

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

Doktori (PhD) értekezés



dr. Nagy Arnold ⁽¹⁾

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola

Az immunológia alapjai program

Témavezető: Prof. Dr. Berki Tímea ⁽²⁾

Társtémavezető: Dr. Mosdósi Bernadett ⁽¹⁾

1) PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika

2) PTE KK Immunológiai és Biotechnológiai Intézet

Pécs 2022

Rövidítések jegyzéke

ACR Pedi – American College of Rheumatology, Pediatric

ANA – antinukleáris antitest

AP – artritisz pszoriatica

csDMARD – conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs

ERA – entezitisz-asszociált artritisz, enthesitis-related arthritis

Ig – immunglobulin

ILAR – International League of Associations for Rheumatology

JIA – juvenilis idiopathiás artritisz

MRI – mágneses rezonancia képalkotó diagnosztika

MTX – metotrexát

OA – oligoartikuláris juvenilis idiopathiás artritisz

PA – poliartikuláris juvenilis idiopathiás artritisz

PRINTO – Pediatric Rheumatology International Trials Organization

SOJIA – szisztémás kezdetű JIA, systemic onset JIA

SSZ – szulfazalazin

RA – reumatoid artritisz

RF – reumatoid faktor

TNF- α – tumor nekrosis faktor-alfa

Irodalmi áttekintés

A juvenilis idiopathiás artritisz (JIA) a leggyakoribb krónikus immunológiai megbetegedés gyermekkorban. A JIA nem egyetlen önálló entitást jelent, hanem hét, különböző, immunmediált kórkép összefoglaló neve. 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. Etiológiája, patofiziológiája teljes mértékben a mai napig sem ismert. Genetikai faktorok mellett környezeti és immunológiai rizikótényezők szerepe is említendő a betegség kialakulásában. A különböző JIA-altípusok eltérő patogenezissel és betegség lefolyással rendelkeznek. A leggyakoribb forma az oligoartikuláris JIA, mely legtöbbször egy nagy ízületet érint, de a betegség kezdetén négynél mindenképp kevesebbet. Extenzív esetről beszélünk, ha félév alatt több, mint négy ízületi régióra történik progresszió. Poliartikuláris forma esetén, a betegség első hat hónapjában már négynél több gyulladt ízület észlelhető a fizikális vizsgálattal. Ennek két típusa ismert, a szeropozitív (reumatoid faktor (RF) pozitív) és a szeronegatív típus, melyek külön JIA-entitásnak számítanak. Az artritisz pszoriatika típusos bőr-, körömtünetekkel és változatos kiterjedésű ízületi gyulladással jár. Ezen tárgyalt kórformákban lány dominancia figyelhető meg. Az entezitisz-asszociált artritisz az egyetlen fiú-domináns forma. Az ínszalagok, csontos tapadások gyulladása és/vagy axiális ízületi érintettség jellemzi. A szisztémás kezdetű JIA (SOJIA) az előzőekben tárgyalt formáktól eltérően az autoinflammatorikus betegségekhez sorolt kórkép. A két nemet egyforma arányban érinti. Ezen altípust az artikuláris érintettség mellett a steril szerozitisz, a legalább három egymást követő napon megjelenő, minimum két hete tartó lázas állapot és további szisztémás tünetek megjelenése határozza meg. A sokszervi gyulladás felvetheti infekció, malignitás lehetőségét, melyek kizárása és kezelése az elsődleges. A SOJIA terápiája természetesen eltér

az előzőekben tárgyalt altípusokétól. További kórforma a nem differenciált artritisz, melybe az előző kategóriákba nem sorolható esetek tartoznak.

A klinikai gyakorlatban is használatos terminológiát az International League of Associations for Rheumatology (ILAR) szervezet vezette be. Diagnózisa az ízületi gyulladás mellett az extra-artikuláris érintettségeken alapszik, melyek a láz, bőrtünetek, szemészeti eltérések, súlycsökkenés, máj-, lép megnagyobbodás, laboratóriumi eltérések. 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. Ekkor új definíciót alkottak, mely szerint a JIA 18 éves kor előtt kezdődő ismeretlen eredetű gyulladásos 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), reuma faktor (RF) pozitív JIA, korai-kezdetű antinukleáris antitest (ANA) pozitív JIA és az enthezitisz-asszociált JIA. Fontos célkitűzés volt az egyes altípusok pontosabb 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.

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 képképzőalkotók alkalmasak folyadék, szinoviális folyamatok, vagy destrukció kimutatására. Ízületi érintettség esetén elsősorban a térfoglaló folyamatok, mint a csonttumorok, 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. Az időben felismert és jól diagnosztizált ízületi gyulladás korai kezelése kiemelt fontosságú, ezért elengedhetetlen a rendszeres szakorvosi kontroll vizsgálat. A terápia célja a remisszió tartós elérése. 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 kezelésre strukturált algoritmusok állnak rendelkezésünkre. A gyulladás kontrollálása, az ízületi destrukció megelőzése korai, agresszív kezelést igényel. A remissziós fázis során a gyógyszerek meghatározott sorrendben történő leépítése szükséges a toxikus mellékhatások megelőzése céljából (step down terápia). Kezelés nélkül az ízületi fájdalom, a gyulladás és a destrukció tartós életminőség-romláshoz vezet. A betegség kezdetén nem-szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) kezelést alkalmazunk, a legtöbb esetben már első lépésként kiegészítve ún. konvencionális szintetikus betegség-módosító gyógyszerekkel (csDMARD). JIA terápiájára leginkább a metotrexát (MTX) illetve a szulfazalazin (SSL) szerek terjedtek el. Ezen szerek hatásosságával, mellékhatás profiljával számos tanulmány foglalkozott. Gyakran alkalmazzuk intra-artikuláris szteroid együttes adásával. Az esetek kb. 30%-ban a csDMARD szerek nem elég hatékonyak. Amennyiben a folyamat tovább progrediál vagy nem sikerül remissziót elérni, biológiai terápia kerül bevezetésre. A betegség pathomechanizmusában kulcsszerepet játszó molekulák egyre pontosabb megismerése célzott terápiát tesz lehetővé. Az inflammációs kaskád blokkolása jó betegség-kontrollt, a panaszok megszűnését eredményezi. A rekombináns DNS technológiával előállított makromolekuláris biológikumok a gyulladásos aktivitás csökkenését, a szinovitisz okozta csontpusztulás, erózió javulását okozzák. Tumor nekrosis faktor alfa (TNF- α) gátlással

hosszútávú, tartós remisszió érhető el. Az anti-TNF- α gyógyszerek közül az infliximab, adalimumab (ADA), certolizumab pegol, golimumab, és az etanercept (ETA, TNFR-IgG1 Fc fúziós fehérje) szerek állnak rendelkezésre valamely JIA altípus kezelésére. Hazánkban 2006 óta JIA terápiára ETA, ADA, tocilizumab (anti-IL-6 monoklonális antitest) és az abatacept (CTLA-4-IgG1 Fc fúziós fehérje) rendelkezik gyermekgyógyászati törzskönyvi indikációval. Ezen új terápiás lehetőségek hatásossága szintén jól ismert. Ugyanakkor az immunszuppresszív hatásukra fontos odafigyelni. Utóbbi kérdéskör képezi kutatásunk egyik pillérét.

A kutatómunka fő kérdései

- I. A PTE KK Gyermekgyógyászati Klinikán JIA miatt TNF- α 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 szérumban 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- α gátló kezelésben részesülő JIA-s gyermekek körében. Átfogó tanulmányunk során szisztematikusan magas minőségű cikkeket hasonlítottunk össze, amelyek a JIA és az infekciók kapcsolatára fókuszáltak.

Módszerek

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.

Prospektív, egy-centrumos klinikai vizsgálatunk során saját JIA-s betegeinkből szelektáltunk meghatározott beválogatási kritériumok alapján. Először elkészítettük a három vizsgálati csoport: biológiai és MTX kezelt, MTX monoterápiában részesülők és az egészséges kontroll csoport leíró statisztikai elemzését. A folytonos változókat medián és IQR (interkvartilis távolság) tartományban vagy átlag \pm szórásban fejeztük ki. Az elemzések elsődleges célja és eredménye az immunsejtek és a laboratóriumi paraméterek mennyiségi összehasonlítása volt a három különböző betegcsoport esetében. A releváns rutin laboratóriumi paraméterek követése mellett a betegek perifériás vérmintáiban a különböző kezelések egy adott időpontjában vizsgáltuk a T-és B-limfociták összetételének és abszolút számának alakulását, aktivációját, naiv és memória sejtek arányát áramlási citometriás módszerrel. A minta heterogenitását csökkentendő csak extenzív-oligoartikuláris ill. poliartikuláris JIA-s betegeket vontunk be a vizsgálatba.

A meta-analízisünk célja a TNF- α gátlóval kezelt JIA-s gyermekek fertőzés-gyakoriságának vizsgálata volt. Az elemzésbe olyan publikációkat vontunk be, amelyek a TNF- α gátló kezelésben 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- α gátlóval kezelt és kontroll csoportok között. Az esélyhányados (OR)

kiszámításához a TNF- α -gátló csoportban és a kontroll csoportban megfigyelt fertőzésben szenvedő betegek gyakorisági értékeit használtuk. Az OR megmutatja a fertőzések kockázatát az egyes csoportokban, „>1” értéke jelentette a megnövekedett esélyt a fertőzésre a TNF- α gátló kezelésben részesülő betegek körében.

Vizsgálatok és eredmények

Retrospektív vizsgálatunkat 2010-2019 között a Klinikánk immunológiai szakrendelésén megjelent beteg gyermekek körében végeztük, akik kezelésük során TNF- α blokkoló terápiában részesültek. Statisztikai elemzésre összesen 73 beteg adatai kerültek, meghatározott szempontok alapján. A TNF- α 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. A nemek megoszlását tekintve az összes altípust egybevetve a gyermekek közül 29 (39.7%) fiú és 44 (60.3%) lány volt. 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. 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. 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. Cervikális gerinc négy (5.5%), míg temporo-mandibuláris ízület gyulladása két (2.7%) esetben

jelentkezett. Szimmetrikus eloszlást 21 betegnél (28.8%), aszimmetrikus érintettséget 52-nél (71.2%) diagnosztizáltunk. 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 betegünkönél 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 oligoartikuláris és poliartikuláris csoportban egyaránt hét (30.4% ill. 23.3%), míg entezitisz asszociált artritiszben két (12.5%) betegnél lehetett kimutatni. Laboratóriumi vizsgálati eredmények során emelkedett gyulladásos aktivitást láttunk. A vörösvértest süllyedés 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 c-reaktív protein 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 antineutrális antitest (ANA) pozitivitást összesen 25 gyermeknél (34.2 %) észleltünk. A polartikuláris altípusban jelent meg leggyakrabban (n=15, 20.54 %), az uveitisz eseteinek közel felében (n=7, 9.6 %) láttunk emelkedett titert. Magasabb RF szintet 21 gyermeknél (28.8 %) tapasztaltunk. 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- α 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 relapsus 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 gyógyszercseré, 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 extendáló 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 esetén 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.

Prospektív vizsgálatunkban a 41 betegből 26 beteg (63.5%) kapott MTX mellett ADA kezelést, 15 beteg (36.5%) MTX monoterápiában részesült, míg 22 beteg képezte az egészséges kontroll csoportot. 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 régebb óta (átlag $R=18.18$ és 25.41 , $p=0.049$) fennálló terápiában részesültek. Akut vagy krónikus gyulladásra utaló laboratóriumi eltérésekben nem volt különbség a három csoport között. Az autoantitestek tekintetében hét beteg (17%) volt ANA-pozitív, nyolc (19.5%) RF-pozitív. Az áramlási citometriás mérések során szignifikáns különbség volt kimutatható a CD3+ T-sejtek abszolút számában az 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+ T-helper (1108.80 ± 240.30 vs. 915.09 ± 251.85 , $p=0.054$) és CD8+ 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+ NK sejtek száma szignifikánsan alacsonyabb volt a biológiai terápiával kezelt csoportban (254.70 ± 131.25 , 95% CI: 182.02-327.39) az egészséges kontrollhoz képest (341.50 ± 152.48 , 95% CI: 273.89-409.10, $p=0.039$). A humorális immunrendszert vizsgálva, a CD19+ naiv B-sejtek számában is szignifikáns eltérés mutatkozott az 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+ B-sejtek között sem volt szignifikáns eltérés. A komplement-szintekben (C3, C4, CH50-totál komplement) sem észleltünk különbséget.

Meta-analízisünkben 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- α gátló szerek közül 20 beteg kapott INX-t, 78 golimumabot, 91 ADA-t, míg a többség, 1245 beteg ETA-t kapott. Komedikációként sDMARD, NSAID ill. alacsony dózisu szisztémás szisztémás glükokortikoid (<0,2 mg/kg prednizolon-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 dózisu csDMARD terápiát alkalmaztak mind az aktív biológiai kezelésben részesülő, mind a kontroll csoportba tartozó betegeknél. 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 betegeknél. Alcsoport analízist végeztünk az egyes szervrendszerekre lokalizálódó fertőzések szövődmények tekintetében. A felső légúti infekciók voltak a leggyakrabban megjelenő fertőzések, 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. Opportunista kórokozó vagy tuberkulózis megjelenése nem volt kimutatható a vizsgálat betegpopulációjában. 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, de ezekre nem volt példa. A leggyakoribb súlyos fertőzés a pneumónia volt (egy beteg az aktív, kettő a kontroll csoportban).

Az eredmények összefoglalása

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

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

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 segítették 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!