Ayaz NA, Makay BB, Unsal E, et al. The distribution of juvenile idiopathic arthritis in the eastern Mediterranean: results from the registry of the Turkish Paediatric Rheumatology Association. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1):111-6.
33. Solau-Gervais E, Robin C, Gambert C, Troller S, Danner S, Gombert B, et al. Prevalence and distribution of juvenile idiopathic arthritis in a region of Western France. *Joint Bone Spine*. 2010;77(1):47-9.
34. Weiss PF, Klink AJ, Behrens EM, Sherry DD, Finkel TH, Feudtner C, et al. Enthesitis in an inception cohort of enthesitis-related arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(9):1307-12.
35. Rosenthal A, Janow G. Enthesitis-Related Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Rev*. 2019;40(5):256-8.
36. Flatø B, Lien G, Smerdel-Ramoya A, Vinje O. Juvenile psoriatic arthritis: longterm outcome and differentiation from other subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36(3):642-50.

37. Truckenbrodt H, Häfner R. [Psoriatic arthritis in childhood. A comparison with subgroups of chronic juvenile arthritis]. *Z Rheumatol.* 1990;49(2):88-94.
38. Zisman D, Gladman DD, Stoll ML, Strand V, Lavi I, Hsu JJ, et al. The Juvenile Psoriatic Arthritis Cohort in the CARRA Registry: Clinical Characteristics, Classification, and Outcomes. *J Rheumatol.* 2017;44(3):342-51.
39. Morris A, Rogers M, Fischer G, Williams K. Childhood psoriasis: a clinical review of 1262 cases. *Pediatr Dermatol.* 2001;18(3):188-98.
40. Samad A, Stoll ML, Lavi I, Hsu JJ, Strand V, Robinson TN, et al. Adiposity in Juvenile Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol.* 2018;45(3):411-8.
41. Behrens EM, Beukelman T, Gallo L, Spangler J, Rosenkranz M, Arkachaisri T, et al. Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR). *J Rheumatol.* 2008;35(2):343-8.
42. Lee JJY, Schneider R. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(4):691-709.
43. Gorelik M, Fall N, Altaye M, Barnes MG, Thompson SD, Grom AA, et al. Follistatin-like protein 1 and the ferritin/erythrocyte sedimentation rate ratio are potential biomarkers for dysregulated gene expression and macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40(7):1191-9.
44. CH. W. *The Musculoskeletal Examination. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations.* 3rd ed. Boston: Butterworths: Walker HK, Hall WD, Hurst JW; 1990.
45. Okamoto N, Yokota S, Takei S, Okura Y, Kubota T, Shimizu M, et al. Clinical practice guidance for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 2018. *Mod Rheumatol.* 2019;29(1):41-59.
46. Prince FH, Otten MH, van Suijlekom-Smit LW. Diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis. *BMJ.* 2010;341:c6434.
47. Dimitriou C, Boitsios G, Badot V, Lê PQ, Goffin L, Simoni P. Imaging of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Radiol Clin North Am.* 2017;55(5):1071-83.
48. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine.* 2008;359(8):810-20.
49. Bulatović Calasan M, de Vries LD, Vastert SJ, Heijstek MW, Wulffraat NM. Interpretation of the Juvenile Arthritis Disease Activity Score: responsiveness, clinically important differences and levels of disease activity in prospective cohorts of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(2):307-12.
50. Blazina Š, Markelj G, Avramovič MZ, Toplak N, Avčin T. Management of Juvenile Idiopathic Arthritis: A Clinical Guide. *Paediatr Drugs.* 2016;18(6):397-412.
51. Tynjälä P, Vähäsalo P, Tarkiainen M, Kröger L, Aalto K, Malin M, et al. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(9):1605-12.
52. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil KM, Zeff AS, et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):2012-21.
53. Wallace CA, Ringold S, Bohnsack J, Spalding SJ, Brunner HI, Milojevic D, et al. Extension study of participants from the trial of early aggressive therapy in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41(12):2459-65.
54. Ruperto N, Nikishina I, Pachanov ED, Shachbazian Y, Prieur AM, Mouy R, et al. A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results. *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):563-72.

55. Padeh S, Passwell JH. Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41(7):1210-4.
56. Lanni S, Bertamino M, Consolaro A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Galasso R, et al. Outcome and predicting factors of single and multiple intra-articular corticosteroid injections in children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(9):1627-34.
57. Beukelman T, Ringold S, Davis TE, DeWitt EM, Pelajo CF, Weiss PF, et al. Disease-modifying antirheumatic drug use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional analysis of the CARRA Registry. *J Rheumatol.* 2012;39(9):1867-74.
58. Ravelli A, Davi S, Bracciolini G, Pistorio A, Consolaro A, van Dijkhuizen EHP, et al. Intra-articular corticosteroids versus intra-articular corticosteroids plus methotrexate in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a multicentre, prospective, randomised, open-label trial. *Lancet.* 2017;389(10072):909-16.
59. Klotsche J, Minden K, Niewerth M, Horneff G. Time spent in inactive disease before MTX withdrawal is relevant with regard to the flare risk in patients with JIA. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(7):996-1002.
60. Ferrara G, Mastrangelo G, Barone P, La Torre F, Martino S, Pappagallo G, et al. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018;16(1):46.
61. Klein A, Kaul I, Foeldvari I, Ganser G, Urban A, Horneff G. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(9):1349-56.
62. Ramanan AV, Whitworth P, Baildam EM. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child.* 2003;88(3):197-200.
63. Akmatov MK, Stumme M, Pessler F. Real-life practice of methotrexate toxicity monitoring in juvenile idiopathic arthritis in Germany, Switzerland and Austria: results of a cross-sectional assessment conducted in 2012. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(3):548-53.
64. Barral Mena E, García Cárdbaba LM, Canet Tarrés A, Enríquez Merayo E, Cruz Utrilla A, de Inocencio Arocena J. [Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. Adverse effects and associated factors]. *An Pediatr (Barc).* 2019.
65. Kearsley-Fleet L, Vicente González L, Steinke D, Davies R, De Cock D, Baildam E, et al. Methotrexate persistence and adverse drug reactions in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019.
66. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1100-4.
67. Falvey S, Shipman L, Ilowite N, Beukelman T. Methotrexate-induced nausea in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017;15(1):52.
68. Hügler B. [MTX intolerance in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis]. *Z Rheumatol.* 2019;78(7):620-6.
69. van Dijkhuizen EH, Pouw JN, Scheuern A, Hügler B, Hardt S, Ganser G, et al. Methotrexate intolerance in oral and subcutaneous administration in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional, observational study. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(1):148-54.
70. Viswanathan V, Murray KJ. Management of Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Indian J Pediatr.* 2016;83(1):63-70.
71. Su Y, Yang YH, Chiang BL. Treatment response to etanercept in methotrexate refractory juvenile idiopathic arthritis: an analysis of predictors and long-term outcomes. *Clin Rheumatol.* 2017;36(9):1997-2004.

72. Martin-Mola E, Balsa A. Infectious complications of biologic agents. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(1):183-99.
73. Higgins GC. Complications of Treatments for Pediatric Rheumatic Diseases. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(4):827-54.
74. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. *Clin Rheumatol.* 2008;27(1):67-76.
75. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja, A biológiai terápiák gyulladáso reumatológiai betegségekben történő alkalmazása.
76. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;9:52.
77. Arentz-Hansen H, Palm Ø, Natvig Norderhaug I, Klemp Gjertsen M, Nordvåg BY. Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitors for Rheumatic Diseases (Part 2): A Systematic Review of Data From Registries and Safety Databases. 2007.
78. Burgos-Vargas R, Tse SM, Horneff G, Pangan AL, Kalabic J, Goss S, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study of Adalimumab in Pediatric Patients With Enthesitis-Related Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(11):1503-12.
79. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Trauzeddel R, Kümmerle-Deschner JB, Tenbrock K, et al. Efficacy and safety of etanercept in patients with the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(8):2240-9.
80. Klein A. [Biologics in the treatment of juvenile idiopathic arthritis : A comparison of mono- and combination therapy with synthetic DMARDs]. *Z Rheumatol.* 2019;78(7):599-609.
81. Lahdenne P, Vahasalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(3):245-7.
82. Windschall D, Müller T, Becker I, Horneff G. Safety and efficacy of etanercept in children with the JIA categories extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis and psoriasis arthritis. *Clin Rheumatol.* 2015;34(1):61-9.
83. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, Wallace CA, Rabinovich CE, Reiff A, et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(9):2794-804.
84. Alexeeva E, Dvoryakovskaya T, Denisova R, Sleptsova T, Isaeva K, Chomahidze A, et al. Dynamics of concomitant therapy in children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept and methotrexate. *Pediatr Neonatol.* 2019;60(5):549-55.
85. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, Girschick HJ, Michels H, Moebius D, et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(4):519-25.
86. Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, Horneff G, Burgos-Vargas R, Nikishina I, et al. Two-year Efficacy and Safety of Etanercept in Pediatric Patients with Extended Oligoarthritis, Enthesitis-related Arthritis, or Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol.* 2016;43(4):816-24.
87. Fleischmann R, Iqbal I, Nandeshwar P, Quiceno A. Safety and efficacy of disease-modifying anti-rheumatic agents: focus on the benefits and risks of etanercept. *Drug Saf.* 2002;25(3):173-97.
88. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342(11):763-9.

89. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA, Chon Y, Lin SL, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(5):1496-504.
90. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Girschick HJ, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(12):1638-44.
91. Gueudry J, Touhami S, Quartier P, Bodaghi B. Therapeutic advances in juvenile idiopathic arthritis - associated uveitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2019;30(3):179-86.
92. Bou R, Adán A, Borrás F, Bravo B, Calvo I, De Inocencio J, et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Int.* 2015;35(5):777-85.
93. Brunner HI, Nanda K, Toth M, Foeldvari I, Bohnsack J, Milojevic D, et al. Safety and Effectiveness of Adalimumab in Patients With Polyarticular Course of Juvenile Idiopathic Arthritis: STRIVE Registry 7-Year Interim Results. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019.
94. Klein A, Becker I, Minden K, Foeldvari I, Haas JP, Horneff G. Adalimumab versus adalimumab and methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: long-term data from the German BIKER registry. *Scand J Rheumatol.* 2019;48(2):95-104.
95. Ramanan AV, Dick AD, Benton D, Compeyrot-Lacassagne S, Dawoud D, Hardwick B, et al. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness, safety and cost-effectiveness of adalimumab in combination with methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis (SYCAMORE Trial). *Trials.* 2014;15:14.
96. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S, et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(17):1637-46.
97. Doeleman MJH, van Maarseveen EM, Swart JF. Immunogenicity of biologic agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(10):1839-49.
98. Becker I, Horneff G. Risk of Serious Infection in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Associated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Disease Activity in the German Biologics in Pediatric Rheumatology Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(4):552-60.
99. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002;46(9):2287-93.
100. Hurd A, Beukelman T. Infectious complications in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(5):327.
101. Walters HM, Pan N, Lehman TJ, Adams A, Huang WT, Sitaras L, et al. A prospective study comparing infection risk and disease activity in children with juvenile idiopathic arthritis treated with and without tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *Clin Rheumatol.* 2015;34(3):457-64.
102. Beukelman T, Xie F, Chen L, Baddley JW, Delzell E, Grijalva CG, et al. Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2773-80.
103. Beukelman T, Xie F, Baddley JW, Chen L, Mannion ML, Saag KG, et al. The risk of hospitalized infection following initiation of biologic agents versus methotrexate in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):210.
104. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1110-7.



105. Imagawa T, Yokota S, Mori M, Miyamae T, Takei S, Imanaka H, et al. Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):109-15.
106. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med*. 2005;201(9):1479-86.
107. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, Zeff A, Rabinovich CE, van Rossum MA, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):545-55.
108. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):747-54.
109. Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, Holzinger D, Kuis W, Prakken BJ, et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naïve patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(4):1034-43.
110. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2396-406.
111. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat NM, Horneff G, et al. Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(12):1710-9.
112. Ruperto N, Brunner HI, Synoverska O, Ting TV, Mendoza CA, Spindler A, et al. Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2021;398(10315):1984-96.
113. Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 2011. [Available from: <http://handbook-5-1.cochrane.org>.
114. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4:1.
115. Minden K. Adult outcomes of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res*. 2009;72 Suppl 1:20-5.
116. Sevcic, Krisztina. A Juvenilis idiopathias arthritis gyógyszeres terápiája. *Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle*. 2022;XXVII. Évfolyam.
117. Rumsey DG, Guzman J, Rosenberg AM, Huber AM, Scuccimarri R, Shiff NJ, et al. Characteristics and Course of Enthesitis in a Juvenile Idiopathic Arthritis Inception Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(2):303-8.
118. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2294-300.
119. Mehta B, Pedro S, Ozen G, Kalil A, Wolfe F, Mikuls T, et al. Serious infection risk in rheumatoid arthritis compared with non-inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases: a US national cohort study. *RMD Open*. 2019;5(1):e000935.
120. Thomas K, Lazarini A, Kaltsonoudis E, Voulgari PV, Drosos AA, Repa A, et al. Incidence, risk factors and validation of the RABBIT score for serious infections in a cohort of 1557 patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(5):2223-30.

121. Ozen G, Pedro S, England BR, Mehta B, Wolfe F, Michaud K. Risk of Serious Infection in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Biologic Versus Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *ACR Open Rheumatol.* 2019;1(7):424-32.
122. Emery P, Gallo G, Boyd H, Morgan CL, Currie CJ, Poole CD, et al. Association between disease activity and risk of serious infections in subjects with rheumatoid arthritis treated with etanercept or disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(5):653-60.
123. Horneff G. Safety of biologic therapies for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(7):1111-26.
124. Lovell DJ, Zaoutis TE, Sullivan K. Immunosuppressants, infection, and inflammation. *Clin Immunol.* 2004;113(2):137-9.
125. Davies R, Southwood TR, Kearsley-Fleet L, Lunt M, Hyrich KL, Study BSfPaAREC. Medically Significant Infections Are Increased in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Etanercept: Results From the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(9):2487-94.
126. Davies HD, DISEASES COI. Infectious Complications With the Use of Biologic Response Modifiers in Infants and Children. *Pediatrics.* 2016;138(2).
127. Grijalva CG, Chen L, Delzell E, Baddley JW, Beukelman T, Winthrop KL, et al. Initiation of tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. *JAMA.* 2011;306(21):2331-9.
128. Glaesener S, Quách TD, Onken N, Weller-Heinemann F, Dressler F, Huppertz HI, et al. Distinct effects of methotrexate and etanercept on the B cell compartment in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(9):2590-600.
129. Marasco E, Aquilani A, Cascioli S, Moneta GM, Caiello I, Farroni C, et al. Switched Memory B Cells Are Increased in Oligoarticular and Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis and Their Change Over Time Is Related to Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(4):606-15.
130. Lim FJ, de Klerk N, Blyth CC, Fathima P, Moore HC. Systematic review and meta-analysis of respiratory viral coinfections in children. *Respirology.* 2016;21(4):648-55.

## VIII. Publikációs jegyzék

### 1. Az értekezés alapját képező eredeti közlemények:

**Nagy A**, Mosdosi B, Simon D, Dergez T, Berki T. Peripheral Blood Lymphocyte Analysis in Oligo- and Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Receiving Methotrexate or Adalimumab Therapy: A Cross-Sectional Study. *Front Pediatr.* 2020 Dec 10;8:614354.

**Nagy A**, Mátrai P, Hegyi P, Alizadeh H, Bajor J, Czopf L, Gyöngyi Z, Kiss Z, Márta K, Simon M, Szilágyi ÁL, Veres G, Mosdósi B. The effects of TNF-alpha inhibitor therapy on the incidence of infection in JIA children: a meta-analysis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019 Jan 18;17(1):4.

### 2. Egyéb teljes közlemények:

Wobbe B, Wagner J, Szabó DK, Rostás I, Farkas N, Garami A, Balaskó M, Hartmann P, Solymár M, Tenk J, Ottóffy M, **Nagy A**, Habon T, Hegyi P, Czopf L. Ultrafiltration is better than diuretic therapy for volume-overloaded acute heart failure patients: a meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2021 May;26(3):577-585.

Szakács Z, Hegyi PJ, Farkas N, Hegyi P, Balaskó M, Erős A, Szujó S, Pammer J, Mosdósi B, Simon M, **Nagy A**, Für G, Hussain A. Pregnancy outcomes of women whom spouse fathered children after tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia: A systematic review. *PLoS One.* 2020 Dec 3;15(12):e0243045.

Mosdósi B, Nyul Z, **Nagy A**, Bölcskei K, Decsi T, Helyes Z. Severe acrocyanosis precipitated by cold agglutinin secondary to infection with *Mycoplasma pneumoniae* in a pediatric patient. *Croat Med J.* 2017 Dec 31;58(6):424-430.

Mosztbacher D, Parniczky A, Tóth A, Demcsák A, Ila V, Abu-El-Haija M, Szabó F, Tokodi I, Fehér B, Bakó K, Kadenczki O, Guthy I, Cazacu I, Kaán K, Juhász F, Horváth E, Tél B, Erős A, Mosdósi B, **Nagy A**, Bódi P, Földi M. The Way from abdominal pain to pediatric pancreatitis – The Pineapple Study. *Pancreatology.* June 2018; 18(4):S19-S20

**Az értekezés alapját képező publikációk impakt faktora: 6.013**

**Az összes publikáció kumulatív impakt faktora: 15.329**

## IX. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni témavezetőimnek, Prof. Dr. Berki Tímeának és Dr. Mosdósi Bernadettnek azt az elképzelhetetlenül sok tudást és türelmet, mellyel a klinikai munkám mellett segítettek a kutatásokat és a PhD-dolgozat létrejöttét. Nem tudok elég hálás lenni Dr. Mosdósi Bernadettnek azért a szemléletért, melyet a betegek ellátásért tanúsított mindig példaértékű és előre mutató munkája során számomra átadott.

Köszönettel tartozom Decsi Tamás Intézetvezető Professzor Úrnak munkám támogatásáért.

Külön köszönöm Prof. Dr. Hegyi Péternek, Dr. Dergez Tímeának, Dr. Simon Diának, Mátrai Péternek, Dr. Szakács Zsoltnak, Dr. Mátra Katának, Laufer Péternek a munkám során nyújtott segítségüket.

Hatalmas köszönet illeti Kozmáné Sabján Vivient, aki pótolhatatlan asszisztensi munkát végzett a gondozott immunológia betegek ellátása kapcsán.

Hálásan köszönöm a PTE KK Gyermekklinika és a PTE KK AITI összes dolgozójának a gyakorló orvosi munkám során biztosított pozitív hangulatot és sok türelmet, amivel megmutatták ezen szakmák szépségeit.

A laboratóriumi vizsgálatokért köszönet illeti PTE KK Immunológiai és Biotechnológiai Intézet és a PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézet valamennyi munkatársát.

Végül, de nem utolsó sorban szeretnék köszönetet mondani Családomnak. Édesanyámnak, édesapámnak, feleségemnek, Csillának és két kisfiamnak Ábelnek és Ákosnak. Az ő mérhetetlen türelmük, állandó támogatásuk és szeretetük nélkül ez a dolgozat soha nem jöhetett volna létre. Hálásan köszönöm!

## X. A PhD-értekezés alapját képező publikációk

### The Effects of TNF-alpha Inhibitor Therapy on the Incidence of Infection in JIA Children: A Meta-analysis

Arnold Nagy<sup>a</sup>, MD, Péter Mátrai<sup>b</sup>, MSC, Péter Hegyi<sup>c</sup>, MD, PhD, DSc, Hussain Alizadeh<sup>d</sup>, MD, PhD, Judit Bajor<sup>e</sup>, MD, László Czopff<sup>f</sup>, MD, PhD, Zoltán Gyöngyi<sup>g</sup>, MD, PhD, Zoltán Kiss<sup>h</sup>, MSC, Katalin Márta<sup>i</sup>, MD, Mária Simon<sup>j</sup>, MD, PhD, Ágnes Lilla Szilágyi<sup>k</sup>, Gábor Veres<sup>h</sup>, MD, PhD, DSc, Bernadett Mosdósi<sup>a</sup>, MD

#### Affiliations

<sup>a</sup>[nagy.arnold@pte.hu](mailto:nagy.arnold@pte.hu), [mosdosi.bernadett@pte.hu](mailto:mosdosi.bernadett@pte.hu) Department of Paediatrics, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary;

<sup>b</sup>[matrai.peti@gmail.com](mailto:matrai.peti@gmail.com) Institute of Bioanalysis, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary;

<sup>c</sup>[hegyi.peter@pte.hu](mailto:hegyi.peter@pte.hu), Institute for Translational Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary. Division of Gastroenterology, First Department of Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary. Momentum Gastroenterology Multidisciplinary Research Group, Hungarian Academy of Sciences - University of Szeged, Szeged, Hungary.

<sup>d</sup>[alizadeh.hussain@pte.hu](mailto:alizadeh.hussain@pte.hu) Division of Haematology, First Department of Internal Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary;

<sup>e</sup>[bajor.judit8@gmail.com](mailto:bajor.judit8@gmail.com) Division of Gastroenterology, First Department of Internal Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary;

<sup>f</sup>[laszlo.czopff@aok.pte.hu](mailto:laszlo.czopff@aok.pte.hu) Division of Cardiology, First Department of Internal Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary;

[goltan.gyongyi@aok.pte.hu](mailto:goltan.gyongyi@aok.pte.hu) Department of Public Health Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary;

[holtan.kiss.bio@gmail.com](mailto:holtan.kiss.bio@gmail.com), [veres.gabor@med.semmelweis-univ.hu](mailto:veres.gabor@med.semmelweis-univ.hu) First Department of Paediatrics, Semmelweis University, Budapest, Hungary;

[katalin.martak@gmail.com](mailto:katalin.martak@gmail.com) Institute for Translational Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary. Szentágothai Research Centre, Medical School, University of Pécs.

[simon.maria@pte.hu](mailto:simon.maria@pte.hu) Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary;

[kszilagyi.agnes.lilla@med.u-szeged.hu](mailto:kszilagyi.agnes.lilla@med.u-szeged.hu) Institute of Surgical Research, University of Szeged, Szeged, Hungary

**Address Correspondence to:** Arnold Nagy MD, Department of Paediatrics, University of Pécs, Pécs, Hungary, 7. József Attila street, Pécs, Hungary, 7623, [nagy.arnold@pte.hu](mailto:nagy.arnold@pte.hu).

## Abstract

**Background.** Juvenile Idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic rheumatic disease in childhood. The diagnosis is based on the underlying symptoms of arthritis with an exclusion of other diseases. Biologic agents are increasingly used on the side of disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) in JIA treatment.

**Main body.** The aim of this meta-analysis was to investigate the observed infections in JIA children during tumor necrosis factor (TNF)-alpha inhibitor therapy. A systematic search of three databases (Medline via PubMed, Embase, Cochrane Library) was carried out up to May 2018. Published trials that evaluated the infectious adverse events in patients receiving TNF-alpha inhibitor vs. a control group were included in the analysis. Full-text data extraction was carried out independently by the investigators from ten relevant publications. 1434 patients received TNF-alpha inhibitor therapy; the control group consisted of 696 subjects. The analysis presented the risk of infection in the active treatment group (OR=1.13; 95% CI: 0.76-1.69; p=0.543). The majority of infections were upper respiratory tract infections (URTIs). Furthermore, the subgroup analysis demonstrated a higher infection rate in the observed localization.

**Conclusion.** Anti-TNF therapy slightly but not significantly increases the incidence of infection in JIA children compared to other therapies (GRADE: moderate evidence). The most common infections reported were mild URTIs. Further studies with larger patients number with a strong

evidence level are crucially needed to finalize the answer whether anti-TNF therapy elevates and if yes on what extent the incidence of infection in JIA children.

**Clinical Trial Registration: Prospero: CRD42017067873.**

**Keywords:** DMARD, Infection, JIA; Placebo, TNF-alpha inhibitor

## **Background**

JIA is the most common chronic inflammatory disease of unknown etiology in childhood. It is a heterogeneous autoimmune disease, falling into seven categories according to the International League of Associations for Rheumatology (ILAR) classification criteria (131). This classification is based on the number of joints affected during the first six months of the disease and on the extra-articular involvements. The diagnosis is based on the clinical manifestations of inflamed joints with an exclusion of other diseases. Advances in the understanding of immunity and inflammation of the disease have led to novel therapies for treatment. Patients with JIA, who had partial response to synthetic DMARDs are treated with biologic agents, such as anti-TNF agents or IL-1- or IL-6- antagonists, or T-cell inhibitors (132). TNF inhibitors were the first biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs to be used for treating JIA. Two classes of TNF-alpha blocking agents are currently used in managing rheumatologic conditions: the monoclonal anti-TNF antibodies, such as infliximab (INX), adalimumab (ADA), golimumab, and certolizumab pegol, and the soluble TNF receptor, etanercept (ETA). They are recommended as second or third-line agents in the poly- or oligoarticular forms of JIA, following at least three months of DMARD therapy (132, 133). The efficacy of anti-TNFs has been established in numerous trials. These drugs have been shown to improve symptoms, physical functioning, and quality of life (48, 81, 89, 134). Safety concerns for TNF inhibitors are primarily related to their immunosuppressive effects. Patients receiving biologics are generally at increased risk of certain viral and fungal infections, and opportunistic infections, or reactivation of mycobacterial infections (118, 135-137). In addition to the immunosuppressive effects of these agents, concomitant use of other immunosuppressive drugs, such as steroids or methotrexate (MTX), and the underlying inflammatory disease likely contribute to increased infectious risk (98, 100, 138, 139). The primary aim of this meta-analysis was to explore whether the TNF-alpha inhibitor therapy leads to an increased risk of infection in JIA children.

## **Main text**

To achieve the highest standard for systematic reviews and meta-analyses, the present study was developed according to the recommendations issued for the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA-P) protocols (114). (PRISMA checklist. Additional fig. 1). RCTs or prospective comparative cohort studies were evaluated, the risk of bias and quality of evidence assessment was conducted using the JADAD and Newcastle-Ottawa Scale (NOS), and the quality of evidence was evaluated with the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) system (140-142).

**Literature sources.** A systematic search of the literature was carried out up to May 2018. The search included articles available in three different databases: in EMBASE, Medline via PubMed and the Cochrane Library.

**Strategy and study selection.** Two reviewers manually conducted a comprehensive search



with a combination of the following terms: juvenile AND idiopathic AND arthritis OR juvenile AND rheumatoid AND arthritis (using the old nomenclature) AND were crossed with etanercept OR adalimumab OR infliximab OR certolizumab (pegol) OR golimumab or tumor necrosis factor AND infection. Only English articles were screened, filters were used, if available, including human studies and age (<18 years). As a result: 196 articles were found in EMBASE, 63 articles in PubMed and 34 in the Cochrane Library. The titles of and abstracts for the articles identified were assessed by the two reviewers. Therefore, only those prospective trials (with or without randomization) comparing infectious outcomes between a TNF-alpha inhibitor drug and placebo or DMARD therapy were eligible in the final result. Poster presentations, conference abstracts, case reports, retrospective studies and meta-analysis were rejected from the analysis. Studies using patient years were also excluded, since the data were impossible to combine statistically. Patient year expresses the incidents as the total number of events divided by the total follow up time. However, the length of exposure to the treatment is mostly different for different patients, and the patient year statistic cannot be calculated unless it is reported specifically. When the appropriateness of an article was in question, the full-text was evaluated. A third reviewer was consulted if required for a consensus. Data synthesis. The statistical analysis was conducted with Stata 11 SE (Stata Corp). The number of patients with observed infection in TNF-alpha inhibitor groups and control groups was used to calculate the odds ratio (OR).  $OR > 1$  indicates the elevated risk of infection in the TNF-alpha inhibitor group compared to the control group. It reveals significant relationship if both  $CI > 1$ . ORs were pooled using the random effects model with the DerSimonien-Laird estimator and displayed on forest plots. To pool the specific infections, the Peto method was used, as recommended in the Cochrane Handbook for the meta-analysis of rare events (113). Summary OR estimation, p-value and 95% Confidence Interval (CI) were calculated.  $P < 0.05$  was considered a significant difference from summary  $OR=1$ . Statistical heterogeneity was analyzed using the I<sup>2</sup> statistic and the chi-square test to ascertain probability values;  $p < 0.05$  was defined indicating significant heterogeneity.

**Outcome.** This meta-analysis investigated prospective trials comparing infection risk in JIA children treated with TNF-alpha inhibitor, in contrast with JIA children receiving DMARD therapy, or placebo in certain publications. The studies that were included investigated four different biologic therapies of currently and previously licensed anti-TNF agents: ETA, ADA, INX and golimumab. The primary outcome was the odds of infection in the TNF-alpha inhibitor group compared to the control groups.

## Results

**Search results and study characteristics.** Of the 293 publications, ten were eligible for the meta-analysis. 218 studies were rejected on the basis of not fulfilling the inclusion criteria (Fig. 1). After duplicates were removed, sixteen articles were retrieved for more detailed analysis. Of the sixteen studies, further exclusions were made: one was discounted because of lack of data (88). Ruperto et al. was rejected due to the difference between the follow-up period of the studied groups (134). Two articles were excluded owing to the data only being available in patient years, resulting in numbers being impossible to combine statistically (48, 143). One article compared ETA and MTX treatment with an ETA only cohort. Since both study

populations received anti-TNF therapy, it was not possible to compare the infectious adverse events (85). Walters et al was excluded due to 18-21 year old patients participating (101). Eventually, ten trials proved appropriate for the final assessment. Data extraction from full-length articles was conducted independently by the two researchers.

No distinction was made between JIA-categories due to the small number of trials available in the field. Studies evaluating systemic onset JIA were few (83, 125, 144). The research mainly consisted of oligo- and polyarticular forms of JIA.(51, 52, 83, 96, 125, 144, 145) Subjects with psoriatic and enthesitis-related arthritis categories were furthermore presented in the analysis.(78, 79, 96, 125, 144, 145) In two studies TNF-alpha inhibitor therapy was initiated because of active uveitis associated with JIA (96, 146). Studies were heterogeneous in the observational period, drug types, drug dosing, disease activity index, and mean length of disease at enrolment. In the case of a study consisting of two parts, e.g. a twelve-week open-label lead-in phase and a twelve-week double-blind, randomized controlled phase, only the latter was included in the analysis, since the former did not contain a control group, as discussed above. Table 1 shows the study baseline characteristics.

**Table 1. Baseline characteristics of the trials included.**

Source	Patient Number (n)	Drug Type (No. of Participants)	Control Type (No. of Participants)
Burgos-Vargas et al. 2015	46	Adalimumab (31)	Placebo (15)
Horneff et al. 2015	38	Etanercept (20)	Placebo (18)
Brunner et al. 2018	154	Golimumab (78)	Placebo (76)
Wallace et al. 2012	85	Etanercept (42)	Placebo (43)
Giannini et al. 2009	491	Etanercept (294)	DMARD (197)
Smith et al. 2005	12	Etanercept (7)	Placebo (5)
Tynjala et al. 2011	40	Infliximab (20)	DMARD (20)
Ramanan et al. 2017	90	Adalimumab (60)	Placebo (30)
Davies et al. 2015	1112	Etanercept (852)	DMARD (260)
Muller et al. 2017	62	Etanercept (30)	DMARD (32)

JIA Category	Study Type	Age (years)	Length of follow-up (months)	Risk of Bias	Source	Disease duration TNFi (ys)	Disease duration control (ys)
ERA	RCT, DB	6-18	12	JADAD 4	<b>Burgos-Vargas et al. 2015</b>	2.6±2.3	2.7±2.5
ERA	RCT, DB	6-18	6	JADAD 3	<b>Horneff et al. 2015</b>	2.4±2.1	3.2±3.5
PA, OA, SOJIA, Psoriatic	RCT, DB	2-17	12	JADAD 4	<b>Brunner et al. 2018</b>	>6 mo	>6 mo
PA	RCT, DB	2-17	12	JADAD 4	<b>Wallace et al. 2012</b>	4.9±0.5 mo	5.2±0.6 mo
PA, OA, SOJIA	Prospective cohort, non-randomized	2-18	36	NOS 8	<b>Giannini et al. 2009</b>	40.7±41.7 mo	20.2±30.7 mo
JIA	RCT, DB	2-18	6	JADAD 5	<b>Smith et al. 2005</b>	No data	No data
PA	Prospective cohort, randomized	4-15	12,5	NOS 7	<b>Tynjala et al. 2011</b>	1.5±0.3 mo	1.8±1.1 mo
PA, OA, Psoriatic	RCT, DB	2-18	24	JADAD 5	<b>Ramanan et al. 2017</b>	5.58±3.69	4.81±3.19
PA, OA, ERA SOJIA, Psoriatic	Prospective cohort, registry	4-17	Med. 34	NOS 8	<b>Davies et al. 2015</b>	3	1
PA, OA, Psoriatic	RCT, SB	2-16	3	JADAD 3	<b>Muller et al. 2017</b>	8.5 mo	7.8 mo

Active joints with arthritis TNFi	Active joints with arthritis control	Physician's global assessment of disease activity (0-10) TNFi	Physician's global assessment of disease activity (0-10) control	Source	Concomitant therapy - TNFi N (%)	Concomitant therapy - control: N (%)
8.4±7.1	6.7±5.3	5.3±2.2	5.2±20.5	Burgos-Vargas et al. 2015	27 (87.1) NSAID 21 (67.7) DMARD	14 (93.3) NSAID 11 (73.3) DMARD
5.7±2.6	5±2.6	5.2±1.9	5.2±1.8	Hornett et al. 2015	NSAID 12 (60.0) SSZ	NSAID 14 (77.7) SSZ
14.8±9.2	15.0±10.6	5.5±2.0	5.7±1.8	Brunner et al. 2018	NSAID 78 (100) MTX	NSAID 76 (100) MTX
18.3±11.0	25.5±14.4	7.0±1.8	7.1±1.9	Wallace et al. 2012	42 (100) MTX	43 (100) MTX
6	6	4	4	Giannini et al. 2009	249 (84.7) NSAID 294 (100.0) MTX	180 (91.4) NSAID 197 (100.0) MTX
No data	No data	No data	No data	Smith et al. 2005	3 (42.8) MTX	4 (80.0) MTX
18±10.0	18±12	4.9±1.8	6±1.8	Tynjala et al. 2011	NSAID 20 (100) MTX	NSAID 20 (100) MTX
0	0	0.7±1.4	0.83±1.09	Ramanan et al. 2017	60 (100) MTX	30 (100) MTX
5	6	3.5	4.0	Davies et al. 2015	453 (53) MTX	260 (100) MTX
5.1	4.8	8.5	7.5	Muller et al. 2017	NSAID 30 (100) MTX	NSAID 32 (100) MTX or SSZ

GC - TNFi	GC - control	Comorbidity TNFi	Comorbidity control	Previous treatment (TNFi+control)
N=no data 0.2 mg/kg	N=no data 0.2 mg/kg	0	0	NSAID, DMARD, GC
N=no data 0.2 mg/kg	N=no data 0.2 mg/kg	0	0	NSAID, DMARD, GC, etanercept
N=19 0.2 mg/kg	N=14 0.2 mg/kg	0	0	NSAID, MTX, GC Golimumab
N=42 0.5 mg/kg/d	N=0	0	0	MTX, GC
N=78	N=36	N=2 Uveitis	0	NSAID, DMARD, GC, etanercept
N=2	N=2	N=7 Uveitis	N=5 Uveitis	MTX, GC
N=2 0.1 mg/kg	N=0	0	N=2 Uveitis	No previous systemic therapy
N=2 0.14 mg/kg	N=0	N=60 uveitis	N=30 uveitis	MTX, GC
N=184	N=47	N=85 uveitis	N=26 uveitis	MTX, GC
N=3	N=0	0	0	NSAID

#### Abbreviations (Table 1.)

ERA – enthesitis-related arthritis  
 GC – glucocorticoid  
 jSpa – juvenile spondyloarthropathy  
 mo – Months  
 N – number of patient  
 OA – Oligoarticular  
 PA – Polyarticular  
 TNFi – Tumor Necrosis Factor-alpha inhibitor  
 ys – Years  
 LD – low dose

**Patients.** Overall, the study population consisted of 2130 patients. 1434 subjects received at least one dose of TNF-alpha inhibitor, and 696 patients were selected to receive DMARD therapy or a placebo as a control group. The meta-analysis involved those patients who were part the safety analysis. Therefore, patients withdrawn before the safety assessment for the study were not included in the final population of 2130. Within the active agent group, 20

patients were treated with intravenous infliximab, 78 with golimumab, 1245 with subcutaneous ETA and 91 with subcutaneous ADA as a TNF-alpha inhibitor. Concomitant drug therapy consisted of DMARDs and NSAIDs as systemic treatments. Low dose glucocorticoids (<0.2 mg/kg prednisone equivalent or < 10 mg/day, whichever was less) were also permitted. Prior treatment with biologic was presented in three studies (79, 83, 144).

**Control groups.** Two types of control groups were used in the studies. There were seven publications with an RCT design, six using a placebo (52, 78, 79, 96, 144, 146) and one using DMARD (145) as a control group. However, in every single placebo-controlled trial, the patients received concomitant DMARD therapy in both (active and control) groups, which was MTX (52, 96, 144, 146) or Sulphasalazine (SSZ) (79). One study permitted both MTX and SSZ (MTX/SSZ)(78). The other control group underwent DMARD alone. One RCT (145) and three prospective cohort studies (51, 83, 125) compared the safety of a TNF antagonist with DMARD therapy. In the trials, the DMARD therapy involved either MTX (51, 83, 125) or MTX/SSZ (145).

**Risk of bias, and quality of evidence assessment.** The JADAD scale was used to evaluate RCTs (140). All RCTs were assigned points from one to five for randomization, blinding procedure and an account of all patients (Table 1). Each study received at least three points; no poor-quality articles therefore remained in the analysis. The JADAD scale is commonly used for evaluating randomized, controlled trials. It is easy to use, reliable and valid. The maximum of two points could be calculated for randomization, also two points for adequate blinding procedure and one extra point for clear data presentation. In the cases of prospective cohort studies, the risk of bias was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) (141). Table 1 summarizes the risk of bias in the non-RCTs as well. The NOS evaluates the risk of bias in individual studies throughout assessing selection, comparability and outcome. For selection a maximum of four points-, for comparability a maximum two points can be awarded. There are three items measuring the outcome, therefore a maximum of three points can be calculated. The more points a study was collected, the lesser risk of bias it has.

The authors estimated the quality of evidence of this meta-analysis as moderate based on the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) system (142). The GRADE system is a widely used method to assess the studies that are involved in systematic reviews and meta-analysis. Based on it, recommendations could be formed. After ranking and upgrading or downgrading the trials as step one and two a final grade can be assigned for each outcome. This can be high, moderate, low or very low grade. In step four and five a recommendation is to be made. In this meta-analysis the trials included were RCTs and well-designed prospective cohort studies with transparent outcomes and recommendations; the assessment of individual study validity thus revealed no potential sources of high risk of bias, based on measurements using the NOS or JADAD scale.

**Outcome: infectious adverse events.** Eight trials reported 218 subjects with an infectious adverse event. Two trials contained no data on the total number of patients with infections.(79, 96) However, they included data on subgroups of patients with specific infections. Consequently, these two studies are only represented in the subgroup analysis. In the control group, 126 subjects developed some sort of infection. Fig. 2 represents the infections developed during the monitoring period. The risk of infection was increased in the subjects receiving active therapy (OR=1.13; 95% CI: 0.76-1.69; p=0.543). A statistically significant risk of

infection in the active treatment group was not demonstrated. Due to the small number of adequate studies in the field, it was not possible to set up a comparison between the reported anti-TNF drugs.

**Subgroup analysis.** The subgroup analysis consists of trials providing data on different types of infection. The most common infection was upper respiratory tract infection (URTI, Fig. 3) (51, 78, 79, 83, 96, 144, 145). The risk of URTI is not significantly elevated in the active group (OR=1.10; 95% CI: 0.65-1.84; p=0.729). Among those articles with data on overall infection and URTI together, 23 % URTI was found in the active treatment and 34 % in the control group. Gastrointestinal tract infections were presented in three studies with an OR of 0.83 (95% CI: 0.29-2.36; p=0.721) (51, 79, 145). The statistical analysis also included lower respiratory tract infections (96, 144) (OR=1.44; 95% CI: 0.39-5.34; p=0.581), urogenital tract infections (83, 96) (OR=1.48; 95% CI: 0.48-4.55; p=0.491), and skin and soft tissue infections (96, 145) (OR=1.67; 95% CI: 0.47-5.99; p=0.429). With an exception of gastrointestinal tract infections, the risk of developing these infections is elevated in patients treated with TNF-alpha inhibitor, but the relationship is not significant (Fig. 4). There were less gastrointestinal tract infections observed in the TNF-alpha inhibitor group. One patient in the active treatment group developed septicemia, but no patient in the control group did so (83). Severe opportunistic infections did not present in the population under examination. Herpes zoster infections presented and two cases of localized moniliasis occurred, but no differences were observed between the groups under investigation (data not presented).

A random effect meta-regression was performed to investigate the effect of the study length on the association with an elevated risk of infections; the coefficient and the corresponding p-value was reported. There is a positive relationship between the OR and the length of the study, however it is not statistically significant. (Additional fig. 2). The small-study effect was tested with Egger's test, with p<0.05 indicating proof of bias (Additional fig. 3). A sensitivity analysis was also carried out omitting one study and calculating summary OR and 95% CI to investigate the influence of a single study on the final estimation (Additional fig. 4). The measure of inconsistency between trials ( $I^2$ ) was 29.2% (p=0.195), indicating that the studies were not statistically heterogeneous.

**Tuberculosis (TB).** TB-screening is one of the preliminary tests before the induction of a biologic agent therapy. One trial that was excluded used a retrospective observational study design to investigate JIA patients with TB (147). Latent TB infection prior to therapy was diagnosed in 3/221 adolescent girls (prevalence rate: 1.4 %; 95 % CI: 0.4–4.2). In this meta-analysis there was no patient diagnosed with TB during the monitoring period.

**Serious infections.** In general, the definition of serious infection is an event that could be life threatening, requiring hospitalization, need of intravenous treatment, or associated with death. Adult population studies showed an increased rate of serious infections associated with TNF-alpha inhibitors (99, 118). However, there are few studies investigating these infections in JIA-patients. The most common serious infection was pneumonia requiring hospitalization, with a low number of occurrence (one patient in the TNF-alpha group, two in the control group). Urosepsis with unknown pathogen occurred in one patient in the active treatment group. Therefore, this meta-analysis showed similar severe infectious events across the two study groups.

## Discussion

To our knowledge, this is the first meta-analysis to investigate the infectious adverse events in JIA children treated with TNF-alpha inhibitor. Infections are the most frequent diseases in

childhood. The general risk factors for recurrent or severe infections could be conditions such as primary, secondary, or acquired immunodeficiency.

The meta-analysis confirmed that anti-TNF therapy slightly but not significantly increases the incidence of overall infection compared to non-biological therapies. Since the association was not significant, it could be either a real effect or a coincidence only. The risk of infection appears to be increased in JIA patients as a result of the disease itself. Generally, patients treated with TNF-alpha inhibitors are characterized by a longer disease duration and higher disease activity (98). Immunosuppressive therapies such as anti-rheumatic drugs, elevate the risk even more (102, 124, 148). Horneff reported a link between moderate dose of corticosteroid and increased risk of infection (123).

However, the results demonstrated that the most common infectious events reported in JIA patients were mild URTIs (23% in the TNF-alpha inhibitor group, 34% in the control group), which are also widely represented in the healthy population (130, 149, 150).

Additionally, our investigation pointed out that there was no significant difference between the TNF-alpha inhibitor and the control group regarding the incidence of infection of lower respiratory tract, gastrointestinal tract, urogenital tract and soft tissue. The incidence of serious infections is low throughout all clinical trials performed in JIA patients (98, 123). Our study was not able to compare the exact incidence of serious infections due to the incongruent definition across studies and the small number of patients with severe infections.

In adult population, Askling et al recognized greater risk of infection during the first six months of anti-TNF therapy, with a decrease over time (151). Time-varying risk of infection was only reported in one study, therefore it could not be statistically analyzed (125). The microbiologic results of mild and severe infections in the patients were limited; most of the studies supplied no information on the severity of the infections or on the pathogens involved. Herpes virus was the most commonly identified viral pathogen in the articles. Other than varicella zoster and two cases of moniliasis, opportunistic pathogens have not been found. Therefore, the relation between opportunistic infections and TNF antagonists could not be demonstrated in this analysis.

The other main concern with biological treatment is TB (152, 153). In this investigation there was no subject diagnosed with TB during the study period. Also, the authors would like to emphasize the importance of fungal infections. The most frequent invasive mycotic agent is histoplasma. The clinical features are similar to those which are seen in acute TB. Patients on immunosuppressive treatment are at increased risk of developing disseminated histoplasmosis leading to high rate of mortality (154-157). However, there was no data found regarding histoplasma infections among the reported articles. In this meta-analysis, relation between elevated risk of TB, histoplasmosis and anti-TNF drugs, could not be found.

Furthermore, the authors also wish to point out some important limitations of the study. Experience from clinical trials investigating paediatric population are often limited due to low number of patient. The included trials were clinically heterogeneous in terms of JIA category, disease duration, previous and concomitant drugs used, and infection interpretation. The papers principally investigated ETA as an active treatment. There were only few studies investigated ADA, INX or golimumab. Therefore, no comparison was set up between the TNF-alpha inhibitor drugs.

A major limitation of this meta-analysis is the meagre evidence published to date. Most of the articles have short follow-up period, resulting in limited power to detect rare events. Further studies with strong evidence and longer monitoring period are called for examine the pathogens involved in the infections, the precise severity of the infectious diseases and the localizations as well as to compare the different kinds of TNF-alpha inhibitor drugs.



## **Conclusion**

Biologics in combination with other immunosuppressive agents, such as MTX and corticosteroids, have become an important component in the effective management of patients in the pediatric population with a variety of autoimmune conditions, such as JIA. The benefits of treatment with biologics in the past two decades outweigh the possible risk of infection. This meta-analysis demonstrates that anti-TNF-alpha therapy slightly but not significantly increases the incidence of infection compared to other therapies in JIA children (GRADE, moderate evidence). The number of serious and opportunistic infections was low. Data on the long-term safety of anti-TNFs and other biologics in children and adolescents are still scarce.

## **List of abbreviations**

CI – Confidence Interval

DMARD – Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug

JIA – Juvenile Idiopathic Arthritis

MTX – Methotrexate

NOS – Newcastle Ottawa Scale

NSAID – Non-steroid Anti-inflammatory Drug

OR – Odds Ratio

RCTs – Randomized Controlled Trials

SSZ – Sulphasalazine

TNF-alpha – Tumor Necrosis Factor Alpha;

ADA – Adalimumab, ETA – Etanercept, INX – Infliximab

TB – Tuberculosis

URTI – Upper Respiratory Tract Infection

## **Declarations**

### **Ethics approval and consent to participate**

Not applicable.

### **Consent for publication**

Not applicable.

### **Availability of data and materials**

The data that support the findings of this study are included in the article.

### **Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

### **Funding**

This study was supported by EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009 and an Economic Development and Innovation Operative Programme Grant (GINOP 2.3.2-15-2016-00048 to PH) from the National Research, Development and Innovation Office. The authors have no financial relationships to disclose relevant to this article.

### **Author's contributions**

AN conceptualized and designed the study, completed the literature search, selected the papers for inclusion, created figures and tables, drafted the initial manuscript and reviewed the manuscript. BM developed the protocol, conducted the literature search, selected the papers for inclusion, drafted the initial manuscript, and reviewed and revised the manuscript. ALSz conducted the literature search and selected the papers for inclusion. MS or ZGy was consulted

if the appropriateness of an article was in question, and each of them supervised the data extraction. PM carried out the statistical analysis and created the figures and tables. JB, ZK and KM supervised the literature search and reviewed the manuscript. PH, HA, LC and GV reviewed and critically revised the manuscript for important intellectual content. AN, BM, PH, PM had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. All the authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

### **Acknowledgements**

Not applicable.

### **REFERENCES**

1. Merino R, de Inocencio J, Garcia-Consuegra J. Evaluation of revised International League of Associations for Rheumatology classification criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children (Edmonton 2001). *J Rheumatol.* 2005;32(3):559-61.
2. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(4):465-82.
3. Sterba Y, Ilowite N. Biologics in Pediatric Rheumatology: Quo Vadis? *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(7):45.
4. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA, Chon Y, Lin SL, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(5):1496-504.
5. Lahdenne P, Vahasalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(3):245-7.
6. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine.* 2008;359(8):810-20.
7. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):3096-106.
8. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35(3):387-93.
9. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(9):2294-300.

10. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(7):1157-60.
11. Yun H, Xie F, Delzell E, Levitan EB, Chen L, Lewis JD, et al. Comparative Risk of Hospitalized Infection Associated With Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis Patients Enrolled in Medicare. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):56-66.
12. Swart JF, de Roock S, Wulffraat NM. What are the immunological consequences of long-term use of biological therapies for juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Res Ther*. 2013;15(3):213.
13. Hurd A, Beukelman T. Infectious complications in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(5):327.
14. Toussi SS, Pan N, Walters HM, Walsh TJ. Infections in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and inflammatory bowel disease treated with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2013;57(9):1318-30.
15. Becker I, Horneff G. Risk of Serious Infection in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Associated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Disease Activity in the German Biologics in Pediatric Rheumatology Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(4):552-60.
16. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4:1.
17. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
18. Hartling L, Hamm M, Milne A ea. Validity and Inter-Rater Reliability Testing of Quality Assessment Instruments [Internet]. Appendix E, Decision Rules for Application of the Newcastle-Ottawa Scale.: Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2012 Mar.
19. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
20. Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 2011. [Available from: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>].
21. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342(11):763-9.
22. Klotsche J, Niewerth M, Haas JP, Huppertz HI, Zink A, Horneff G, et al. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):855-61.
23. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, Girschick HJ, Michels H, Moebius D, et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):519-25.
24. Walters HM, Pan N, Lehman TJ, Adams A, Huang WT, Sitaras L, et al. A prospective study comparing infection risk and disease activity in children with juvenile idiopathic arthritis treated with and without tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *Clin Rheumatol*. 2015;34(3):457-64.
25. Davies R, Southwood TR, Kearsley-Fleet L, Lunt M, Hyrich KL, Study BSfPaAREC. Medically Significant Infections Are Increased in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Etanercept: Results From the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(9):2487-94.

26. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V, et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):21-9.
27. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, Wallace CA, Rabinovich CE, Reiff A, et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(9):2794-804.
28. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S, et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(17):1637-46.
29. Hissink Muller PC, Brinkman DM, Schonenberg D, Koopman-Keemink Y, Brederije IC, Bekkering WP, et al. A comparison of three treatment strategies in recent onset non-systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: initial 3-months results of the BeSt for Kids-study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):11.
30. Tynjälä P, Vähäsalo P, Tarkiainen M, Kröger L, Aalto K, Malin M, et al. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1605-12.
31. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil KM, Zeff AS, et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):2012-21.
32. Burgos-Vargas R, Tse SM, Horneff G, Pangan AL, Kalabic J, Goss S, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study of Adalimumab in Pediatric Patients With Enthesitis-Related Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(11):1503-12.
33. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Trauzeddel R, Kümmerle-Deschner JB, Tenbrock K, et al. Efficacy and safety of etanercept in patients with the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(8):2240-9.
34. Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S, et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;53(1):18-23.
35. Calzada-Hernández J, Anton-López J, Bou-Torrent R, Iglesias-Jiménez E, Ricart-Campos S, Martín de Carpi J, et al. Tuberculosis in pediatric patients treated with anti-TNF $\alpha$  drugs: a cohort study. *Pediatric Rheumatology Online Journal*. 2015;13:54.
36. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2287-93.
37. Beukelman T, Xie F, Chen L, Baddley JW, Delzell E, Grijalva CG, et al. Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2773-80.
38. Mayerl C, Prelog M. Immunosenescence and juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2012;11(5):297-300.
39. Lovell DJ, Zaoutis TE, Sullivan K. Immunosuppressants, infection, and inflammation. *Clin Immunol*. 2004;113(2):137-9.
40. Horneff G. Safety of biologic therapies for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(7):1111-26.
41. Nazzari E, Torretta S, Pignataro L, Marchisio P, Esposito S. Role of biofilm in children with recurrent upper respiratory tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(3):421-9.

42. Lim FJ, de Klerk N, Blyth CC, Fathima P, Moore HC. Systematic review and meta-analysis of respiratory viral coinfections in children. *Respirology*. 2016;21(4):648-55.
43. Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med*. 2003;163(4):487-94.
44. Askling J, Forell CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(10):1339-44.
45. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345(15):1098-104.
46. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, Group B. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2122-7.
47. Davies HD. Infectious Complications With the Use of Biologic Response Modifiers in Infants and Children. *Pediatrics*. 2016;138(2).
48. Vergidis P, Avery RK, Wheat LJ, Dotson JL, Assi MA, Antoun SA, et al. Histoplasmosis complicating tumor necrosis factor- $\alpha$  blocker therapy: a retrospective analysis of 98 cases. *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):409-17.
49. Hage CA, Bowyer S, Tarvin SE, Helper D, Kleiman MB, Wheat LJ. Recognition, diagnosis, and treatment of histoplasmosis complicating tumor necrosis factor blocker therapy. *Clin Infect Dis*. 2010;50(1):85-92.
50. Wheat LJ. Histoplasmosis: a review for clinicians from non-endemic areas. *Mycoses*. 2006;49(4):274-82.

**This work is dedicated to the 650<sup>th</sup> anniversary of the University of Pécs.**

# **Peripheral Blood Lymphocyte Analysis in Oligo- and Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Receiving Methotrexate or Adalimumab Therapy: a cross-sectional study**

Arnold Nagy<sup>1</sup>, Timea Berki<sup>2</sup>, Diana Simon<sup>2</sup>, Timea Dergez<sup>3</sup>, Bernadett Mosdosi<sup>1</sup>

**Affiliations:** <sup>1</sup>Department of Paediatrics, University of Pecs, Clinical Centre, Pecs, Hungary;

<sup>2</sup>Department of Immunology and Biotechnology, University of Pecs, Clinical Centre, Pecs, Hungary, <sup>3</sup>Institute of Bioanalysis, University of Pecs, Pecs, Hungary

**Corresponding Author:** Arnold Nagy MD, Department of Paediatrics, 7. Jozsef Attila Street, Pecs, Hungary, 7624. nagy.arnold@pte.hu

## **Abstract**

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is an umbrella term for seven distinct chronic immune-mediated diseases. Disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) are used to treat the underlying joint inflammation as well as extra-articular manifestations. Immunosuppression is a considerable side effect of the drugs.

The main goal of this study was to investigate the effect of different JIA therapies on leukocyte subpopulations, which play a role in immune-defence. Three study groups were established. The first group consisted of JIA patients treated with methotrexate solely, the second one received a combination of methotrexate (MTX) and adalimumab (ADA). The control group was made up of the patients' healthy siblings.

A total of 63 children were recruited. Forty-one children with JIA and 22 healthy controls were included in the study. The absolute number of CD3<sup>+</sup> T-cells was significantly elevated in patients treated with biological therapy compared to healthy controls ( $p=0.017$ ). In contrast, the number of CD56<sup>+</sup> natural killer cells was significantly lower in children receiving biological therapy in comparison with healthy donors ( $p=0.039$ ). A significant alteration was also demonstrated between patients treated with MTX and MTX/ADA group concerning CD 19<sup>+</sup> B-cells ( $p=0.042$ ).

This is the first study that demonstrates significant alterations in the number of B-cells and T-cells with a relative decrease of NK-cell ratios in JIA patients receiving different DMARD therapy.

**Trial registration number:** NCT03833271. 21.01.2019

**Keywords:** JIA, DMARD, MTX, TNF-alfa inhibitor, Lymphocyte populations, Infection

## Introduction

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic rheumatic disease of unclear aetiology and pathophysiology in childhood. The disorder falls into seven distinct categories according to the International League of Associations for Rheumatology (ILAR) (1).

Early, aggressive therapy is crucial to control inflammation and joint destruction (51, 52, 132, 158). The remission phase is continued with a firm step down scheme, to prevent toxic adverse events. After initial non-steroid anti-inflammatory drug therapy, conventional treatment is a synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug (sDMARD). Methotrexate (MTX) is the most common first-line sDMARD, it is usually administered with intra-articular or systemic steroid. The efficacy and safety of MTX were confirmed in numerous clinical trials (61, 159). However, about 30% of the patients are non-responsive to MTX treatment. Understanding the immunological pathways and mechanisms related to the pathogenesis of JIA led to novel targeted therapy. Blocking TNF- $\alpha$  molecule in the inflammatory cascade triggers remission, better disease control and cessation of the clinical symptoms. Anti-TNF- $\alpha$  agents used in the treatment of JIA are infliximab (INX), adalimumab (ADA), certolizumab pegol, golimumab and etanercept (ETA). These drugs are confirmed to be extremely efficacious in numerous trials (78, 79, 134, 144). However, their immunosuppressive effect has to be taken into account.

The relationship between rheumatoid arthritis (RA), or the treatment of the RA and the adverse effects are demonstrated in various trials (99, 137, 160, 161). Yet, the association between JIA itself, its therapy and their immunosuppressive effect leading to infection is not clear.

Besides novel findings, there is still little data available regarding the alteration of immune cells which control infection. A comprehensive review presented by Swart et al. found that the risk of developing an infection is a consequence of JIA itself rather than the therapies' (138). It is in line with the investigations performed on different medications. MTX did not increase the risk of infection in RA patients (61, 66, 162, 163). The safety studies scrutinizing anti-TNF- $\alpha$  drugs failed to show a significant difference between the JIA patients treated with or without these drugs (78, 79, 93, 101, 143).

The primary aim of this study was to evaluate the influence of different treatment modalities on the composition of lymphoid cells in JIA patients.

## Materials and methods

It is a single-centre prospective study from the Department of Paediatrics, University of Pécs Clinical Centre. Forty-one children with JIA and 22 healthy controls were enrolled in the analysis: 15 (23,8%) patients treated with a stable dose of MTX (15 mg/m<sup>2</sup>/week per oral). The other treatment group (n= 26, 41,2%) received MTX and ADA (Humira, AbbVie®). ADA's dose was 20 mg (under 30 kg) or 40 mg every second week subcutaneously. Only patients on remission were selected to rule out the influence of disease activity on peripheral blood (PB) cells. The definition of inactive disease was in congruence with the paper of Wallace (164). Exclusion criteria were active arthritis, ongoing acute illness, the five other subtypes of JIA or a DMARD therapy apart from MTX.

The patients arrived on the day of the investigation at our Clinic's Allergy and Immunology Outpatient Care Unit. After their clinical evaluation (including measurement of body weight, height and vital signs) a detailed rheumatologic investigation was performed on each of them. Peripheral venous blood samples were taken from all participants. Routine laboratory tests encompassed complete blood count, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), immunoglobulins (IgA, E, G, M) and complements (C3, C4, CH50-total complement). The immune serologic test comprised of anti-nuclear antibody (ANA), cyclic citrullinated peptide (CCP) and rheumatoid factor (RF) antibodies analysis. Peripheral blood lymphocytes



were analysed by flow-cytometry. 50 µl of peripheral blood was used for the immunofluorescent staining with the following antibodies against CD3, CD4, CD8, CD56, CD45, CD19, CD5, CD27 IgD, CD25, HLA-DR, CD45-RA, CD45-RO, (Beckton Dickson and Company Biosciences, San Jose) for 30 minutes at RT. Subsequently, 2 ml lysis buffer was added to the cells and incubated at room temperature for 10 minutes to eliminate the red blood cells. After that the cells were washed in PBS/BSA/azide and centrifuged at 1000 rpm for 5 minutes. The supernatant was then removed and the cells were fixed with 300µl FACS-FIX solution. The samples were kept at 4°C until the measurement was taken. Flow-cytometric detection was performed on a FACSCalibur™ Flow Cytometer (BD Biosciences) and the results were analysed using the CellQuest Pro 5.1 (BD Biosciences) software. 10<sup>5</sup> cells were collected from the lymphocyte gate and the lymphocyte subpopulations were analysed and expressed as percentages of total lymphocytes. The following cell types were investigated: CD56+ natural killer cells (NK), CD3+CD56+ natural killer T cells (NKT), CD3+CD8+ cytotoxic- and CD3+CD4+ helper T lymphocytes, CD19+CD5+ B1- and CD19+CD5- B2 B lymphocytes, CD4+CD25high+ regulatory T and CD3+CD25 medium+ activated T cells, CD3+HLA-DR+ activated T cells, CD8+HLA-DR+ activated T cytotoxic cell, CD3+CD45RA+ naive and CD3+CD45RO+ memory T cells, CD19+IgD+CD27- naïve B cells, CD19+IgD+CD27+ non-switched B and CD19+CD27+IgD- switched B cells. The study was performed according to the Declaration of Helsinki and the protocol was approved by the Local Ethics Committee (SN: 7387, University of Pecs, Medical School). All informed content was obtained either from JIA patients, healthy controls or from their parents.

#### *Data analysis and statistics*

Statistical analysis tests were performed using IBM SPSS Statistics 25 Software. A descriptive statistical analysis was performed. Continuous variables were expressed as median and interquartile range or mean +/- standard deviation if adjusted to a normal distribution, and evaluated by Kolmogorov-Smirnov tests when appropriate. The main primary outcome of the analysis was to compare immune-cells and laboratory parameters in case of the 3 groups. For quantitative variables, the Mann-Whitney test or two-sided Student's t-test were used. If the variance was not homogenous the Welch test was applied, in case of homogeneity of variances, ANOVA was applied. The categorical data were analysed using contingency tables and the chi-squared or Fischer's test, as appropriate. Statistical significance was established as a p-value of <0.05. P1 indicates the comparison between MTX group and healthy controls, p2 reveals the relationship among MTX/ADA group and controls and p3 is the sigma of MTX and MTX/ADA groups.

## **Results**

The demographic data and clinical characteristics of the participants are listed in Table 1. Forty-one JIA patients and 22 healthy siblings took part in the study. We focused on two distinct, but relatively homogeneous subsets of patients with JIA in remission: 25 (61%) children with oligoarthritis (OA) and 16 (39%) with polyarthritis (PA). Twelve (48%) have persistent and 13 (52%) have extended OA. Fifteen (36,5%) patients (12 persistent OA, 3 PA) treated with MTX alone and 26 (63,5%) children were on a stable combination of MTX and ADA, (50% extended OA, 50% PA) precisely. The patients treated with MTX/ADA was on a stable dose of MTX therapy for 1.92 (0.66-3.42) years before the initiation of ADA. PA patients had significantly longer disease duration (p=0.005) comparing with OA patients. Also, they had been on therapy significantly for a longer period (mean R=18,18 and 25,41, p=0.049). At the beginning of the disease course, seven MTX patients and 17 MTX/ADA patients received intraarticular steroid injection. Moreover, seven on MTX and 15 on MTX/ADA got

systemic glucocorticoid (GC) because of the severity of the disease. However, at the time of investigation GC was completely tapered down with a minimum of four months before the study. Uveitis was not observed in our patients. Regarding autoantibodies seven (17%) patients had ANA-positivity, one (2,4%) had anti-CCP and eight (19,5%) had RF-antibody. There were no significant alterations observed among the three groups concerning acute or chronic inflammatory laboratory parameters and complete blood count. Common laboratory values are demonstrated in Table 2A and 2B.

Concerning the absolute numbers of CD3<sup>+</sup> T-cells, a significant difference was demonstrated between MTX/ADA and healthy control groups ( $2067.07 \pm 642.04$  (95% CI: 1807.74-2326.40) and  $1628.36 \pm 353.42$  (95% CI: 1471.66-1785.06),  $p=0.017$ ). CD4<sup>+</sup> T-helper and CD8<sup>+</sup> cytotoxic cells showed a remarkable increase in the MTX/ADA group comparing controls, however, it did not reach a level of significance ( $p=0.054$  and  $p=0.060$ ). Our investigation extended to other T-cell subsets as CD3/CD25, CD4/25, CD4/25/FOXP3, DR/CD3, DR/CD8, CD3/45RA, CD4/45 RO, NKT-cells which did not show a significant difference between groups (complete data set available on request).

The absolute number of CD56<sup>+</sup>, natural killer (NK)-cells has decreased significantly in the MTX/ADA group comparing healthy controls ( $254.70 \pm 131.25$  (95% CI: 182,02-327,39) and  $341.50 \pm 152.48$  (95% CI: 273,89-409,10)  $p=0.039$ ).

An alteration in the humoral compartment was also observed. A significant change was demonstrated between MTX and MTX/ADA patients in the case of total CD19<sup>+</sup> naïve B-lymphocyte number ( $199.60 \pm 94.95$  (95% CI: 147,01-252,18) and  $291.30 \pm 126.69$  (95% CI: 240,13-342,48)  $p=0.042$ ). We also investigated whether this change had a functional consequence, therefore we assessed immunoglobulin (IgM, IgG, and IgA) levels in the patients' sera. The age-matched Ig levels were in the normal range. Furthermore, no difference was presented regarding pre-switched and switched memory B-cells and B-cells bearing the CD5 marker between the three groups.

Complements (C3, C4, total complement-CH50) were also analysed, but no alteration was found among the investigated groups. Tables 3A and 3B and Fig1-3 show the distribution (%) of lymphocytes and the absolute cell numbers analysed with flow cytometry.

## Discussion

Treatment with different DMARD therapies lead to an improvement in JIA patients. Infection is one of the most uncertain adverse effect of these drugs.

JIA patients might have an increased risk of infections on the basis of the disorder. The autoimmune or inflammatory process of the disease is associated with immune dysregulation. Therefore, the disease course might have an influence on developing infection regardless of therapy (100, 102, 103). However, the immunosuppressive therapies could furthermore elevate the risk. A recently published meta-analysis revealed important findings about the number of infections observed in JIA patients treated with TNF alpha inhibitors. The study reported that the majority of infections were located in the upper respiratory tract. Yet, significant increase in the infection rate could not be detected (165). Beukelman et al reported that steroid-sparing DMARD therapies may reduce the risk of severe infections in children since high-dose steroid therapy may increase the infection rate 3-fold in JIA patients (102, 103).

For all we know, this is the first study in paediatric population which compares lymphocyte subpopulations in healthy individuals and JIA patients in remission receiving different DMARD therapy.

T-cells play a crucial role in JIA pathogenesis. A recently published report which investigated active, non-treated JIA patients, demonstrated significantly higher levels of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-cells, all along with total lymphocyte count (166). Conversely, lower numbers of CD8 cells were

observed in a cohort of patients in remission without medication (167). There are a few reports about T-cell subset changes during DMARD therapies. In the study of Bulatovic the enhancement of effector T cell function was observed in JIA patient treated with MTX (168). In our study elevated absolute numbers of CD3+, CD4+, CD8+ T-lymphocytes in the TNF-alfa inhibitor cohort were revealed, compared to MTX group or healthy controls. The count of CD3+ T-cells was significantly increased. There was no alteration between MTX treated patients and healthy controls. The accumulation of effector T-cells in PB could indicate a more destructive disease with aggressive pro-inflammatory immune response in the TNF-alfa group. Consequently, this could be the reason why these children receive anti-TNF-alfa therapy to reach an inactive disease state.

Several studies have investigated the alterations in peripheral B cell subsets in JIA patients (129, 169, 170). B-lymphocytes also have a critical role in immune response, they act as antigen-presenting cells and they are responsible for the production of auto-antibodies. Previous studies showed that naive B lymphocytes were significantly increased in JIA and RA patients, than in healthy controls (166, 171, 172). A study by Glaesener et al. revealed a direct reducing effect of MTX on early B-cell development (128). In line with the previous study, our results also revealed a non-significant decrease CD19 level observed in our patients receiving MTX. Still, it did not have any functional consequences, since age-matched Ig levels were in the normal range in all three groups.

The switched memory B cells are the most widely presented subset of cells in the synovial fluid. They produce ANA and their levels are elevated in patients with early disease onset. In OA and PA JIA patients, an increased number of switched memory B-cells was reported with the correlation of disease activity (129). They demonstrated that in remission phase anti-TNF-alfa agents inhibit the elevation of these cells both in PB and on the site of inflammation. Our investigation did not find any alteration concerning pre-switched and switched memory B-cells in either group. Therefore, it should be emphasized that no suppression of humoral immunity were observed.

To date, our results demonstrated for the first time that CD56 NK-cells were significantly decreased in the MTX/ADA group compared to healthy controls. It might be an explanation of the increased number of mild, viral, upper respiratory tract infections demonstrated in various trials (165). Other parts of the innate immune-system like complements and phagocyte levels did not show any alteration.

The present study has some limitations. Only the quantitative assessment of the circulating lymphocytes was carried out, the qualitative measurement through cytokine levels is lacking. Parallel investigation of the synovial fluid is also missing as our patients were in an inactive disease state, therefore performing an articular puncture was not possible. Cross-sectional study design is also a limitation of the study.

Longitudinal follow-up is necessary to analyse the alteration in cell levels, also these cells should be investigated in patients off medication.

### *Conclusions*

We suggest that the quantitative alterations found in the MTX/ADA group could be a result of the more aggressive disease course, thus do not simply belong to anti-TNF-alfa therapy. We have to emphasize that ADA's therapeutic effect largely overgrows its adverse effects. MTX is a good choice of therapy concerning the cost-benefit ratio.

## List of Abbreviations

ADA: adalimumab, ETA: etanercept, CD: cluster of differentiation, INX: infliximab, JIA: juvenile idiopathic arthritis, MTX: methotrexate, OA: oligoarticular, PA: poly-articular, PB: peripheral blood, RA: rheumatoid arthritis, sDMARD: synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug, TNF-alfa: Tumor Necrosis Factor Alpha

## Declarations

**Ethics approval and consent to participate:** The study was performed according to the Declaration of Helsinki and the protocol was approved by the Local Ethics Committee (SN: 7387, University of Pecs, Medical School). All informed content was obtained either from JIA patients, healthy controls or from their parents.

**Availability of data and materials:** The datasets used and analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

**Competing interests:** The authors have no competing interest to disclose.

**Funding:** The authors have no financial relationships to disclose relevant to this article.

**Author contributions:** Conceptualization: Arnold Nagy, Bernadett Mosdosi. Data collection: Arnold Nagy, Adam Gyori. Methodology: Timea Berki, Diana Simon, Bernadett Mosdosi. Statistics: Timea Dergez. Writing – original draft preparation: Arnold Nagy, writing – reviewing, editing: Bernadett Mosdosi, Timea Berki, Arnold Nagy. Supervision: Bernadett Mosdosi, Timea Berki. All authors fulfil the criteria for authorship. Every author participated in reviewing the manuscript, has seen the submitted version of the paper and approved the submission.

**Acknowledgements:** This study was supported by an EFOP 3.6.1-16-2016-00004 grant, from the National Research, Development and Innovation Office. Special thanks to Mr Adam Gyori, who assisted in data collection.

## References

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390-2.
2. Stabile A, Avallone L, Compagnone A, Ansuini V, Bertoni B, Rigante D. Focus on juvenile idiopathic arthritis according to the 2001 Edmonton revised classification from the International League of Associations for Rheumatology: an Italian experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2006;10(5):229-34.
3. Minden K, Niewerth M. [Juvenile idiopathic arthritis--clinical subgroups and classification]. *Z Rheumatol.* 2008;67(2):100, 2-6, 8-10.
4. Ruperto N, Martini A. Current and future perspectives in the management of juvenile idiopathic arthritis. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(5):360-70.
5. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, *Pediatric*

- Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol*. 2019;46(2):190-7.
6. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2011;377(9783):2138-49.
  7. Tulassay, Tivadar. *Klinikai Gyermekgyógyászat*. Budapest: Medicina Könyvkiadó ZRT; 2018.
  8. Palman J, Shoop-Worrall S, Hyrich K, McDonagh JE. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):206-22.
  9. Hersh AO, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:113-24.
  10. Hersh AO, Prahalad S. Genetics of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(3):435-48.
  11. Ombrello MJ, Arthur VL, Remmers EF, Hinks A, Tachmazidou I, Grom AA, et al. Genetic architecture distinguishes systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of juvenile idiopathic arthritis: clinical and therapeutic implications. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):906-13.
  12. Lin YT, Wang CT, Gershwin ME, Chiang BL. The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2011;10(8):482-9.
  13. Mistry RR, Patro P, Agarwal V, Misra DP. Enthesitis-related arthritis: current perspectives. *Open Access Rheumatol*. 2019;11:19-31.
  14. Carlens C, Jacobsson L, Brandt L, Cnattingius S, Stephansson O, Askling J. Perinatal characteristics, early life infections and later risk of rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1159-64.
  15. Ellis JA, Munro JE, Ponsonby AL. Possible environmental determinants of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(3):411-25.
  16. Pawłowska J, Mikosik A, Soroczynska-Cybula M, Jóźwik A, Łuczkiwicz P, Mazurkiewicz S, et al. Different distribution of CD4 and CD8 T cells in synovial membrane and peripheral blood of rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. *Folia Histochem Cytobiol*. 2009;47(4):627-32.
  17. Viswanath V, Myles A, Dayal R, Aggarwal A. Levels of serum matrix metalloproteinase-3 correlate with disease activity in the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(11):2482-7.
  18. Winsz-Szczotka K, Kuźnik-Trocha K, Komosińska-Vassev K, Jura-Póltorak A, Olczyk K. Laboratory Indicators of Aggrecan Turnover in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Dis Markers*. 2016;2016:7157169.
  19. Wojdas M, Dąbkowska K, Winsz-Szczotka K. Alterations of Extracellular Matrix Components in the Course of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Metabolites*. 2021;11(3).
  20. Eberhard BA, Laxer RM, Andersson U, Silverman ED. Local synthesis of both macrophage and T cell cytokines by synovial fluid cells from children with juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 1994;96(2):260-6.
  21. Macaubas C, Nguyen K, Milojevic D, Park JL, Mellins ED. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. *Nature reviews Rheumatology*. 2009;5(11):616-26.
  22. Hahn YS, Kim JG. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Korean J Pediatr*. 2010;53(11):921-30.
  23. Giancane G, Alongi A, Ravelli A. Update on the pathogenesis and treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(5):523-9.

24. Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(7):416-26.
25. Sikora KA, Grom AA. Update on the pathogenesis and treatment of systemic idiopathic arthritis. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(6):640-6.
26. Crayne CB, Beukelman T. Juvenile Idiopathic Arthritis: Oligoarthritis and Polyarthritis. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(4):657-74.
27. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(6):703-16.
28. Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Immunol*. 2019;211:108322.
29. Oberle EJ, Harris JG, Verbsky JW. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis - epidemiology and management approaches. *Clin Epidemiol*. 2014;6:379-93.
30. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K, Group GUiCS. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(6):1015-9.
31. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Rose JB, Laxer RM, Schneider R, et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(2):647-57.
32. Demirkaya E, Ozen S, Bilginer Y, Ayaz NA, Makay BB, Unsal E, et al. The distribution of juvenile idiopathic arthritis in the eastern Mediterranean: results from the registry of the Turkish Paediatric Rheumatology Association. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1):111-6.
33. Solau-Gervais E, Robin C, Gambert C, Troller S, Danner S, Gombert B, et al. Prevalence and distribution of juvenile idiopathic arthritis in a region of Western France. *Joint Bone Spine*. 2010;77(1):47-9.
34. Weiss PF, Klink AJ, Behrens EM, Sherry DD, Finkel TH, Feudtner C, et al. Enthesitis in an inception cohort of enthesitis-related arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(9):1307-12.
35. Rosenthal A, Janow G. Enthesitis-Related Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Rev*. 2019;40(5):256-8.
36. Flatø B, Lien G, Smerdel-Ramoya A, Vinje O. Juvenile psoriatic arthritis: longterm outcome and differentiation from other subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36(3):642-50.
37. Truckenbrodt H, Häfner R. [Psoriatic arthritis in childhood. A comparison with subgroups of chronic juvenile arthritis]. *Z Rheumatol*. 1990;49(2):88-94.
38. Zisman D, Gladman DD, Stoll ML, Strand V, Lavi I, Hsu JJ, et al. The Juvenile Psoriatic Arthritis Cohort in the CARRA Registry: Clinical Characteristics, Classification, and Outcomes. *J Rheumatol*. 2017;44(3):342-51.
39. Morris A, Rogers M, Fischer G, Williams K. Childhood psoriasis: a clinical review of 1262 cases. *Pediatr Dermatol*. 2001;18(3):188-98.
40. Samad A, Stoll ML, Lavi I, Hsu JJ, Strand V, Robinson TN, et al. Adiposity in Juvenile Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2018;45(3):411-8.
41. Behrens EM, Beukelman T, Gallo L, Spangler J, Rosenkranz M, Arkachaisri T, et al. Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR). *J Rheumatol*. 2008;35(2):343-8.
42. Lee JJY, Schneider R. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(4):691-709.

43. Gorelik M, Fall N, Altaye M, Barnes MG, Thompson SD, Grom AA, et al. Follistatin-like protein 1 and the ferritin/erythrocyte sedimentation rate ratio are potential biomarkers for dysregulated gene expression and macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(7):1191-9.
44. CH. W. *The Musculoskeletal Examination. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd ed. Boston: Butterworths: Walker HK, Hall WD, Hurst JW; 1990.
45. Okamoto N, Yokota S, Takei S, Okura Y, Kubota T, Shimizu M, et al. Clinical practice guidance for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 2018. *Mod Rheumatol*. 2019;29(1):41-59.
46. Prince FH, Otten MH, van Suijlekom-Smit LW. Diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis. *BMJ*. 2010;341:c6434.
47. Dimitriou C, Boitsios G, Badot V, Lê PQ, Goffin L, Simoni P. Imaging of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Radiol Clin North Am*. 2017;55(5):1071-83.
48. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(8):810-20.
49. Bulatović Calasan M, de Vries LD, Vastert SJ, Heijstek MW, Wulffraat NM. Interpretation of the Juvenile Arthritis Disease Activity Score: responsiveness, clinically important differences and levels of disease activity in prospective cohorts of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(2):307-12.
50. Blazina Š, Markelj G, Avramović MZ, Toplak N, Avčin T. Management of Juvenile Idiopathic Arthritis: A Clinical Guide. *Paediatr Drugs*. 2016;18(6):397-412.
51. Tynjälä P, Vähäsalo P, Tarkiainen M, Kröger L, Aalto K, Malin M, et al. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1605-12.
52. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil KM, Zeff AS, et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):2012-21.
53. Wallace CA, Ringold S, Bohnsack J, Spalding SJ, Brunner HI, Milojevic D, et al. Extension study of participants from the trial of early aggressive therapy in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(12):2459-65.
54. Ruperto N, Nikishina I, Pachanov ED, Shachbazian Y, Prieur AM, Mouy R, et al. A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results. *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):563-72.
55. Padeh S, Passwell JH. Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41(7):1210-4.
56. Lanni S, Bertamino M, Consolaro A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Galasso R, et al. Outcome and predicting factors of single and multiple intra-articular corticosteroid injections in children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(9):1627-34.
57. Beukelman T, Ringold S, Davis TE, DeWitt EM, Pelajo CF, Weiss PF, et al. Disease-modifying antirheumatic drug use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional analysis of the CARRA Registry. *J Rheumatol*. 2012;39(9):1867-74.
58. Ravelli A, Davì S, Bracciolini G, Pistorio A, Consolaro A, van Dijkhuizen EHP, et al. Intra-articular corticosteroids versus intra-articular corticosteroids plus methotrexate in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a multicentre, prospective, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2017;389(10072):909-16.
59. Klotsche J, Minden K, Niewerth M, Horneff G. Time spent in inactive disease before MTX withdrawal is relevant with regard to the flare risk in patients with JIA. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(7):996-1002.

60. Ferrara G, Mastrangelo G, Barone P, La Torre F, Martino S, Pappagallo G, et al. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16(1):46.
61. Klein A, Kaul I, Foeldvari I, Ganser G, Urban A, Horneff G. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(9):1349-56.
62. Ramanan AV, Whitworth P, Baildam EM. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child*. 2003;88(3):197-200.
63. Akmatov MK, Stumme M, Pessler F. Real-life practice of methotrexate toxicity monitoring in juvenile idiopathic arthritis in Germany, Switzerland and Austria: results of a cross-sectional assessment conducted in 2012. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(3):548-53.
64. Barral Mena E, García Cárdbaba LM, Canet Tarrés A, Enríquez Merayo E, Cruz Utrilla A, de Inocencio Arocena J. [Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. Adverse effects and associated factors]. *An Pediatr (Barc)*. 2019.
65. Kearsley-Fleet L, Vicente González L, Steinke D, Davies R, De Cock D, Baildam E, et al. Methotrexate persistence and adverse drug reactions in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019.
66. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1100-4.
67. Falvey S, Shipman L, Ilowite N, Beukelman T. Methotrexate-induced nausea in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):52.
68. Hügler B. [MTX intolerance in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis]. *Z Rheumatol*. 2019;78(7):620-6.
69. van Dijkhuizen EH, Pouw JN, Scheuern A, Hügler B, Hardt S, Ganser G, et al. Methotrexate intolerance in oral and subcutaneous administration in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional, observational study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(1):148-54.
70. Viswanathan V, Murray KJ. Management of Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Indian J Pediatr*. 2016;83(1):63-70.
71. Su Y, Yang YH, Chiang BL. Treatment response to etanercept in methotrexate refractory juvenile idiopathic arthritis: an analysis of predictors and long-term outcomes. *Clin Rheumatol*. 2017;36(9):1997-2004.
72. Martin-Mola E, Balsa A. Infectious complications of biologic agents. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35(1):183-99.
73. Higgins GC. Complications of Treatments for Pediatric Rheumatic Diseases. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(4):827-54.
74. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. *Clin Rheumatol*. 2008;27(1):67-76.
75. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja, A biológiai terápiák gyulladásszerű reumatológiai betegségekben történő alkalmazása.
76. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:52.
77. Arentz-Hansen H, Palm Ø, Natvig Norderhaug I, Klemp Gjertsen M, Nordvåg BY. Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitors for Rheumatic Diseases (Part 2): A Systematic Review of Data From Registries and Safety Databases. 2007.



78. Burgos-Vargas R, Tse SM, Horneff G, Pangan AL, Kalabic J, Goss S, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study of Adalimumab in Pediatric Patients With Enthesitis-Related Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(11):1503-12.
79. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Trauzeddel R, Kümmerle-Deschner JB, Tenbrock K, et al. Efficacy and safety of etanercept in patients with the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(8):2240-9.
80. Klein A. [Biologics in the treatment of juvenile idiopathic arthritis : A comparison of mono- and combination therapy with synthetic DMARDs]. *Z Rheumatol*. 2019;78(7):599-609.
81. Lahdenne P, Vahasalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(3):245-7.
82. Windschall D, Müller T, Becker I, Horneff G. Safety and efficacy of etanercept in children with the JIA categories extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis and psoriasis arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(1):61-9.
83. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, Wallace CA, Rabinovich CE, Reiff A, et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(9):2794-804.
84. Alexeeva E, Dvoryakovskaya T, Denisova R, Sleptsova T, Isaeva K, Chomahidze A, et al. Dynamics of concomitant therapy in children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept and methotrexate. *Pediatr Neonatol*. 2019;60(5):549-55.
85. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, Girschick HJ, Michels H, Moebius D, et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):519-25.
86. Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, Horneff G, Burgos-Vargas R, Nikishina I, et al. Two-year Efficacy and Safety of Etanercept in Pediatric Patients with Extended Oligoarthritis, Enthesitis-related Arthritis, or Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2016;43(4):816-24.
87. Fleischmann R, Iqbal I, Nandeshwar P, Quiceno A. Safety and efficacy of disease-modifying anti-rheumatic agents: focus on the benefits and risks of etanercept. *Drug Saf*. 2002;25(3):173-97.
88. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342(11):763-9.
89. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA, Chon Y, Lin SL, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1496-504.
90. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Girschick HJ, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(12):1638-44.
91. Gueudry J, Touhami S, Quartier P, Bodaghi B. Therapeutic advances in juvenile idiopathic arthritis - associated uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019;30(3):179-86.
92. Bou R, Adán A, Borrás F, Bravo B, Calvo I, De Inocencio J, et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Int*. 2015;35(5):777-85.
93. Brunner HI, Nanda K, Toth M, Foeldvari I, Bohnsack J, Milojevic D, et al. Safety and Effectiveness of Adalimumab in Patients With Polyarticular Course of Juvenile Idiopathic Arthritis: STRIVE Registry 7-Year Interim Results. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019.

94. Klein A, Becker I, Minden K, Foeldvari I, Haas JP, Horneff G. Adalimumab versus adalimumab and methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: long-term data from the German BIKER registry. *Scand J Rheumatol.* 2019;48(2):95-104.
95. Ramanan AV, Dick AD, Benton D, Compeyrot-Lacassagne S, Dawoud D, Hardwick B, et al. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness, safety and cost-effectiveness of adalimumab in combination with methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis (SYCAMORE Trial). *Trials.* 2014;15:14.
96. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S, et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(17):1637-46.
97. Doeleman MJH, van Maarseveen EM, Swart JF. Immunogenicity of biologic agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(10):1839-49.
98. Becker I, Horneff G. Risk of Serious Infection in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Associated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Disease Activity in the German Biologics in Pediatric Rheumatology Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(4):552-60.
99. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002;46(9):2287-93.
100. Hurd A, Beukelman T. Infectious complications in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(5):327.
101. Walters HM, Pan N, Lehman TJ, Adams A, Huang WT, Sitaras L, et al. A prospective study comparing infection risk and disease activity in children with juvenile idiopathic arthritis treated with and without tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *Clin Rheumatol.* 2015;34(3):457-64.
102. Beukelman T, Xie F, Chen L, Baddley JW, Delzell E, Grijalva CG, et al. Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2773-80.
103. Beukelman T, Xie F, Baddley JW, Chen L, Mannion ML, Saag KG, et al. The risk of hospitalized infection following initiation of biologic agents versus methotrexate in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):210.
104. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1110-7.
105. Imagawa T, Yokota S, Mori M, Miyamae T, Takei S, Imanaka H, et al. Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol.* 2012;22(1):109-15.
106. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med.* 2005;201(9):1479-86.
107. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, Zeff A, Rabinovich CE, van Rossum MA, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum.* 2011;63(2):545-55.
108. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis.* 2011;70(5):747-54.

109. Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, Holzinger D, Kuis W, Prakken BJ, et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naive patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(4):1034-43.
110. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2396-406.
111. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat NM, Horneff G, et al. Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(12):1710-9.
112. Ruperto N, Brunner HI, Synoverska O, Ting TV, Mendoza CA, Spindler A, et al. Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. *Lancet.* 2021;398(10315):1984-96.
113. Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 2011. [Available from: <http://handbook-5-1.cochrane.org>.
114. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4:1.
115. Minden K. Adult outcomes of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res.* 2009;72 Suppl 1:20-5.
116. Sevcic, Krisztina. A Juvenilis idiopathias arthritis gyógyszeres terápiája. *Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle.* 2022;XXVII. Évfolyam.
117. Rumsey DG, Guzman J, Rosenberg AM, Huber AM, Scuccimarri R, Shiff NJ, et al. Characteristics and Course of Enthesitis in a Juvenile Idiopathic Arthritis Inception Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(2):303-8.
118. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(9):2294-300.
119. Mehta B, Pedro S, Ozen G, Kalil A, Wolfe F, Mikuls T, et al. Serious infection risk in rheumatoid arthritis compared with non-inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases: a US national cohort study. *RMD Open.* 2019;5(1):e000935.
120. Thomas K, Lazarini A, Kaltsonoudis E, Voulgari PV, Drosos AA, Repa A, et al. Incidence, risk factors and validation of the RABBIT score for serious infections in a cohort of 1557 patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(5):2223-30.
121. Ozen G, Pedro S, England BR, Mehta B, Wolfe F, Michaud K. Risk of Serious Infection in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Biologic Versus Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *ACR Open Rheumatol.* 2019;1(7):424-32.
122. Emery P, Gallo G, Boyd H, Morgan CL, Currie CJ, Poole CD, et al. Association between disease activity and risk of serious infections in subjects with rheumatoid arthritis treated with etanercept or disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(5):653-60.
123. Horneff G. Safety of biologic therapies for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(7):1111-26.
124. Lovell DJ, Zaoutis TE, Sullivan K. Immunosuppressants, infection, and inflammation. *Clin Immunol.* 2004;113(2):137-9.
125. Davies R, Southwood TR, Kearsley-Fleet L, Lunt M, Hyrich KL, Study BSfPaAREC. Medically Significant Infections Are Increased in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Etanercept: Results From the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(9):2487-94.

126. Davies HD, DISEASES COI. Infectious Complications With the Use of Biologic Response Modifiers in Infants and Children. *Pediatrics*. 2016;138(2).
127. Grijalva CG, Chen L, Delzell E, Baddley JW, Beukelman T, Winthrop KL, et al. Initiation of tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. *JAMA*. 2011;306(21):2331-9.
128. Glaesener S, Quách TD, Onken N, Weller-Heinemann F, Dressler F, Huppertz HI, et al. Distinct effects of methotrexate and etanercept on the B cell compartment in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2590-600.
129. Marasco E, Aquilani A, Cascioli S, Moneta GM, Caiello I, Farroni C, et al. Switched Memory B Cells Are Increased in Oligoarticular and Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis and Their Change Over Time Is Related to Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(4):606-15.
130. Lim FJ, de Klerk N, Blyth CC, Fathima P, Moore HC. Systematic review and meta-analysis of respiratory viral coinfections in children. *Respirology*. 2016;21(4):648-55.
131. Merino R, de Inocencio J, Garcia-Consuegra J. Evaluation of revised International League of Associations for Rheumatology classification criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children (Edmonton 2001). *J Rheumatol*. 2005;32(3):559-61.
132. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):465-82.
133. Sterba Y, Ilowite N. Biologics in Pediatric Rheumatology: Quo Vadis? *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(7):45.
134. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):3096-106.
135. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(3):387-93.
136. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(7):1157-60.
137. Yun H, Xie F, Delzell E, Levitan EB, Chen L, Lewis JD, et al. Comparative Risk of Hospitalized Infection Associated With Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis Patients Enrolled in Medicare. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):56-66.
138. Swart JF, de Roock S, Wulffraat NM. What are the immunological consequences of long-term use of biological therapies for juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Res Ther*. 2013;15(3):213.
139. Toussi SS, Pan N, Walters HM, Walsh TJ. Infections in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and inflammatory bowel disease treated with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2013;57(9):1318-30.
140. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
141. Hartling L, Hamm M, Milne A ea. Validity and Inter-Rater Reliability Testing of Quality Assessment Instruments [Internet]. Appendix E, Decision Rules for Application of the Newcastle-Ottawa Scale.: Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2012 Mar.
142. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.

143. Klotsche J, Niewerth M, Haas JP, Huppertz HI, Zink A, Horneff G, et al. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):855-61.
144. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V, et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):21-9.
145. Hissink Muller PC, Brinkman DM, Schonenberg D, Koopman-Keemink Y, Brederije IC, Bekkering WP, et al. A comparison of three treatment strategies in recent onset non-systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: initial 3-months results of the BeSt for Kids-study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017;15(1):11.
146. Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S, et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;53(1):18-23.
147. Calzada-Hernández J, Anton-López J, Bou-Torrent R, Iglesias-Jiménez E, Ricart-Campos S, Martín de Carpi J, et al. Tuberculosis in pediatric patients treated with anti-TNF $\alpha$  drugs: a cohort study. *Pediatric Rheumatology Online Journal.* 2015;13:54.
148. Mayerl C, Prelog M. Immunosenescence and juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2012;11(5):297-300.
149. Nazzari E, Torretta S, Pignataro L, Marchisio P, Esposito S. Role of biofilm in children with recurrent upper respiratory tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(3):421-9.
150. Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med.* 2003;163(4):487-94.
151. Askling J, Forged CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(10):1339-44.
152. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;345(15):1098-104.
153. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, Group B. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2122-7.
154. Davies HD. Infectious Complications With the Use of Biologic Response Modifiers in Infants and Children. *Pediatrics.* 2016;138(2).
155. Vergidis P, Avery RK, Wheat LJ, Dotson JL, Assi MA, Antoun SA, et al. Histoplasmosis complicating tumor necrosis factor- $\alpha$  blocker therapy: a retrospective analysis of 98 cases. *Clin Infect Dis.* 2015;61(3):409-17.
156. Hage CA, Bowyer S, Tarvin SE, Helper D, Kleiman MB, Wheat LJ. Recognition, diagnosis, and treatment of histoplasmosis complicating tumor necrosis factor blocker therapy. *Clin Infect Dis.* 2010;50(1):85-92.
157. Wheat LJ. Histoplasmosis: a review for clinicians from non-endemic areas. *Mycoses.* 2006;49(4):274-82.
158. Ruperto N, Martini A. Current medical treatments for juvenile idiopathic arthritis. *Front Pharmacol.* 2011;2:60.
159. Giannini EH, Cassidy JT. Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. Do the benefits outweigh the risks? *Drug Saf.* 1993;9(5):325-39.

160. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):124-31.
161. Rubbert-Roth A. Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51 Suppl 5:v38-47.
162. McLean-Tooke A, Aldridge C, Waugh S, Spickett GP, Kay L. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk: what is the evidence? *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(8):867-71.
163. Kanik KS, Cash JM. Does methotrexate increase the risk of infection or malignancy? *Rheum Dis Clin North Am*. 1997;23(4):955-67.
164. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E, Alliance CAaRR, Organization PRIT, Group PRCS. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(11):2290-4.
165. Nagy A, Mátrai P, Hegyi P, Alizadeh H, Bajor J, Czopf L, et al. The effects of TNF-alpha inhibitor therapy on the incidence of infection in JIA children: a meta-analysis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17(1):4.
166. Zahran AM, Abdallah AM, Saad K, Osman NS, Youssef MAM, Abdel-Raheem YF, et al. Peripheral Blood B and T Cell Profiles in Children with Active Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2019;67(6):427-32.
167. Prelog M, Schwarzenbrunner N, Tengg E, Sailer-Höck M, Kern H, Zimmerhackl LB, et al. Quantitative alterations of CD8+ T cells in juvenile idiopathic arthritis patients in remission. *Clin Rheumatol*. 2009;28(4):385-9.
168. Bulatović Čalasan M, Vastert SJ, Scholman RC, Verweij F, Klein M, Wulffraat NM, et al. Methotrexate treatment affects effector but not regulatory T cells in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(9):1724-34.
169. Corcione A, Ferlito F, Gattorno M, Gregorio A, Pistorio A, Gastaldi R, et al. Phenotypic and functional characterization of switch memory B cells from patients with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):R150.
170. Wiegering V, Girschick HJ, Morbach H. B-cell pathology in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis*. 2010;2010:759868.
171. Moura RA, Weinmann P, Pereira PA, Caetano-Lopes J, Canhão H, Sousa E, et al. Alterations on peripheral blood B-cell subpopulations in very early arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(6):1082-92.
172. Wang J, Shan Y, Jiang Z, Feng J, Li C, Ma L, et al. High frequencies of activated B cells and T follicular helper cells are correlated with disease activity in patients with new-onset rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2013;174(2):212-20.

	<b>JIA patients treated with MTX (n=15)</b>	<b>JIA patients treated with MTX/ADA (n=26)</b>	<b>Healthy controls (n=22)</b>
<b>Age, mean +/- SD (years)</b>	7.12+/-4.81	7.47+/-4.37	12.40+/-4.02
<b>Males, no. (%)</b>	5 (33.3)	12 (46.15)	13 (59.09)
<b>Median duration of JIA, years (range)</b>	2.00 (0.25-13.83)	3.80 (0.91-11)	n.a.
<b>Median duration of the start of therapy, years (range)</b>	2.00 (0.25-13.83)	1.88 (0.25- 7.58)	n.a.
<b>Systemic steroid, no. (%)</b>	7 (46.6)	15 (57.69)	n.a.
<b>JIA subtype</b>			
- oligo JIA, no. (%)	12 (80)	13 (50)	n.a.
- poly JIA, no. (%)	3 (20)	13 (50)	

**Table 1. Baseline characteristics of the study population**

	<b>JIA patients treated with MTX</b>	<b>JIA patients treated with MTX/ADA</b>	<b>Healthy controls</b>	<b>Significance (p value)</b>
<b>ESR (mm/hour)</b>	12.00 ±7.82	10.85 ±6.63	8.68 ±5.88	0.295 0.509 0.851
<b>CRP (mg/l)</b>	0.85 ±1.67	1.03 ±2.13	1.09 ±1.68	0.923 0.992 0.957
<b>Leukocyte (G/l)</b>	6.92 ±2.38	7.22 ±1.47	6.77 ±1.35	0.959 0.630 0.846
<b>ANC (G/l)</b>	3.94 ±1.57	3.71 ±1.03	3.69 ±1.14	0.803 0.999 0.814
<b>Monocyte (%)</b>	0.33 ±0.18	0.38 ±0.12	0.33 ±0.84	0.988 0.429 0.392
<b>Thrombocyte (G/l)</b>	304.06 ±62.47	295.04±58.78	302.05 ±89.23	0.996 0.939 0.917

**Table 2A. Basic laboratory findings.** Data are means ± standard deviation. P1=MTX and control, p2=MTX/ADA and control, p3=MTX and MTX/ADA



	<b>JIA patients treated with MTX</b>	<b>JIA patients treated with MTX/ADA</b>	<b>Healthy controls</b>	<b>Significance (<i>p</i> value)</b>
<b>Immunoglobulin G (g/l)</b>	11.33 ±2.68	11.42 ±2.14	11.13 ±1.91	0.962 0.896 0.991
<b>Immunoglobulin A (g/l)</b>	1.77 ±0.98	1.65 ±1.01	1.49 ±0.83	0.659 0.840 0.916
<b>Immunoglobulin M (g/l)</b>	1.24 ±0.73	1.38 ±0.58	1.14 ±0.73	0.903 0.454 0.802
<b>C3 (g/l)</b>	1.24 ±0.22	1.22 ±0.13	1.30 ±0.22	0.492 0.242 0.951
<b>C4 (g/l)</b>	0.23 ±0.08	0.22 ±0.06	0.23 ±0.08	0.995 0.930 0.969
<b>CH50 (U/ml)</b>	51.30 ±24.85	50.44 ±17.15	66.28 ±30.52	0.189 0.091 0.994

**Table 2B. Basic laboratory findings.** Data are means ± standard deviation. P1=MTX and control, p2=MTX/ADA and control, p3=MTX and MTX/ADA

	<b>JIA patients treated with MTX (n=15)</b>	<b>JIA patients treated with MTX/ADA (n=26)</b>	<b>Healthy controls (n=22)</b>	<b>Significance (p value)</b>
<b>Total lymphocytes (G/l)</b>	2.23 ±0.59	2.72 ±0.78	2.30 ±0.47	0.933 0.077 0.057
<b>CD3 (%)</b>	75.36 ±5.74	75.90 ±7.23	70.57 ±6.15	0.081 <b>0.018</b> 0.966
<b>CD3/CD4 (%)</b>	42.18 ±6.18	42.54 ±9.36	39.61 ±7.31	0.606 0.421 0.989
<b>CD3/CD8 (%)</b>	27.95 ±6.63	27.69 ±6.42	25.38 ±5.77	0.442 0.415 0.991
<b>CD19 (%)</b>	8.83 ±3.17	10.66 ±3.67	11.38 ±3.42	0.082 0.754 0.246
<b>Preswitched (naïve) B (%)</b>	78.48 ±7.73	79.90 ±7.49	78.99 ±8.20	0.979 0.918 0.841
<b>Switched B (%)</b>	11.04 ±6.03	11.54 ±7.09	12.26 ±5.10	0.833 0.918 0.967
<b>CD4/25<sup>hi</sup> (%)</b>	2.03 ±1.55	2.00 ±1.18	2.66 ±1.81	0.486
<b>CD3/45RA (%)</b>	43.21 ±11.72	43.31 ±11.35	39.01 ±10.79	0.509 0.390 1.000
<b>CD3/45RO (%)</b>	32.27 ±9.08	32.95 ±10.16	31.85 ±8.75	0.990 0.914 0.973
<b>CD56 (%)</b>	12.01 ±6.13	10.73 ±6.10	14.96 ±6.33	0.187 <b>0.014</b> 0.408

**Table 3A. Flow-cytometry.**

Distribution of lymphocytes. Data are means ± standard deviation. P1=MTX and control, p2=MTX/ADA and control, p3=MTX and MTX/ADA. \*=non-normal distribution

	<b>JIA patients treated with MTX (n=15)</b>	<b>JIA patients treated with MTX/ADA (n=26)</b>	<b>Healthy controls (n=22)</b>	<b>Significance (p value)</b>
<b>Total lymphocytes (/ul)</b>	2231.33 ±599.72	2724.61 ±784.63	2308.63 ±476.85	0.933 0.077 0.057
<b>CD3 (/ul)</b>	1697.46 ±548.63	2067.07 ±642.04	1628.36 ±353.42	0.921 <b>0.017</b> 0.092
<b>CD3/CD4 (/ul)</b>	958.66 ±379.10	1108.80 ±240.30	915.09 ±251.85	0.890 0.054 0.0237
<b>CD3/CD8 (/ul)</b>	628.33 ±229.17	788.03 ±400.47	585.36 ±180.47	0.905 0.060 0.238
<b>CD19 (/ul)</b>	199.60 ±94.95	291.30 ±126.69	266.31 ±110.11	0.197 0.731 <b>0.042</b>
<b>CD56 (/ul)</b>	296.89 ±187.15	254.70 ±131.25	341.50 ±152.48	0.175 <b>0.039</b> 0.492

**Table 3B. Flow-cytometry.** Absolute number of lymphocytes. Data are means ± standard deviation. P1=MTX and control, p2=MTX/ADA and control, p3=MTX and MTX/ADA