

SEMMELWEIS EGYETEM  
DOKTORI ISKOLA

**Ph.D. értekezések**

**2928.**

**ORBÁN ILONKA**

**Elméleti és klinikai immunológia**  
című program

Programvezető: Dr. Mócsai Attila, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Kiss Emese Virág, egyetemi tanár

# Biológiai terápiával kezelt Juvenilis Idiopathiás Arthritises betegek vizsgálata az Országos Mozgásszervi Intézetben

Doktori értekezés

**Dr. Orbán Ilonka**

Semmelweis Egyetem

Molekuláris Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Prof. Dr. Kiss Emese Virág, D.Sc., egyetemi tanár, az MTA doktora

Hivatalos bírálók: Dr. med. habil. Kriván Gergely, Ph.D.

Dr. Sümegei Viktória, Ph.D.

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Szabó Attila, D.Sc., egyetemi tanár, az MTA doktora

Tagok: Prof. Dr. Géher Pál, egyetemi tanár

Dr. Tarr Tünde, Ph.D. tanszékvezető egyetemi docens

Dr. Szentesi Margit, Ph.D. főorvos

Budapest

2024

## Tartalomjegyzék

	Rövidítések jegyzéke.....	4
<b>1.</b>	<b>BEVEZETÉS.....</b>	<b>7</b>
1.1	Juvenilis Idiopathiás Arthritis elnevezése .....	7
1.2	Epidemiológia .....	9
1.3	Etiopathogenesis .....	9
1.4	Klinikai tünetei, diagnózis, differenciáldiagnózis.....	12
1.5	Kezelés.....	15
1.6	Kezelés hatékonyságának megítélésére használt, hiteles funkcionális mérőeszközök .....	17
1.6.1	ACR Pedi (American College of Rheumatology Pediatric) 30-, 50-, 70-, 90- és 100%-os javulási kritériumai .....	18
1.6.2	Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR)/Juvenilis arthritis több szempontú kérdőív (JATAK).....	18
1.6.3	Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)/Juvenilis arthritis aktivitási pontszám .....	20
1.6.4	Remisszió (klinikailag inaktív betegség).....	20
1.7	Prognózis .....	21
<b>2.</b>	<b>CÉLKITŰZÉSEK .....</b>	<b>23</b>
<b>3.</b>	<b>MÓDSZEREK.....</b>	<b>24</b>
3.1	A vizsgálati minta .....	24
3.2	Vizsgált változók.....	25
3.3	Statisztikai módszerek .....	26
<b>4.</b>	<b>EREDMÉNYEK.....</b>	<b>28</b>
4.1	A való életből nyert első biológiai terápiával kezelt JIA-s betegek regiszterben szereplő adatainak feldolgozása .....	28
4.1.1	Incidencia.....	28
4.1.2	Az eltelt napok száma a betegség kezdetétől a diagnózisig .....	28
4.1.3	A vizsgálatban részt vevő személyek életkora különböző időpontokban .....	29
4.1.4	A betegek nem szerinti eloszlása .....	30
4.1.5	JIA-alcsoportok vizsgálata.....	31
4.1.6	Uveitis vizsgálata .....	31
4.1.7	Megelőző methotrexate-kezelés vizsgálata .....	32
4.1.8	Első biológiai terápia jellemzői.....	36
4.1.8.1	Biológiai terápia típusa.....	36
4.1.8.2	Első biológiai terápia hossza.....	40
4.1.8.3	Biológiai terápia befejezésének oka .....	41
4.1.8.4	Biológiai terápiát váltók és nem váltók csoportjainak összehasonlítása .....	43
4.2	Az első biológiai terápiával kezelt JIA-betegek kora, neme, a betegség alcsoportjai, genetikai, immunológiai eltérései, a betegség kiindulási aktivitása közötti összefüggések vizsgálata.....	45
4.2.1	Betegek neme és kora, betegség alcsoportjai közötti összefüggések .....	45
4.2.2	Genetikai és immunológiai összefüggések vizsgálata a betegség alcsoportjaival .....	46
4.2.2.1	Genetikai adatok.....	46
4.2.2.2	Immunológiai adatok, összefüggésük a genetikai változókkal.....	52

4.2.3	Betegségaktivitási adatok összefüggései.....	57
4.3	Az első biológiai terápia hatékonyságának hosszú távú elemzése az ACR Pedi javulási kritériumai alapján, methotrexate- és/vagy első biológiai terápia mellett, a CHAQ JIA specifikus életminőség-mérő eszköz hazai verziójának alkalmazásával .....	61
4.3.1	Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)/Gyermekkori egészséget értékelő kérdőív és az ACR Pedi százalékos javulásai .....	61
4.3.2	ACR Pedi 30%-, 50%-, 70%-, 90%-, 100%-os javulásait befolyásoló tényezők meghatározása methotrexate- és/vagy első biológiai terápia mellett az idő múlásával .....	67
4.3.2.1	Javulás a beteg neme szerint.....	67
4.3.2.2	Javulás korcsoportok szerint.....	68
4.3.2.3	Javulás a betegség alcsoportjai szerint .....	69
4.3.2.4	Javulás a szembetegség szerint .....	69
4.3.2.5	Javulás a diagnózis éve szerint .....	70
4.3.2.6	Javulás a megelőző methotrexate-terápia alkalmazása szerint .....	71
4.3.2.7	Javulás a betegek ANA-jelenléte (negatív, pozitív) szerint.....	72
4.3.2.8	Javulás a betegek RF-csoportja (negatív, pozitív) szerint .....	73
4.3.2.9	Javulás a betegek HLA B27 genetikája (negatív, pozitív) szerint .....	74
4.3.2.10	Javulás a betegek HLA DRB1*11 genetikája (negatív, pozitív) szerint.....	75
4.3.2.11	Az 50%-os és a 100%-os ACR Pedi javulási kritériumig eltelt idők modellezése a Cox-féle arányos kockázat modellel .....	76
4.4	A hatékonyság hosszú távú megítélése methotrexate- és/vagy első biológiai terápia mellett, a cJADAS10 elemzése alapján az idő múlásával, az extendált oligoarticularis és RF negatív polyarticularis JIA formákban .....	80
4.4.1	Az ACR 2021-es JADAS10 és cJADAS10 cutt-offok (vágáspontok) kialakítása és alkalmazása.....	80
4.4.2	cJADAS10 alakulását befolyásoló tényezők meghatározása methotrexate- és/vagy első biológiai terápia mellett az idő múlásával .....	82
4.4.2.1	cJADAS10 által meghatározott betegségaktivitási állapotok elérési idejének nemek szerinti vizsgálata.....	82
4.4.2.2	cJADAS10 által meghatározott betegségaktivitási állapotok elérési idejének vizsgálata a betegség kezdetkori időpont (6 éves kor alatt, 6 éves kor felett) szerint .....	83
4.4.2.3	cJADAS10 által meghatározott betegségaktivitási állapotok elérési idejének altípusok szerinti vizsgálata .....	84
4.4.2.4	cJADAS10 által meghatározott betegségaktivitási állapotok elérési idejének diagnózis éve (2003 előtt, illetve után) szerinti vizsgálata.....	85
4.4.2.5	cJADAS10 által meghatározott betegségaktivitási állapotok elérési idejének megelőző methotrexate-terápia szerinti vizsgálata .....	85
4.4.2.6	cJADAS10 által meghatározott betegségaktivitási állapotok elérési idejének szembetegség szerinti vizsgálata.....	86
4.4.2.7	cJADAS10 által meghatározott betegségaktivitási állapotok elérési idejének ANA érték szerinti vizsgálata .....	87
4.4.2.8	cJADAS10 által meghatározott betegségaktivitási állapotok elérési idejének HLA B27 érték szerinti vizsgálata .....	88
4.4.2.9	cJADAS10 által meghatározott betegségaktivitási állapotok elérési idejének HLA DRB1*11 érték szerinti vizsgálata .....	88

4.4.2.10	Inaktív állapotig eltelt idők modellezése a Cox-féle arányos hazárd modellel	89
4.5	A felnőttkort elérő, biológiai terápiában részesülő JIA-betegek értékelése az ACR Pedi, CHAQ, cJADAS10 értékek alapján	91
4.5.1	Az ACR Pedi szerinti javulás elemzése 18. életévüket betöltött betegeknél	91
4.5.2	A CHAQ érték szerinti rokkantság vizsgálata a 18. életévüket betöltött betegeknél	92
4.5.3	A cJADAS10 érték alapján történő vizsgálat 18. életévüket betöltött betegeknél	94
<b>5.</b>	<b>MEGBESZÉLÉS</b>	<b>97</b>
5.1	Való életből nyert, első biológiai terápiával kezelt JIA-s betegek regiszterben szereplő adatainak feldolgozása	97
5.2	Az első biológiai terápiával kezelt JIA-betegek kora, neme, a betegség alcsoportjai, genetikai, immunológiai eltérései, a betegség kiindulási aktivitása közötti összefüggések vizsgálata	102
5.3	Az első biológiai terápia hatékonyságának hosszú távú elemzése az ACR Pedi javulási kritériumai alapján, methotrexate- és/vagy első biológiai terápia mellett, a CHAQ JIA specifikus életminőség-mérő eszköz hazai verziójának alkalmazásával	105
5.4.	Hatékonyság hosszú távú megítélése methotrexate- és/vagy első biológiai terápia mellett és a cJADAS10 elemzése alapján, az idő múlásával az oligoarticularis extendált és az RF negatív polyarticularis alcsoportú betegeknél	107
5.5	A felnőttkort elérő, methotrexate- és/vagy első biológiai terápiában részesülő JIA-s betegek értékelése ACR Pedi, CHAQ, cJADAS10 értékek alapján	108
<b>6.</b>	<b>KÖVETKEZTETÉSEK</b>	<b>109</b>
6.1	Való életből nyert első biológiai terápiával kezelt JIA-s betegek regiszterben szereplő adatainak feldolgozása	109
6.2	Összefüggés-vizsgálat a betegek neme, kora, a betegség alcsoportjai, genetikai, immunológiai eltérései és a betegség kiindulási aktivitása között	110
6.3	Az első biológiai terápia hatékonyságának hosszú távú elemzése az ACR Pedi javulási kritériumai alapján, methotrexate- és/vagy első biológiai terápia mellett, a CHAQ JIA specifikus életminőség-mérő eszköz hazai verziójának alkalmazásával	111
6.4	Hatékonyság hosszú távú megítélése methotrexate- és/vagy első biológiai terápia mellett és cJADAS10 elemzése alapján, az idő múlásával az extendált oligoarticularis és RF negatív polyarticularis formákban	111
6.5	A felnőttkort elérő methotrexate- és/vagy első biológiai terápiában részesülő JIA-s betegek értékelése ACR Pedi, CHAQ és cJADAS10 értékek alapján	112
<b>7.</b>	<b>ÖSSZEFOGLALÁS</b>	<b>113</b>
	SUMMARY	114
<b>8.</b>	<b>IRODALOMJEGYZÉK</b>	<b>115</b>
<b>9.</b>	<b>A DOKTORI ÉRTEKEZÉSHEZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK.</b>	<b>139</b>
9.1	Saját publikációk jegyzéke	139
9.2	A Doktori értekezéstől független közlemények	140
<b>10.</b>	<b>KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS</b>	<b>144</b>

**Rövidítések jegyzéke**

ACPA/anti-CCP: Anticitrullinated proteins antibodies/Anticiclic-citrullinated peptide/anti-citrullinált protein/peptid antitestek

ACR: American College of Rheumatology/Amerikai Reumatológiai Kollégium

ACR Pedi: American College of Rheumatology Pediatric/Amerikai Reumatológiai Kollégium (Gyerek)

ADA: Adalimumab

AIC: Akaike-féle információs kritérium

ANA: Antinukleáris antitest

BiKeR: Biologika in der Kinderrheumatologie/Biológikumok a gyermekreumatológiában

BSRBR: British Society for Rheumatology Biologics Register/Angol reumatológiai társaság biológiai regisztere

CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire/Gyermekkori egészséget értékelő kérdőív

CHQ-PF50: Child Health Questionnaire/Gyermekegészségügyi kérdőív

cJADAS: Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score/Klinikai juvenilis arthritis aktivitási pontszám

CRMO: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis/krónikus rekurrens multifokális osteomyelitis

CRP: C-reaktív protein

DM: Dermatomyositis

DMARDs: Disease Modifying Antirheumatic Drugs/betegségmódosító terápiák

DNS: Dezoxiribonukleinsav

EMA: European Medicines of Agency/Európai Gyógyszerügynökség

EPOCA: Epidemiology, Treatment and Outcome of Childhood Arthritis/Gyermekkori ízületi gyulladás epidemiológiája, kezelése és kimenetele

ERA: Enthesitis related arthritis/enthesitis asszociált arthritis

FDA: Food and Drug Administration/Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszer-engedélyeztetési Hivatal

GDP: Gross domestic product/bruttó hazai termék

HLA: Humán Leukocita Antigén

IC: Immunkomplex

IL: Interleukin

ILAR: International League of Associations for Rheumatology/Nemzetközi Reumaliga

JADAS: Juvenile Arthritis Disease Activity Score/Juvenilis arthritis aktivitási pontszám

JAK: Janus kinase inhibitor/Janus kináz gátló

JAMAR/JATAK: Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report/Juvenilis arthritis több szempontú kérdőív

JCA: Juvenile Chronic Arthritis/Juvenilis Chronicus Arthritis

JIA: Juvenile Idiopathic Arthritis/Juvenilis Idiopathiás Arthritis

JRA: Juvenile Rheumatoid Arthritis/Juvenilis Rheumatoid Arthritis

JuMBO: Juvenile Arthritis Methotrexate Biologics long term observation/Juvenilis Arthritis Methotrexate Biologicum hosszú távú megfigyelése

MAS: Macrophag activation syndrome/macrophag aktivációs szindróma

MHC: Major Hystocompatibility Complex/fő hisztokompatibilitási rendszer

MIF: Macrophage Migration Inhibitory Factor/macrophag migrációt gátló faktor

MTX: Methotrexate

NSAID: Non-szteroid anti-inflammatory drugs/nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek

OGYÉI: Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet

OMINT: Országos Mozgásszervi Intézet

ORFI: Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet

PADs: Peptidyl arginine deiminase/peptidil-arginin deiminaze

PRINTO: Pediatric Rheumatology International Trials Organization/Gyermekkori Reumatológiai Nemzetközi Vizsgálatok Szervezete

PTPN22: Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 22/22-es típusú protein tirozin-foszfátáz nemreceptor

RF: Rheumatoid faktor

S100A8/9, S100A12: Serum phagocyte derived alarmins/szérum fagocita alarminok

SLE: Szisztémás lupus erythematosus

SUN: Standardization of Uveitis Nomenclature/Uveitis standardizált nómenklatúrája

Th: Helper T sejtek/segítő T sejtek

T reg: Regulatorikus T sejtek

T2T: Treat to Target/célirányos kezelés

TNF: Tumor Necrosis Factor/tumor nekrosis faktor

TOC: Tocilizumab



## 1. BEVEZETÉS

### 1.1 Juvenilis Idiopathiás Arthritis elnevezése

A Juvenilis Idiopathiás Arthritis (JIA) a leggyakoribb gyermekkori krónikus ízületi gyulladással megbetegedés, mely kezelés nélkül rokkantsághoz vezet. Egy ismeretlen eredetű, heterogén betegségcsoport, a 16. születésnap előtt kezdődik, az arthritis legalább hat hétig fennáll, és háttérben más betegséget igazolni nem lehet. Egyik fő oka a gyermekkori szerzett fogyatékoságnak, a rövid és hosszú távú akadályoztatásnak és életminőség-romlásnak. Első leírója George Frederic Still (1896), ezért egyesek gyakran Still-kórnak is nevezik a betegséget, de maga a chronicus arthritis kifejezés a Juvenilis Chronicus Arthritis (JCA) és a Juvenilis Rheumatoid Arthritis (JRA) terminológiából alakult ki. Az International League of Associations for Rheumatology (ILAR) egy szakértőkből álló gyermekreumatológiai munkacsoportja konszenzus alapján első alkalommal 1995-ben javasolta a JIA elnevezést, és többször revideálta. 2001-től a ma érvényes, másodszor revideált, főleg klinikai tünetek alapján felállított Edmontoni kritériumok érvényesek a diagnózis felállítására. Pontosán meghatározott definíciók és kizárási kritériumok együttes figyelembevételével hét alcsoport különíthető el (Petty RE et al. 2001). A kizárási kritériumok a következők:

- a) Psoriasis a beteg vagy elsőfokú rokon anamnézisében (szülő, testvér), vizsgálatkor psoriasis jelenléte észlelhető.
- b) HLA B27 antigént hordozó fiú arthritise, mely hatéves kor felett indult.
- c) Ankylotizáló spondylitis, enthesitisszel járó arthritis, sacroileitisszel társuló gyulladással bélbetegség, Reiter-szindróma, acut anterior uveitis elsőfokú rokonnál vagy anamnézisében egy ezek közül.
- d) IgM típusú rheumatoid faktor (RF) kimutatása legalább két alkalommal, legalább három hónapos időközzel.
- e) Szisztémás arthritis fennállása.

A fenti kizárási kritériumok figyelembevételével a JIA alcsoportokat az alábbiak alapján határozzuk meg:

1. Szisztémás arthritis: legalább egy ízület gyulladása, amelyet legalább két hétig tartó lázas állapot kísér vagy előz meg, amely dokumentáltan legalább három napon át

intermittáló jelleggel fennáll, és legalább egy vagy több alábbi kísérő tünet követi: múló, változékony erythematosus bőrküetés, generalizált nyirokcsomó-duzzanat, hepató- és/vagy splenomegalia, serositis. Kizáró kritérium: a, b, c, d.

2. Oligoarthritis: négy vagy annál kevesebb ízület érintett a betegség első hat hónapjában. Ez a csoport további két alcsoportra osztható: a) perzisztáló forma, azaz állandó, ha az ízületi gyulladás négy vagy annál kevesebb ízületet érint az első hat hónap alatt; b) extendált forma, ha az arthritis több mint négy ízületre terjed ki, az első hat hónapot követően. Kizáró kritérium: a, b, c, d, e.

3. Polyarthritis: rheumatoid faktor negatív forma, öt vagy annál több ízület érintett az első hat hónapban, és az RF negatív. Kizáró kritérium: a, b, c, d, e.

4. Polyarthritis: rheumatoid faktor pozitív forma, öt vagy annál több ízület érintett az első hat hónapban, és az RF minimum két alkalommal pozitív három hónapos időközzel, a betegség első hat hónapja során.

5. Enthesitis asszociált arthritis/Enthesopathiás arthritis: az arthritis és enthesitis együttes fennállása; vagy arthritis, vagy enthesitis és legalább két kritérium megléte az alábbiak közül: a sacroiliacalis ízületi nyomásérzékenység jelenléte fizikális vizsgálat során vagy az anamnézisben, és/vagy gyulladásos jellegű lumbosacralis fájdalom; HLA B27 antigén hordozás; hatéves kor után kezdődő arthritis fiúban; acut anterior uveitis; ankylotizáló spondylitis, enthesitisszel járó arthritis, sacroileitisszel társuló gyulladásos bélbetegség, Reiter-szindróma, vagy acut anterior uveitis egy elsőfokú rokon anamnézisében. Kizáró kritérium: a, d, e.

6. Arthritis psoriatica: arthritis és a tipikus psoriasisos kiütés egyidejű jelenléte vagy arthritis és legalább két tünet jelenléte az alábbiakból: kolbászujj-jelenség (dactylitis); körömpontozottság (Beau-pont a körömön) vagy körömtöredezettség (onycholysis); elsőfokú rokon psoriasis. Kizáró kritérium: b, c, d, e.

7. Nem differenciált arthritis vagy egyéb csoportba sorolható, amennyiben az arthritis nem illik semmilyen alcsoportba, vagy két kategóriába illik bele.

Bár mindegyik alcsoportra jellemző a chronicus arthritis, mégis az alcsoportok eltérő fenotípussal, patomechanizmussal, immunológiai és genetikai háttérrel járnak. Az egyes alcsoportokban az arthritis mellett extraarticularis tünetek is előfordulhatnak, mint a már

említett szisztémás tünetek, vagy a bőrjelenség, illetve a JIA-val gyakran társuló, jellegzetes gyulladással járó szembetegség, az uveitis/iridocyclitis (Petty RE et al. 1998, 2001, Balogh Zs 2008, Petty RE, Cassidy JT 2011, Prakken BJ et al. 2018, Zaripova LN et al. 2021).

## 1.2 Epidemiológia

A JIA gyakoriságára vonatkozó számadatok földrajzi övezetenként változóak. Általában nemzetközi adatok alapján 10 000 gyermekre 1-2 beteggel lehet számolni. Magyarországon kb. 2000 gyermeket érint a betegség, incidenciája 0,01% (Balogh Zs 2008). Az európai és észak-amerikai államokban prevalenciája: 2-20, illetve 16-150/100 000 lakosra nézve (Ravelli A et al. 2007, Thiery S et al. 2014, Giancane G et al. 2016). Angol adatok alapján a JIA kb. 8-10/100 000 gyermeket érint évente (Symmons DP et al. 1996). A JIA egyes alcsoportjainak gyakorisága is változik földrajzi övezetenként. Egy több földrészre kiterjedő nemzetközi tanulmány alapján a nyugati országokban az oligoarticularis alcsoport a leggyakoribb, míg India, Új-Zéland, Dél-Afrika területén a polyarticularis forma dominál (Consolaro A et al. 2019).

## 1.3 Etiopathogenesis

A JIA nem egy betegség, sokkal inkább több betegség keveredése, melyre a gyermekkorban kialakuló arthritis közösen jellemző. Komplex autoimmun megbetegedés, a kóros immunválasz kialakításában genetikai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak. Egypetjűiker-kutatások alapján a konkordanciaérték – azaz hogy az ikerpárok hány százaléka azonos az adott tulajdonság tekintetében – 25-40%-os (Giancane et al. 2017). A JIA 3:1 arányban gyakoribb lányokban, mint fiúkban, az uveitis pedig 5-6:1 arányban fordul elő gyakrabban lányokban (Cattalini M et al. 2019). Kialakulásában több gén szerepe felmerül, melyek közül a Human Leucocyta Antigének (HLA) és non-HLA gének szerepe egyaránt kiemelkedő. A JIA legszorosabban a 6-os kromoszóma rövid karján elhelyezkedő Major Histocompatibility Complex (MHC) génnel mutat asszociációt. Az itt található, több mint 200 gén az immunrendszer szabályozásában lényeges szerepet tölt be. A HLA komplex két főcsoportja az MHC I. (HLA A, B, C) és az MHC II. (HLA DP, DQ, DR). Az MHC I. minden magvas sejten megtalálható, az MHC II. molekulák csak bizonyos sejteken fejlődnek ki. HLA I. (HLA B27, HLA A-2) és HLA II. (HLA DRB1, HLA DP) fehérjék egyaránt szerepet játszanak

a CD4 és CD8 T sejtek felé történő antigén-prezentációban. Az MHC II. osztályba tartozó HLA DRB1 gén polymorphismusa határozza meg a sejt felszíni HLA DR fenotípusát. Többféle DRB1 allélt izoláltak, melyek T sejt aktivációt befolyásoló fehérjéket kódolnak, minél több a rizikós HLA DRB1 allél, annál korábban jelentkezik a JIA. A HLA polymorphismus és a JIA-alcsoportok között számos asszociációt írtak már le. Bár a non-HLA géneknek, pl. a Tumor Necrosis Faktor (TNF) alpha-nak is, szerepük lehet a JIA patomechanizmusában, a JIA-s betegek teljes genomszűrése alkalmával igazolták, hogy a JIA-ban a DRB1 régió mutat legszorosabb asszociációt a betegséggel, és gyakorlati jelentősége is ennek van (Pralhad S et al. 2000, 2008, Nigrovic PA et al. 2018). A legjobban tanulmányozott az oligoarticularis és RF negatív polyarticularis forma genetikai asszociációja. Az oligoarticularis formára a DRB1 allélok közül jellegzetes a HLA DRB1\*01, DRB1\*08, HLA DRB1\*11, HLA DRB1\*13. Az oligoarticularis formákra kevésbé jellemző a DRB1\*04 és \*07 asszociáció, ezeknek a géneknek az oligoarticularis perzisztáló formákban protektív szerepük lehet. Az RF negatív polyarticularis forma is szorosan asszociál DRB1\*08, DRB1\*11 alléllal. A polyarticularis-RF negatív formákban HLA DRB1\*08 fiatalabb, de idősebb korban kezdődő formában is rizikót jelent. Az RF pozitív formákban a HLA DRB1\*04 a jellegzetes, továbbá a DRB1:01:01, DRB1:04:01, DRB1:04:04, DRB1:04:05, DRB1:04:08, DRB1:10:01. Arthritis psoriaticában a HLA DRB1\*01, szisztémás formában HLA DRB1\*04 a gyakoribb (Pralhad S et al. 2000, Murray KJ et al. 1999, Hollenboch JA et al. 2010). Régóta ismert – a JIA enthesitisszel társuló formában az MHC I-es csoportba tartozó – HLA B27:05, HLA B27:04 szerepe, de arthritis psoriaticában is gyakori a HLA B27 asszociáció. Uveitisszel a HLA DRB1\*11 és a HLA DRB1\*13 asszociál (Hollenboch JA et al. 2010, Hersh AO et al. 2015). 150 magyar JIA-s beteg genetikai vizsgálata alapján Magyarországon alcsoporttól függetlenül a HLA DRB1\*01, DRB1\*08, DRB1\*13 allélok asszociálnak leginkább a JIA-val (Pazár B et al. 2008).

A nem szisztémás formákra a regulatorikus T sejtek, CD4+ T helper (Th) működészavara, B sejt maturáció jellemző. A TNF alpha szinte minden altípusban fokozottan termelődik. A TNF alpha, a TNF család tagja, egy 17 Kda trimer, transzmembrán protein, amelyet az aktivált makrophagok és T sejtek termelnek. Főbb szerepei: tumorlysis, prostaglandin és cytokin felszabadítás, endothel, neutrophil, T és B

sejtek stimulációja, apoptózis. A TNF alpha JIA-ban a szérumban és a synoviában is emelkedett titerben fordul elő (Lowel DJ et al. 2000, Grom AA et al. 1996). A solubilis és transzmembrális p55 és p75 TNF receptorokhoz kötődik, melyek fehérjéi aktiválják a proinflammatorikus cytokineket és matrix proteinázokat az oligo- és polyarticularis JIA formákban, az arthritis psoriaticában ízületi károsodást és egyéb szervi tüneteket okoznak (Eberhard BA et al. 1994, Grom AA et al. 1996). Az enthesitis asszociált arthritis esetén a TNF alpha mellett az IL-17-n keresztül az IL-23 okoz gyulladást. Az új csontképződés az IL-22-nek köszönhető. A szisztémás formában a veleszületett immunitás folyamatos aktivációja zajlik a monocytákban, makrophagokban és granulocytákban. Itt az IL-1, IL-6, IL-18 okozza az arthritist és a szisztémás tüneteket (Macaubas C et al. 2019), nincs ellenanyag-képződés, és, legalábbis a betegség első fázisában, nincs T sejt aktiváció (Prakken BJ et al. 2018). Szeropozitív polyarticularis forma gyermekkorban ritka. Erre a formára jellemző a rheumatoid faktor pozitivitás, és hogy a B sejtek bizonyos saját filaggrinban, vimentinben, fibrinben előforduló citrulinált proteinekkal (epitópok) reagáló (anticitrullinated proteins antibodies, ACPA/anticitrullinated peptide, anti-CCP) autoantitesteket termelnek (Gergely P ifj. 2008). Az RF pozitív betegek általában ACPA pozitívak. Ez az altípus már kezdettől agresszív terápiát igényel (Ringold S et al. 2014). Az RF, ACPA mellett az immunkomplexek (IC) szintje is emelkedett. RF és Complement faktorokat tartalmazó IC, membrán komplexek mutathatók ki az RF pozitív betegek synovialis folyadékában. Egy másik, nemrég felfedezett autoantitest-csoport a carbamylált saját proteineket ismeri fel. Az utóbbi időben JIA oligoarticularis formában 31%-ban, RF pozitív polyarticularis formában 21%-ban, RF negatív polyarticularis formában 13%-ban igazoltak anti-carbamylált proteineket, egészségesekben viszont nem tudták kimutatni. (Shwan et al. 2019). A synovialis membrán gyulladással T és B lymphocytákkal infiltrált, plasmasejtek, macrophagok, dendritikus sejtek, villosus és endothelialis hyperplasia, vascularizáció jellemzi, mely hasonlít a rheumatoid arthritis synovialis elváltozásához. A synovitis, intraarticularis folyadékgyülem, synovialis membrán hyperplasia, pannus képződés együttesen porc- és csontdestrukciók kialakításához, ízületi károsodáshoz, deformitáshoz vezet.

Irodalmi kutatások bizonyítják, hogy hat év alatti és feletti JIA-s gyermeknél más-más genetikai rendszerek és környezeti tényezők játszanak szerepet a betegség kialakításában

(terhesség, fertőzések, antibiotikus kezelések, dohányzás, stressz, trauma, bélflóra változása). Az MHC gének közül egyesek korszpecifikusan, hatéves korban kapcsolódnak be a JIA pathogenesisébe, például a HLA B27 és a DRB1\*04 gén. Addigi feltételezett protektív szerepük megváltozik (Martini A 2003, Murray KJ et al. 1999, Barnes GM et al. 2010, Nigrovic PA 2018). A hatéves kor felfogható határvonalként, az előtte és utána kialakuló JIA más és más genetikai és klinikai tünetekkel jár. Hatéves kortól fiziológiásan is az immunológiai rendszer fejlődésével egészségesekben is nagyobb számú B lymphocytá található, és az immunglobulinszint is emelkedik a vérben.

#### **1.4 Klinikai tünetei, diagnózis, differenciáldiagnózis**

Gyermekkorban a csontízületi panaszok gyakoriak, főleg 10 éves kor után jelentkeznek csont- és ízületi fájdalmakkal, lágyrészduzzanattal és a legtöbb gyermeknél életkori sajátosságként traumával (Barut K et al. 2019). JIA-ban klinikailag az ízület duzzadt, fájdalmas, mozgásában korlátozott, hosszabb távon deformált, a gyulladás általános és lokális növekedési zavarokat okozhat. A panaszokhoz több mint 15 percig tartó reggeli ízületi merevség társulhat. A klinikai kép a gyermek korától, a betegség al csoportjától függően másképpen jelentkezhet, nem is mindig veszi észre a beteg környezete, mert egy kisgyermek nem mindig tud panaszkodni. Természetes, hogy egészséges, sokszor nem gondolnak betegségre a szülők, és nem viszik a gyermeket orvoshoz. Későn és gyakran félrediasztizálják az orvosok is a betegséget. Az extraarticularis tünetek, amelyek meg is előzhetik az ízületi panaszok kialakulását, diagnosztikus nehézséget okozhatnak, mint a pericarditis, a láz vagy a szisztémás formára tipikus bőrjelenség (rash), az oligoarticularis formában 21%-ban előforduló uveitis (Hahn YS et al. 2010, Okamoto N et al. 2019, Garner AJ et al. 2021), vagy az általános tünetként jelentkező fáradékonyság.

A szisztémás forma a JIA-s betegek 10-15%-át érinti, minden életkorban előfordul, és egyaránt érinti a fiúkat és a lányokat. Legalább egy ízület gyulladását jelenti, melyet legalább két hétig tartó lázas állapot kísér vagy előz meg. A láz dokumentáltan legalább három napon át intermittáló jelleggel fennáll, és legalább egy vagy több alábbi kísérő tünet követi: múló, változékony erythematosus bőrkiütés, generalizált nyirokcsomó-duzzanat, hepato- és/vagy splenomegalia, serositis (pleuritis, pericarditis, peritonitis). A gyulladáshoz laboratóriumi paraméterek kifejezetten emelkedettek, hyperferritinaemia, trombocytosis és S100A8/S100A9/S100A12 fehérjeszint-emelkedettség jellemzi (Aljaberi N et al. 2020). A szisztémás JIA-ban szenvedő gyerekek 5-8%-ánál életet

veszélyeztető citokinviarral társuló, reaktív haemophagocytosis-sal járó, macrophag aktivációs szindróma (Macrophag Activation Syndrome/MAS) léphet fel. Ennek oka ismeretlen, de nagyon fontos felismerni. A láz állandó, kifejezetten emelkedett CRP, pancytopenia, főleg neutropenia, trombocytopenia, kifejezett májenzim-emelkedettség, nagyon magas ferritinszint, coagulopathia kíséri. A csontvelővizsgálat haemophagocytosis-t igazol, ha nem ismerik fel idejében, a több szerv érintettségéhez vezető folyamat halált okozhat (Gromm AA et al. 2015, Ravelli et al. 2016). A szisztémás JIA diagnózisa, akárcsak más alcsoportoké, differenciáldiagnosztikán alapszik. Ki kell zárni az infekciókat (vírus, baktérium, protozoonok), főleg a szepszist, febris rheumaticát, malignitást (leukémia, lymphoma, neuroblastoma), gyulladáshoz vezető bélbetegségeket, autoimmun betegségeket (szisztémás lupus erythematosus/SLE, dermatomyositis/DM, vasculitis, Takayasu-arteritis), Kawasaki-betegséget és autoinflammatorikus (Orbán I et al. 2004, 2005, 2006) kórképeket. Kórlefolyásában a szisztémás forma lehet monocyclicus, de nagyon sokszor a szisztémás tünetek megszűnnek, és az elhúzódó súlyos arthritis sokáig fennáll.

Az oligoarticularis formák az összes JIA-alcsoport legalább 50%-át érintik a nyugati országokban. Kórlefolyás alapján perzisztáló, illetve extendált formát ölthet, amennyiben hat hónap elteltével csak négy ízület, illetve négyenél több ízület válik érintetté. Általában aszimmetrikus ízületi érintettséggel jár, legtöbbször a térdet, bokát érinti, főleg lányokban fordul elő, hatéves kor alatt, ANA pozitívítással és HLA DRB1\*08, HLA DRB1\*11 genotípussal asszociál. A betegek egyharmadánál a szem elülső csarnokában egy chronicus nem granulomatosus iridocyclitis alakulhat ki, amely legtöbbször mindkét szemet érinti, és kezdetben tüneteket sem okoz. Nem mindig az arthritisszel együtt jelenik meg, meg is előzheti, illetve később is visszatérhet, az arthritis gyógyulása után. A chronicus uveitis felismerése réslámpás vizsgálattal történik, melyet főleg a betegség kezdetén, háromhavonta kötelezően el kell végezni. Differenciáldiagnosztikai szempontból trauma, idegen test, infekció, tuberculosis, csont- és synovialis tumorok, villonodularis synovitis, haemophylia, növekedési fájdalom, Perthes-kór, epiphyseolysis capitis femoris, osteonecrosis: a tibialis tuberositasnak megfelelően Schlatter–Osgood-betegség, a patella alsó pólusán Sinding-Larsen–Johanson-szindróma jön szóba. Általában jó prognózisú, de a kezdeti emelkedett vörösvértest-süllyedés jelezheti, hogy a betegség több ízületre is kiterjedhet.

A polyarticularis formák közül az RF pozitív polyarthrititis a betegek 5%-át érinti, a rheumatoid arthritishez hasonló klinikai képet mutat és hasonló prognózisú. Rheumatoid faktor pozitív, öt vagy annál több ízület érintett az első hat hónapban, és az RF minimum két alkalommal pozitív három hónapos időközzel. Főleg serdülőkorú lányokban jelentkezik, szimmetrikus kéz- és lábkisízületi érintettséggel, de térdeket, bokákat is érinthet. Subfebrilitas, enyhe nyirokcsomó-megnagyobbodás kísérheti, és rheumatoid csomók is megjelenhetnek. Extraarticularis tünetként aorta insufficientia, lymphocytas beszűrődéssel járó interstitialis pneumonia társulhat hozzá. Szemgyulladás nem kíséri, bár az ANA lehet pozitív, normocyter anaemia, enyhén emelkedett vörösvértest-süllyedés jellemzi, általában DRB1\*04 genotípussal asszociál. Differenciáldiagnosztikai szempontból, vírus okozta fertőzések, szisztémás autoimmun betegségek, reaktív arthritisek, Lyme-kór, autoimmun kórképek (SLE, DM, scleroderma) jönnek leginkább szóba.

A rheumatoid faktor negatív forma esetén öt vagy annál több ízület érintett az első hat hónapban, és az RF negatív. A betegek 15-20%-át érinti. A legutóbbi kutatások alapján ez a forma egy heterogén csoportot alkot, ahol a betegek egy része az RF negatív rheumatoid arthritis klinikai képét mutatja, egy másik része a korai kezdetű oligoarticularis csoporthoz hasonlít, és HLA DRB1\*08 asszociációt mutat. A harmadik csoportba tartozó betegeknél egy fibroticus száraz synovitis zajlik, és rossz prognózisú.

Az enthesitis asszociált arthritis alcsoportba a betegek 5-10%-a tartozik, és a gyermekkorban kezdődő spondylarthritist felel meg. A betegség főleg hat év feletti fiúkat érint, legtöbbször oligoarticularisan, az alsó végtagokon kezdődik, aszimmetrikusan. Gyakori a csípőérintettség, a tarsitis, az enthesitis, főleg a plantaris fascia és az Achilles-ín sarokcsonti tapadásánál, de más helyeken is, mint a tuberositas tibiae vagy a patella körül, is előfordulhat enthesitis. A gerinc- és sacroiliacalis érintettség gyermekkorban ritka. Gyulladásos jellegű gerincfájdalom, a lumbalis gerinc mozgásbeszűkülése jellemzi. Idővel kialakulnak a sacroiliacalis erosiv elváltozások, széli sclerosis, csontos ankylosis, az enthesitis területén az érintett inak, szalagok elmeszesedése és a legsúlyosabb formákban az intervertebrális kisízületek ankylosisa. Az extraarticularis tünetek közül leggyakoribbak a gyulladáshoz társuló szemtünetek: conjunctivitis, acut és subacut iritis, az esetek 5-10%-ában fordulnak elő. Az iritis általában az egyik szemben jelentkezik piros, fénykerülő, fájdalmas. A gyulladt szem jól észrevehető,



gyakran recidiválhat, de nem károsítja a szemet. Aorta insufficiencia nagyon ritka. A vörösvértest-süllyedés emelkedett, a HLA B27 50-90%-ban pozitív. Elkülönítő diagnózisban főleg a tumorok, sérülések, a reaktív arthritis és az arthritis psoriatica, valamint a krónikus rekurrens multifokális osteomyelitis (CRMO) okoz nehézséget.

Az arthritis psoriatica a betegek 5-10%-át érinti, és ez a csoport nagyon változatos klinikai képet mutat. A betegek egy része a felnőttkori arthritis psoriatica klinikai képét mutatja, másik része a korai kezdetű ANA pozitív oligoarticularis formába illeszthető, de az axiális tünetekkel, enthesitisszel, HLA B27 pozitivitással társuló formákat az egyéb JIA-alcsoportba kell besorolni. Prognózisát heterogenitása miatt nehéz meghatározni, az ANA pozitívakat rendszeres réslámpás szemészeti vizsgálatra kell küldeni. Differenciáldiagnosztikai szempontból elmondható, hogy az arthritis psoriatica nagy utánzó, mindegyik arthritis alcsoportot utánozhatja, és ennek megfelelően kell elkülöníteni.

A nem differenciált arthritis alcsoportba tartozó arthritis nem illik semmilyen fenti alcsoportba, vagy két kategóriába is beleillik. A betegek 10-15%-át érinti (Balogh Zs 2008, Prakken BJ et al. 2018).

Sajátos, JIA-ra specifikus laboratóriumi, genetikai vagy egyéb vizsgálat hiányában a JIA-t el kell különíteni minden más betegségtől, amely arthritis-szel (tumor, rubor, calor, dolor, functio laesa) és ennek következményeivel jár, legalább hat hétig fennáll, és 16 éves életkor alatt fordul elő. A növekedési fájdalomról sem szabad megfeledkezni, amely főleg éjszaka a lábszár elülső részén jelentkezik, leginkább a térd alatt, a gyermek hosszan sír a fájdalomtól. Általános tünet, ízületi vagy objektív eltérés nem kíséri. A napi gyakorlatban a gyulladás mértékének megállapításához, a differenciáldiagnosztikához és az altípus-besoroláshoz szükséges laboratóriumi vizsgálatok mellett az ízületi károsodás megítélésére képalkotó vizsgálatok (röntgen, ízületi ultrahang, csontscintigraphia, mágneses rezonancia) állnak rendelkezésünkre.

## **1.5 Kezelés**

A JIA-s betegek kezelésére nincs egy egységes irányelv, és elmondható, hogy a gyógyszeres terápia mellett teammunkát igényel. A team része a gyermekreumatológus, a szemész, a fogorvos, a gyógytornász, a nővér, a pszichológus, az ortopéd sebész, a szociális munkás, a logopédus, a szülő, az iskola. A gyógyszeres terápia megválasztása

függ az alcsoporttól, a betegségaktivitástól, a kialakult károsodástól, a társbetegségektől, a gyógyszerhez való hozzáféréstől, a szülő, illetve a beteg beleegyezésétől.

A gyógyszeres kezelésben a nemszteroid gyulladáscsökkentőknek (NSAID) főleg a láz, az ízületi merevség, a fájdalom csökkentésében van szerepük. Azoknál a betegeknél, akik nem reagálnak a nemszteroid gyulladáscsökkentőkre, intraarticularis szteroidokra, szisztémás szteroidkezelésre van szükség. Az intraarticularisan alkalmazott szteroidokat főleg az oligoarticularis formák kezelésében alkalmazzuk, de minden JIA-kategóriában is, a deformitások, contracturák, végtaghossz-különbség megelőzésére, más terápiák mellett. A szisztémás szteroidok, főleg a nemszteroidokra nem reagáló szisztémás formákban, a láz, a serositisek és a MAS kezelésére korlátozódnak, fokozottan figyelve a mellékhatásokra, a lehető legkisebb és legrövidebb ideig alkalmazva őket. Világszerte a methotrexate/MTX 15 mg/m<sup>2</sup>/hét az első választandó konvencionális betegségmódosító szer (Disease Modifying Antirheumatic Drugs/DMARDs) a JIA kezelésére. A methotrexate a dihidrofolát-reduktáz és más folátfüggő enzim bénításával a tetrahydrofolát-képzést gátolja, melynek a DNS-képzéshez szükséges thymidilat- és purinképzésben van szerepe. A csökkent DNS-képzésnek antiproliferatív és immunmódosító hatása van. Főleg polyarticularis és extendált oligoarticularis formákban hatásos, szisztémás és oligoarticularis formákban kevésbé. Gyakori mellékhatás a hányinger, hasfájás, köhögés, szájnyálkahártya-eltérések és bőrijelenség, folsav (Acidum folicum) adásával lehet védekezni ellenük. Az MTX szigorúan csak vérkép-, máj- és vesefunkciók ellenőrzése mellett alkalmazható. Más szintetikus betegségmódosító terápiák, pl. a sulfasalazine, főleg a későbbi életkorban kezdődő oligoarticularisnál és juvenilis spondylarthritiseknél hatásosak lehetnek (Ruperto N et al. 2018).

Átütő sikert hoztak a JIA kezelésében a biológiai terápiák. Azon betegek részére, akik nem reagálnak a MTX-kezelésre, illetve MTX mellett mellékhatások lépnek fel – a közepes és magas aktivitású polyarticularis kórlefolyású JIA-s betegek részére a frissített ACR ajánlás alapján is –, a biológiai terápiák jelentenek további kezelési lehetőséget. Célzott terápiáknak is nevezik őket, mivel a célmolekulák semlegesítése biotechnológiai módon gyártott fehérjemolekulák által történik, ami a szervezetben egy biológiai választ hoz létre. Blokkolja a gyulladás folyamatát, ezáltal módosítja a betegséget, az immunrendszer működésének alapját képező ligand-receptor kölcsönhatásnak köszönhetően (Hodinka L 2019). Több nemzetközi útmutató is elérhető (Ringold S et al.

2013, 2014, 2019, Beukelman T et al. 2011, Horneff G et al. 2017, Ombrello MJ et al. 2017, Onel KB et al. 2022), de világszerte elfogadott, egységes kezelési irányelvek nincsenek, és az útmutatások folyamatosan változnak, ahogy új biológiai terápiák kerülnek JIA-ban is törzskönyvezésre. A biológiai terápia, akárcsak a methotrexate, éveken át alkalmazható, de nincs egységes álláspont arra nézve sem, hogy mikor kell a hatásos terápiát felfüggeszteni, ha nincs mellékhatás. Az arthritis mellett a biológiai terápiáknál figyelembe kell venni, hogy milyen társbetegség áll fenn, mint pl. az uveitis, a MAS, milyen oltásokat, ortopédiai vagy más sebészeti beavatkozásokat terveznek. Az etanercept (ETA) volt az első törzskönyvezett biológiai terápia polyarticularis kórlefolyású JIA-ban. Ez egy rekombináns, humán TNF receptor p75 monomerjének két láncából és az emberi IgG molekula doménjéből, rekombináns DNS-technikával előállított fúziós protein, melyet kínaihörcög-ovarium sejtenyésztésben állítanak elő. Affinitása a természetes TNF-alpha 50–1000-szerese, így a szérumban és a synovialis folyadékban egyaránt erőteljes blokkolásra képes. Kötődik a solubilis és a sejtfelszíni receptorhoz (Lovell DJ et al. 2000, Orbán I és Balogh Zs 2003). Az adalimumab (ADA) követte, szintén rekombináns DNS-technikával, kínaihörcög-ovarium tenyésztésben előállított, tisztán humán monoklonális anti-TNF ellenanyag, gátolja a TNF kötődést mindkét receptorához (Lowel DJ et al 2008). A későbbiekben szintén TNF-alpha gátló golumimab, az IL-6 gátló tocilizumab, az IL-1 gátló anakinra, canakinumab, a T sejt-ostimuláció szignálmódosító abatacept, majd más biológiai terápiák is törzskönyvezésre kerültek JIA-ban is, mint például az Interleukin-17 gátló secukinumab (Brunner HI et al. 2023) és a célzott enzimgátló (targeted synthetic), JAK gátló tofacitinib (Ruperto N et al. 2021).

2018-ban egy gyermekreumatológusokból álló munkacsoport A. Ravelli vezetésével megfogalmazta a célértékeken alapuló (Treat to Target, T2T) elv alkalmazását JIA-ban. Ennek alapján minden betegnél javasolt három hónap alatt a betegségaktivitás 50%-os javulásának elérése, fél év alatt pedig el kell érni a célértéket, szisztémás alcsoport esetén egy hét alatt a láz csillapítását (Ravelli et al. 2018).

## **1.6 Kezelés hatékonyságának megítélésére használt, hiteles funkcionális mérőeszközök**

Az utóbbi időben kifejlesztett hiteles funkcionális mérőeszközök segítségével objektíven vizsgálható a kezelés hatékonysága.

### ***1.6.1 ACR Pedi (American College of Rheumatology Pediatric) 30-, 50-, 70-, 90- és 100%-os javulási kritériumai***

A JIA minden altípusára érvényes ACR Pedi javulási kritériumokat 1997-ben fogalmazták meg először, első szerzőjéről Giannini-kritériumoknak is nevezik (Giannini EH et al. 1997). Az ACR Pedi összetevői:

1. Orvos összesített értékelése a betegség aktivitásáról egy 100 mm-es vizuális analóg skálán (VAS), ahol 0 = az aktivitás hiányát, 100 = a maximális aktivitást jelzi;
2. Szülő értékelése a gyermeke általános közérzetéről egy 100 mm-es vizuális analóg skálán (VAS), ahol 0 = nagyon jól érzi magát a gyermek, 100 = nagyon rosszul érzi magát;
3. Aktív ízületek száma, mely a duzzadt ízületet illetve duzzanat hiányában a nyomásérzékeny ízületet jelenti, a fájdalmas ízületi mozgást;
4. Mozgáskorlátozott ízületek számát;
5. Gyermekkori egészséget értékelő kérdőív/Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ);
6. Vörösvérsejt-süllyedés meghatározása (Westergren-módszer) vagy C-reaktív protein szintérték (nephelometriával);

Az ACR Pedi javuláshoz legalább 3 paraméter esetében kell a megfelelő százaléknyi javulást elérni úgy, hogy közben maximum csak egy paraméterben megengedett 30%-os romlás. Az ACR Pedi 30-at szisztémás JIA-ra is adaptálták, a hat változó mellett a láznak egy hét alatt rendeződnie kell (Wallace CA et al. 2011).

### ***1.6.2 Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR)/Juvenilis arthritis több szempontú kérdőív (JATAK)***

A CHAQ-nál átfogóbb képet ad a JIA-s beteg állapotáról a JAMAR. A kérdőív magyar neve Juvenilis arthritis több szempontú kérdőív (JATAK). A PRINTO szervezésében a 2011. december és 2013. április közötti időszakban a JAMAR angol verzióját (Martin N et al. 2018, Lovell DJ et al. 2018, Bovis F et al. 2018) a hivatalos nemzetközi gyakorlatnak megfelelően fordítottuk le magyar nyelvre (Bonomi et al. 1996), Engedélyszám ETT TUKEB:14433/2011. október 20. Az egyes JAMAR összetevők az egészséges és beteg gyermekek és JIA-alcsoportok között jól elkülönültek. A JATAK 16

fejezetben tesz fel kérdéseket a 7–18 év közötti gyermekek, 2–18 év közötti gyermekek és szüleik részére, de JIA-s felnőtteknél is validált.

1. A négy héttel korábbi funkcionális képességekre 15 kérdéssel kérdez rá, ahol bármilyen nehézség nélkül = 0; kis nehézséggel = 1; nagyon nehezen = 2; képtelen megtenni = 3 pontot jelent, és egy a gyermek korából adódó válasz is lehetséges, amit nem kell beszámítani. A funkcionális képességeket 0–45 között lehet értékelni, az alsó végtagra, kezekre és csuklókra, a karokra, nyak- és deréktájra vonatkozóan;
2. VAS betegség fájdalomskála az elmúlt héten;
3. A vizsgálat napján kérdez az ízületi duzzanatra vagy fájdalomra;
4. Reggeli ízületi merevség megléte vagy hiánya szintén az elmúlt hétre vonatkozik;
5. Extraarticularis tünetek megléte (láz, bőrkiütés) igen/nem válasszal;
6. Pillanatnyi betegségaktivitás VAS skálán;
7. Vizit napján hogyan értékeli a betegséget: tünetmentes, folyamatosan jelentkezőnek a tünetek, a tünetek visszatérnek;
8. Legutóbbi vizsgálat óta hogy alakult a betegség: kicsit javult, változatlan, kicsit rosszabb, sokkal rosszabb;
9. Az ízületi gyulladásra szedett gyógyszerekre kérdez, majd, ha igen a válasz, további válaszok lehetségesek a gyógyszer milyenségére, mellékhatására, a rendszerességre vonatkozóan (10,11,12);
13. A betegség okozta problémákra vonatkozik az iskolában, az egyetemen, munkahelyen;
14. Egy hónappal korábbi életminőség értékelése a fizikai és pszichoszociális foglalkozásról 5-5 kérdésben, négy lehetséges válasszal (ahol a soha = 0; néha = 1; gyakran = 2; mindennap = 3 pont). A szülői verzióban szerepel egy negyedik oszlopkérdés, a gyermek kora miatt, nem vonatkozik rá válasszal. Az életminőség 0–30 között értékelhető, a magasabb pontszám rosszabb életminőséget jelent;
15. A beteg közérzete egy VAS skálán, a vizsgálat pillanatában;
16. A beteg megelégedettségét jelzi igennel vagy nemmel, ha a következő hónapokban a vizsgálat napján észlelteknek megfelelő állapot megmaradna;

### **1.6.3 *Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)/Juvenilis arthritis aktivitási pontszám***

A JADAS a JIA betegségaktivitás megítélésére alkalmas egy adott időpontban. Az aktivitás mértéke abszolút számban fejezhető ki.

A JADAS összetevői a következők:

1. Orvos összesített értékelése a betegség aktivitásáról egy 0–10 vizuális analóg skálán (VAS), ahol 0 = az aktivitás hiányát, 10 = a maximális aktivitást jelzi;
2. Szülő értékelése a gyermeke általános hogylétéről egy 0–10 vizuális analóg skálán (VAS), ahol 0 = nagyon jól érzi magát a gyermek, 10 = nagyon rosszul;
3. Aktív ízületek száma, mely a duzzadt ízületet jelenti, illetve duzzanat hiányában a nyomásérzékeny ízületet, a fájdalmas ízületi mozgást;
4. Vörösvérsejt-süllyedés vagy C-reaktív proteinszint, mindegyik élettani határon belüli értéke 0–10 közötti érték lehet;

2009-től a PRINTO munkatársai, főleg Consolaro vezetésével több JADAS-verziót is kifejlesztettek (Consolaro A et al. 2009, 2014, 2016). Az egyes JADAS indexek a vizsgált ízületi számban különböznek egymástól, értékük az egyes változók összegéből adódik. JADAS71 (0–71 ízület) maximális érték: 101; JADAS27 (0–27 ízület) maximális érték: 57; JADAS10 (0–10 ízület) ez utóbbi maximális értéke aszerint változik, hogy a vörösvérsejt-süllyedést vagy a C-reaktív proteinszint értéket tartalmazza-e a vizsgálat, ha nem Clinical (c) cJADAS10 értékről van szó, maximális pontszáma 0–30 között van, ha igen, akkor a JADAS10-ről van szó, 0–40 közötti maximális értékkel. Könnyű értékelése miatt az egymással jól korreláló JADAS10 és cJADAS10 terjedt el leginkább a gyermekreumatológusok körében.

### **1.6.4 *Remisszió (klinikailag inaktív betegség)***

ACR 2011 szerint klinikailag remisszióban van a beteg, amennyiben:

1. Nincs aktív ízület, mely a duzzadt ízületet jelenti, illetve duzzanat hiányában a nyomásérzékeny ízületet, a fájdalmas ízületi mozgást;
2. Nincsenek JIA-ra jellemző szisztémás tünetek (láz, rash, serositis, splenomegalia, nyirokcsomó-megnagyobbodás);

3. Nincs aktív uveitis a Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working group alapján;
4. Az akut fázisproteinek élettani határon belüli tartományba esnek, vagy nem JIA-val kapcsolatosak;
5. Reggeli ízületi merevség  $\leq$  mint 15 perc;
6. Orvos összesített értékelése a betegség aktivitásáról egy 100 mm-es vizuális analóg skálán = 0;

Ha a beteg a fentiek mellett az első hat hónapban valamilyen gyógyszert szed a JIA betegségére, a klinikai remisszió elnevezése: klinikai remisszió gyógyszer mellett, ha 12 hónapja nem szed gyógyszert JIA betegségére, gyógyszermentes klinikai remisszióról van szó (Wallace CA et al. 2011).

A különböző validált indexek bármelyike használható a célérték megítélésére, lényeg, hogy a terápia hatásossága hitelesen mérhető legyen (Ravelli A et al. 2018).

### **1.7 Prognózis**

A JIA nem gyógyítható, de a biológiai terápiák 2000. évi megjelenése óta jelentősen javult a prognózisa. Köszönhető ez a patomechanizmus jobb megismerésének, a biotechnológiai módszerek, genetikai ismeretek fejlődésének. Egyre több beteg részesül biológiai terápiában, és a célzott hatású biológiai terápiák száma is növekszik, mégis, főleg a polyarticularis kórlefordást mutató betegeknél, ami szinte az összes alcsoportot érinti, kudarcokra is számíthatunk. A JIA természetes kórlefordása esetén, korábbi tanulmányok alapján csupán a betegek 40–60% kerül a követési idő alatt klinikailag remisszióba, vagy ér el inaktív állapotot (Ravelli et al. 2007), és csak 6%-ban öt éven túl (Wallace CA et al. 2005). A legjobb prognózisú az oligoarticularis forma, és a polyarticularis-RF pozitív forma kerül legritkábban remisszióba. A szisztémás forma a legrosszabb prognózisú, itt életet veszélyeztető helyzetek alakulhatnak ki (pericarditis, macrophag aktivációs szindróma). Az uveitis glaucomához, cataractához és vaksághoz vezethet. Az ízületi károsodás miatt ízületi deformitás és contractura alakul ki az évek során, igen gyakran helyi növekedési zavarral, végtaghossz-különbséggel, melyek felnőttkorban rokkantsághoz vezetnek. JIA-ban már fiatal életkorban csípőprotézis-beültetésre kerülhet sor. A gyógyszerek okozta mellékhatások vagy az amyloidosis

kialakulása súlyosbítja a helyzetet (Bowyer SL et al. 2003, Barut K et al. 2019). Több olyan prediktív faktor is van, amelyek a betegség rossz prognózisára utalnak, mint amilyen a kezdeti nagy, aktív szimmetrikus polyarthritissel, korai csukló- és csípőérintettség, RF jelenléte és a radiológiai destrukciók korai megjelenése (Ravelli et al. 2007). A felnőttkorba kerülő JIA-sok között magasabb a munkanélküliség, rosszabb egészségi állapotuk és alacsonyabb szociális helyzetük lehet. A betegek 30-50%-ának a betegsége felnőttkorban is aktív. A fellángolásoktól nem mentes krónikus betegség befolyásolhatja a serdülő normális testi, lelki fejlődését, és frusztrációhoz, beilleszkedési zavarokhoz, depresszióhoz vezethet. Mindezek kivédéséhez megfelelő kollaborációra van szükség a felnőtt- és gyermekreumatológusok között, és magának a betegnek is tenni kell ellene (Ruperto N et al. 2018).

Bár a methotrexate-bázisterápia, az intraarticularis szteroidok, a biológiai terápiák alkalmazásával a JIA prognózisa sokat javult, mégis, a kezelés során csak a közepes és alacsony aktivitás elérése várható, a teljes remisszió csak kevés betegnél érhető el. Irodalmi hivatkozások és saját tapasztalataim alapján is a biológiai terápia hatásos és biztonságos. Hatékonysága függ a JIA-ra jellegzetes fenotípustól, a betegség kezdeti időpontjától, a diagnózis időpontjától, a megelőző methotrexate-kezeléstől, a biológiai terápia elkezdési időpontjától, nem utolsósorban a betegség genetikai, valamint immunológiai hátterétől. Feltételezésem szerint a betegek és szüleik számára fontos kérdésekre adhatunk választ az alábbi kutatási célok megválaszolásával.



## **2. CÉLKITŰZÉSEK**

1. Első célom volt a való életből nyert első biológiai terápiával kezelt JIA-s betegek regiszterben szereplő adatainak feldolgozása.
2. Az első biológiai terápiával kezelt JIA-betegek kora, neme, a betegség alcsoportjai, genetikai, immunológiai eltérései, a betegség kiindulási aktivitása közötti összefüggések vizsgálata.
3. Az első biológiai terápia hatékonyságának hosszú távú elemzése az ACR Pedi javulási kritériumai alapján, methotrexate- és/vagy első biológiai terápia mellett, a CHAQ JIA specifikus életminőség-mérő eszköz hazai verziójának alkalmazásával.
4. A hatékonyság hosszú távú megítélése methotrexate- és/vagy első biológiai terápia mellett, a cJADAS10 elemzése alapján az idő múlásával, az extendált oligoarticularis és RF negatív polyarticularis JIA formákban.
5. A felnőttkort elérő, biológiai terápiában részesülő JIA-betegek értékelése az ACR Pedi, CHAQ, cJADAS10 értékek alapján.

### 3. MÓDSZEREK

Az OMINT, ORFI telephely, Klinikai Immunológiai, Felnőtt- és Gyermekreumatológiai Osztályán és ambulanciáján 2002-től JIA polyarticularis kórlefolyás esetén (legalább öt aktív ízületi és további három mozgáskorlátozott ízületi érintettség), a methotrexate-bázissterápia elégtelensége, illetve mellékhatása esetén biológiai terápiákat alkalmazunk a betegeknél. A bővülő betegszám, a hosszú távon kezelt betegekkel kapcsolatban felmerülő kérdések megválaszolásának lehetősége bátorított a folyamatosan frissíthető OMINT-ORFI JIA biológiai terápiás regiszter létrehozására. A regiszter kialakítása a Pharmakovigilanciái (gyógyszerfelügyeleti) beavatkozással nem járó vizsgálat a biológiai terápiákkal és/vagy methotrexate-tal kezelt, Juvenilis Idiopathiás Arthritisben szenvedő betegeken (PHARMACHILD JIA registry), ügyiratszám: 48055-2/2012 EKU (722/PI/12), GYEMSZI OGYEI engedély száma: OGYEI/41383-5/2012, és a Megfigyeléses nyilvántartás az abataceptről Juvenilis Idiopathiás Arthritisben szenvedő betegeknél/An Observational Registry of Abatacept in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (GYEMSZI OGYEI engedély száma: OGYEI/266-4/2015) regiszterminták alapján történt. Jelen dolgozatban „A biológiai terápiák hatásosságának és biztonságosságának hosszú távú tanulmányozása az Országos Reumatológiai Intézet (jogutódja: Országos Mozgásszervi Intézet) Juvenilis Idiopathiás Arthritis biológiai terápiás regiszter adatbázisa alapján”, beavatkozással nem járó megfigyeléses vizsgálat engedélyezése után (engedélyszám: OGYEI/68756-9/2019.04.04), a hatályos jogszabályok és az Orvosok Világszövetsége által elfogadott Helsinki Nyilatkozatban foglaltaknak megfelelően kutattam.

A regiszter az ORFI-ban működő Farkas Károly Alapítvány tulajdona, és a Pfizer Aegrotus Közhasznú Alapítvány anyagi támogatásával jött létre. A regiszterben az adatok rögzítése és tárolása kizárólag az ORFI által biztosított számítógépen történt, csak helyi hálózaton, <http://platformon>, melyhez felhasználónévvel és jelszóval lehet hozzáférni.

#### 3.1 A vizsgálati minta

A minta olyan, a regiszterben szereplő polyarticularis kórlefolyású, első biológiai terápiában részesülő JIA-s betegek prospektív elemzését tartalmazza, akik a szokásos napi gyakorlatban JIA betegségük miatt, a magyar gyógyszerfelírási szabályok

figyelembevételével, a 2002.01.01.–2020.01.01. közötti időszakban az ORFI-ban biológiai terápiában részesültek (methotrexate-terápiával vagy anélkül). Adataikat kezdettől (2003) az Intézet JIA biológiai terápiás regiszterébe rögzítettük, szülői, illetve betegbeleegyezés után. A gyógyszerek az ORFI-ban dolgozó három gyermekreumatológus döntése alapján kerültek felírásra, akik hasonló terápiás elvekkel kezelik betegeiket (dr. Sevcic Krisztina, dr. Balogh Zsolt, dr. Orbán Ilonka). A kezelés hosszáról a vizsgálatot végző orvos döntött, és az orvosi vizitek természetét és gyakoriságát is kizárólag az orvosi vizsgálatot végző határozta meg. A gyógyszert az egészségügyi rendszeren keresztül kapta a beteg. Semmilyen további diagnosztikai vagy monitorozási eljárás nem került alkalmazásra.

### **3.2 Vizsgált változók**

A vizsgált változók két csoportba bonthatók. Betegkövetés kezdetekor ismert változók, amelyek olyan információk a betegekről, amelyek már az első biológiai terápia indításakor is rendelkezésre álltak, valamint követési időszak változók, amelyek az első biológiai terápia kezdése után keletkezett adatokat jelentik.

Biológiai terápia indításakor ismert változók (alapinformációk):

Alapinformációként rendelkezésre állt a betegek neme, születési dátuma, a betegség kezdetének, valamint a diagnózis dátumának időpontja. Ezek alapján meghatároztuk, hogy mennyi idős volt a beteg a betegség kezdetekor, illetve a diagnózis pillanatában. A betegség életkori kezdetét kategorizáltuk 6 év alatti és feletti csoportokba. Ezenfelül ismert volt a betegség alcsoportja, és hogy társult-e hozzá gyulladással járó szembetegség (uveitis). A regiszterben rögzítettük az ACR Pedi mérési összetevőit, az immunológiai adatok közül az ANA és RF, a genetikai adatok közül a HLA DRB1 és HLA B27 értékeket, valamint a megelőző terápiát, amelybe jelenleg csak a methotrexate tartozott, és magát a biológiai terápia fajtáját, a gyógyszerek használatának kezdetét és leállításának idejét, okát. Vizsgáltuk a methotrexate és biológiai terápia mellett kialakuló mellékhatásokat is.

Követési időszak változók:

Ismert volt az elindított biológiai kezelés fajtája, etanercept, adalimumab és tocilizumab, valamint a biológiai terápia hossza. Elemzés során csak az első biológiai terápia megszakitásáig követtük a betegeket. További biológiai terápiákat nem vizsgáltunk. A

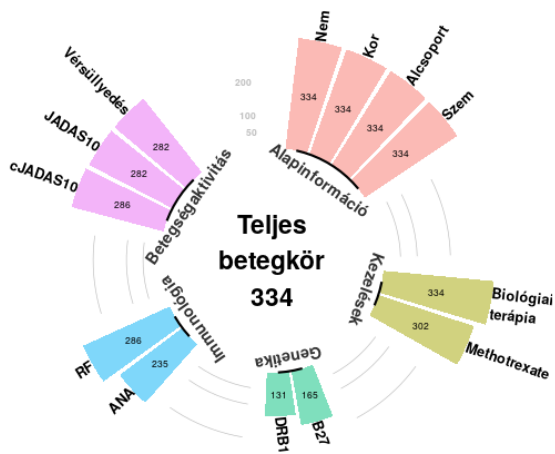
terápiahossz mellett rendelkezésre állt a terápia befejezésének oka. A regiszter adataiból lehetőség volt a betegek javulását vizsgálni. A vizsgált ACR Pedi százalékos javulások a következők voltak: 30%, 50%, 70%, 90% és 100%. A betegeket több időpontban (3. hónapnál, 1. évnél, 2. évnél, 3. évnél) is megvizsgáltuk, hogy megtudjuk milyen számban, illetve arányban teljesítették a javuláshoz szükséges feltételeket. Minden egyes relatív időponthoz megkerestük a hozzá legközelebb tartozó méréseket. A 2003-as naptári év, a biológiai terápia megjelenésének ideje. Az ez előtt és után diagnosztizált betegek javulását külön elemeztük.

A klinikai remisszió megítélésére az ACR 2011 kritériumait alkalmaztuk.

A betegségaktivitás megítélésére a 2021-es ACR JADAS10 és cJADAS10 vágáspontjait használtuk fel. Ez a fajta kategorizálás csak az extendált oligoarticularis és RF negatív polyarticularis alcsoportokra vonatkozott.

### **3.3 Statisztikai módszerek**

Hiányzó adatok miatt az elemzés bizonyos részeiben nem az összes beteg került elemzésre, hanem csupán azok, akikre a vizsgálni kívánt információk rendelkezésre álltak. Azt, hogy az adott információ hány betegre elérhető, kör alakú oszlopdiagrammal ábrázoltuk (1. ábra). Teljes betegkör esetén a főbb alapadatokra vonatkozólag a következő látható.



1. ábra A teljes betegkörre rendelkezésre álló adatok bemutatása

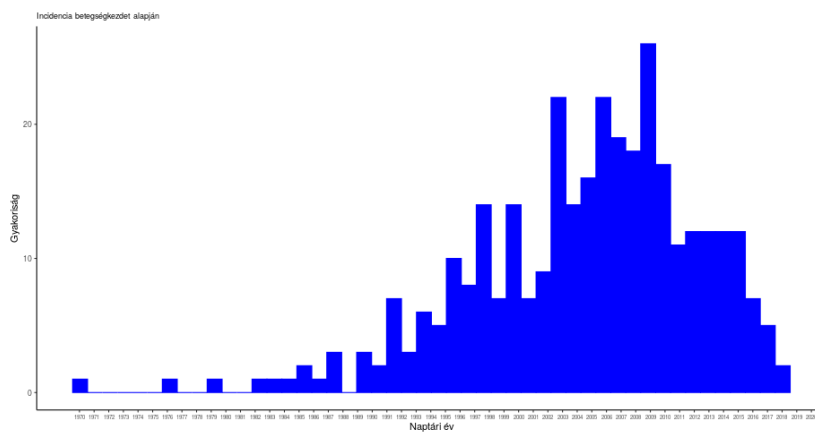
A dolgozatban az éppen vizsgált betegkörre vonatkozó oszlopokat zöld színnel kiemeltük. Kör alakú oszlopdiagram esetén a kör közepében megjelenik, hogy mely betegkörre vonatkozóan vizsgáljuk az elérhető adatokat, majd a változókat csoportokba rendezve ábrázoljuk, hogy mely változóból hány betegre áll rendelkezésre adat. A fenti ábrán teljes betegkörre vizsgáltuk meg az elérhető adatokat. Látható, hogy az összes betegre (334 fő) rendelkezésre állt minden alapinformáció, viszont csak 235 beteg esetén állt rendelkezésre ANA információ. A folytonos változókra (mint például események között eltelt napok száma, megelőző methotrexate-terápia hossza) a hisztogram mellett leíró statisztikák (minimum, 25%-os percentilis, medián, átlag, 75%-os percentilis, maximum) is készültek. Kategorikus adatok bemutatása kördiagram, illetve oszlopdiagram alkalmazásával történt. Ezenfelül dobozdiagrammal vizsgáltuk a folytonos változókat, bizonyos kategorikus változó szerint rétegezve. A statisztikai kapcsolatvizsgálat kategorikus változók esetén Fisher-féle egzakt teszt alkalmazásával történt, míg folytonos és kategorikus adatoknál ANOVA teszt került alkalmazásra. Eredményünket abban az esetben tekintettük szignifikánsnak, amennyiben a teszthez tartozó p-érték kisebb értéket vett fel, mint 0,05. Az első biológiaiterápia-hossz elemzését, valamint a biológiai terápia kezdetétől a különböző javulásokig eltelt időt Kaplan–Meier-túlélésfüggvénnyel vizsgáltuk, ahol az egyes rétegekhez tartozó görbék lograng próbával kerültek összehasonlításra. Javulás esetén az eltelt időkre az alapadatok hatását Cox-féle arányos kockázat modell segítségével is vizsgáltuk, ahol teljes modellből kiindulva AIC értéken alapuló változószelekcióval kerestük a legoptimálisabb modellt.

## 4. EREDMÉNYEK

### 4.1 A való életből nyert első biológiai terápiával kezelt JIA-s betegek regiszterben szereplő adatainak feldolgoása

#### 4.1.1 Incidencia

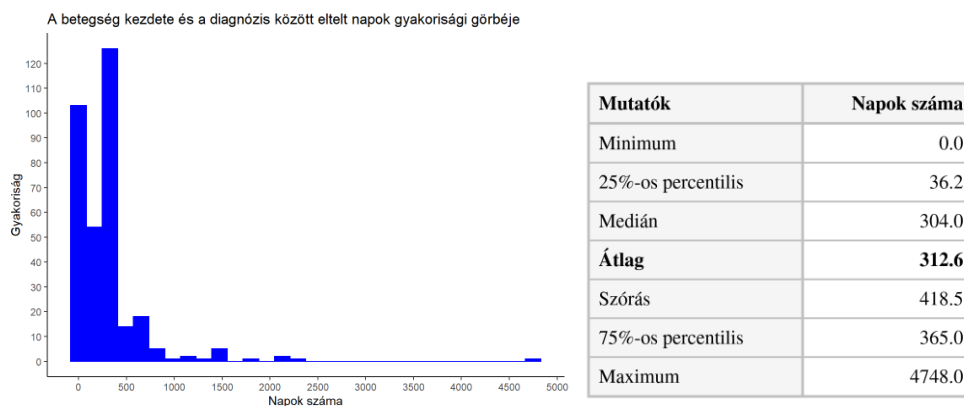
A 2. ábrán a betegség kezdete alapján az incidencia látható. Az első beteg betegsége 1970-ben kezdődött, a legutolsó betegé pedig 2018-ban (2. ábra).



2. ábra Incidencia a betegség kezdete alapján

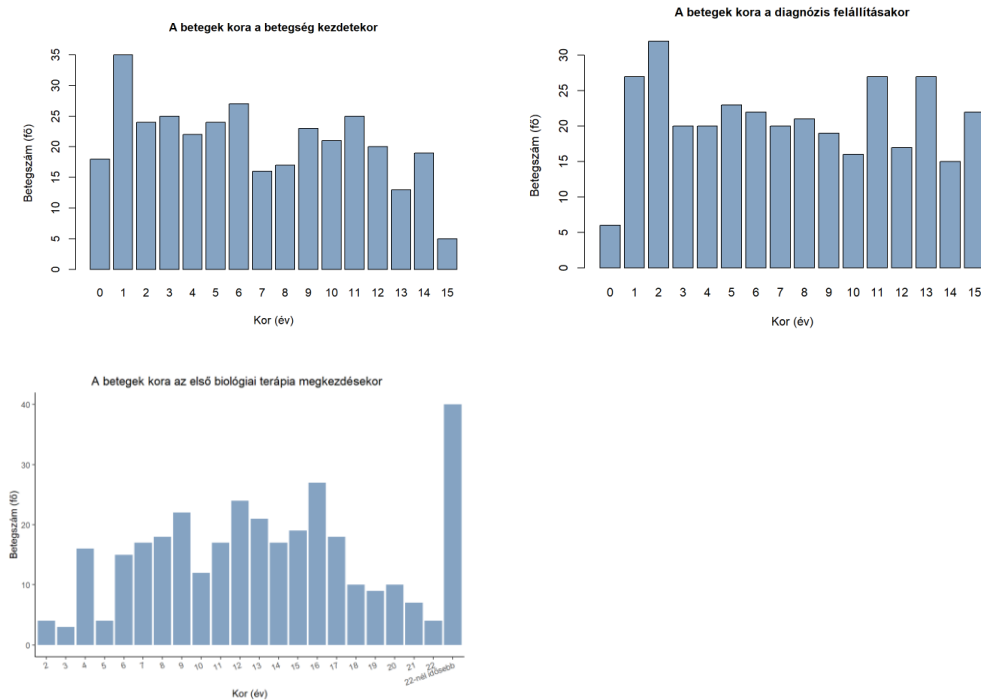
#### 4.1.2 Az eltelt napok száma a betegség kezdetétől a diagnózisig

A betegség kezdetétől a diagnózisig az eltelt napok átlaga 312,6, mediánja 304 nap. A magas szórás (418,5 nap) azzal magyarázható, hogy néhány beteg esetén kiugróan magas az eltelt napok száma (3. ábra).



3. ábra Betegség kezdete és a diagnózis között eltelt napok statisztikája

### 4.1.3 A vizsgálatban részt vevő személyek életkora különböző időpontokban



Mutatók	Betegség kezdetekor	Diagnóziskor	Első biológiai terápia kezdetekor
Minimum	0.0	0.0	2.0
25%-os percentilis	3.0	3.0	9.0
Medián	6.0	7.0	13.0
<b>Átlag</b>	<b>6.6</b>	<b>7.5</b>	<b>14.1</b>
Szórás	4.4	4.5	7.2
75%-os percentilis	10.0	11.0	17.0
Maximum	15.0	15.0	41.0

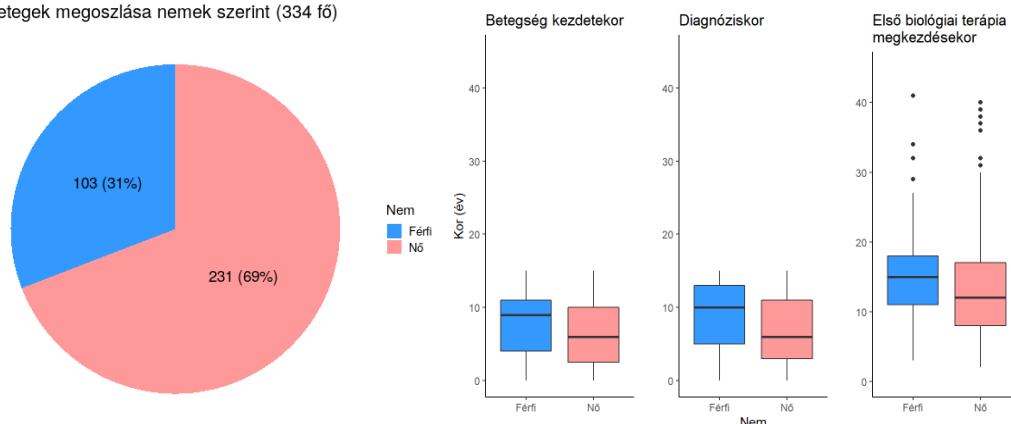
#### 4. ábra Betegek kora a különböző időpontokban

A mediánéletkor a betegség kezdetekor 6 év volt, az átlagéletkor 6,6 év. A legfiatalabb beteg 0, a legidősebb beteg 15 éves volt. A koreloszlás egyenletesnek tekinthető, egyedül a 15 évesek vannak a betegség kezdetekor valamelyest alulreprezentálva. A betegek mediánéletkora a diagnózis felállításakor 7 év volt, átlagéletkora 7,5 év. A legfiatalabb beteg 0, a legidősebb beteg 15 éves volt. A koreloszlás itt is egyenletesnek tekinthető, csupán az egy évnél fiatalabbak voltak relatíve kevesen. Az első biológiai terápiára a betegek 14,1 éves átlagéletkorában és 13 éves mediánéletkorában került sor. A legfiatalabb beteg 2, a legidősebb beteg 41 éves volt. A biológiai terápia elindítása a legtöbb esetben a betegek 22 éves kora után történt (4. ábra).

#### 4.1.4 A betegek nem szerinti eloszlása

A vizsgálatban szereplő betegek 69,2%-a nő (231 fő), 30,8%-a férfi (103 fő). A női betegek medián- és átlagéletkora a betegség kezdetekor (6 és 6,13 év) alacsonyabb volt, mint a férfi betegeké (9 és 7,78 év). A férfi betegek medián- és átlagéletkora diagnóziskor (10 és 8,75 év) magasabb volt, mint a női betegeké (6 és 6,96 év). A női betegek hamarabb (12 év a medián- és 13,7 év az átlagéletkor) kezdik meg az első biológiai terápiát, mint a férfi betegek (15 év a medián- és 15 év az átlagéletkor). A 6 év felettiek aránya a férfiak között magasabb, mint a nők között a betegség kezdetekor és diagnóziskor is. A betegek neme és kora között szignifikáns volt a kapcsolat (5. ábra).

A betegek megoszlása nemek szerint (334 fő)



	Férfi	Nő	p-érték
Betegszám	103	231	
Kor a betegség kezdetekor (átlag (szórás))	7.78 (4.40)	6.13 (4.26)	0.001
6 év felettiek aránya a betegség kezdetekor (%)	70 (68.0%)	116 (50.2%)	0.003
Kor a diagnóziskor (átlag (szórás))	8.75 (4.53)	6.96 (4.42)	0.001
6 év felettiek aránya a diagnóziskor (%)	75 (72.8%)	131 (56.7%)	0.005
Kor a biológiai terápia kezdetekor (átlag (szórás))	15.03 (6.59)	13.68 (7.46)	0.114

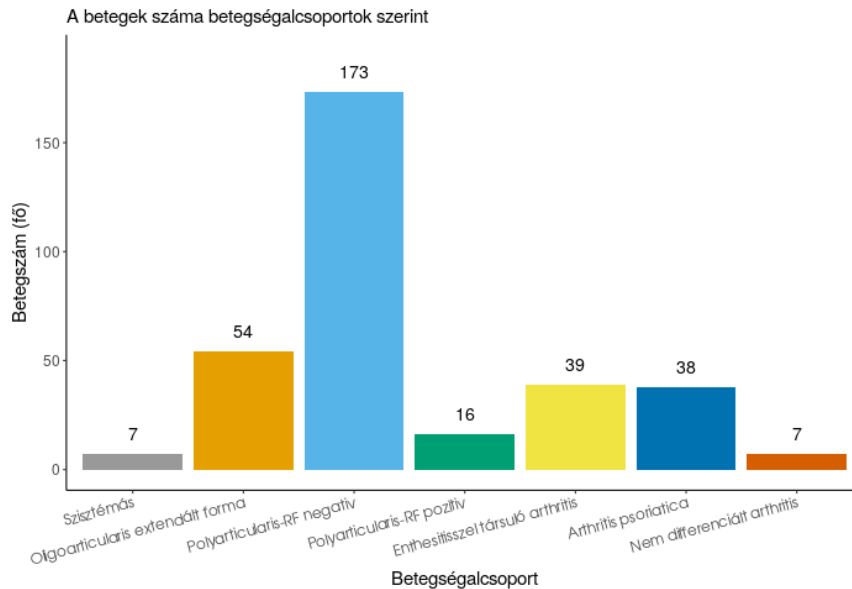
#### 5. ábra Nem és kor közti kapcsolat

A betegek 69,2%-a női beteg (231 fő) volt. A női betegek életkora a betegség kezdete és a diagnózis idején (6,13/6,96 év) szignifikánsan kisebb ( $p = 0,001$ ) volt a férfi betegekhez képest (7,78/8,75 év). A hat év felettiek aránya a betegség kezdetekor és a diagnóziskor is szignifikánsan magasabb férfiakban.



#### 4.1.5 JIA-alcsoportok vizsgálata

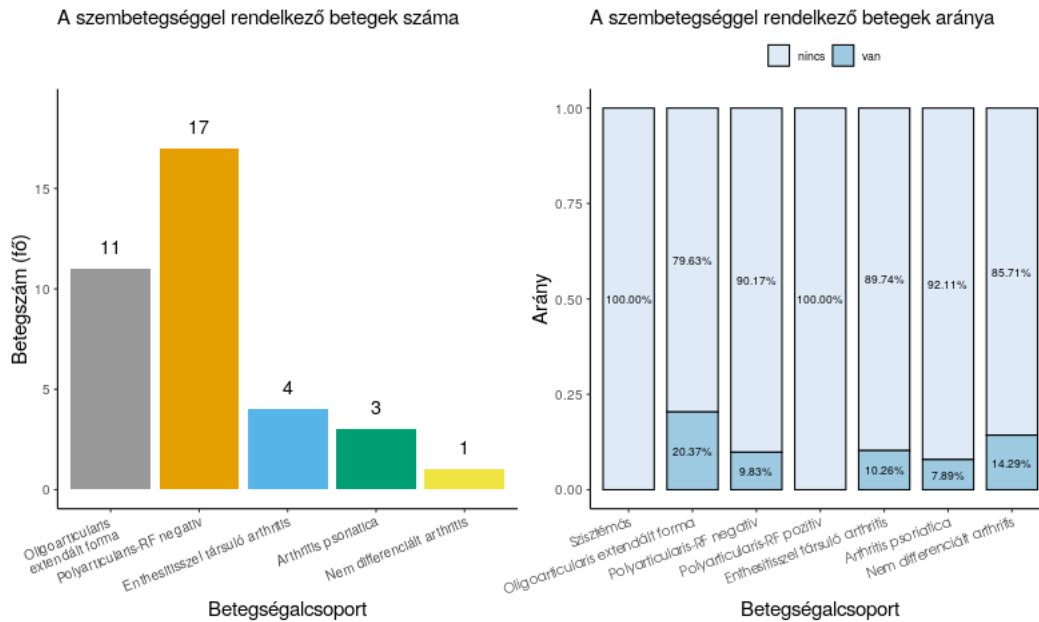
A vizsgált személyek több mint fele (51,8%, 173 fő) a betegség polyarticularis-RF negatív formájával rendelkezett, ezt követően az oligoarticularis extendált (16,2%, 54 fő) és az enthesitisszel társuló (11,7%, 39 fő) forma fordult elő leggyakrabban. A betegség arthritis psoriatica alcsoportjával a betegek 11,4%-a, összesen 38 fő rendelkezett (6. ábra).



6. ábra Betegségalcsoportok

#### 4.1.6 Uveitis vizsgálata

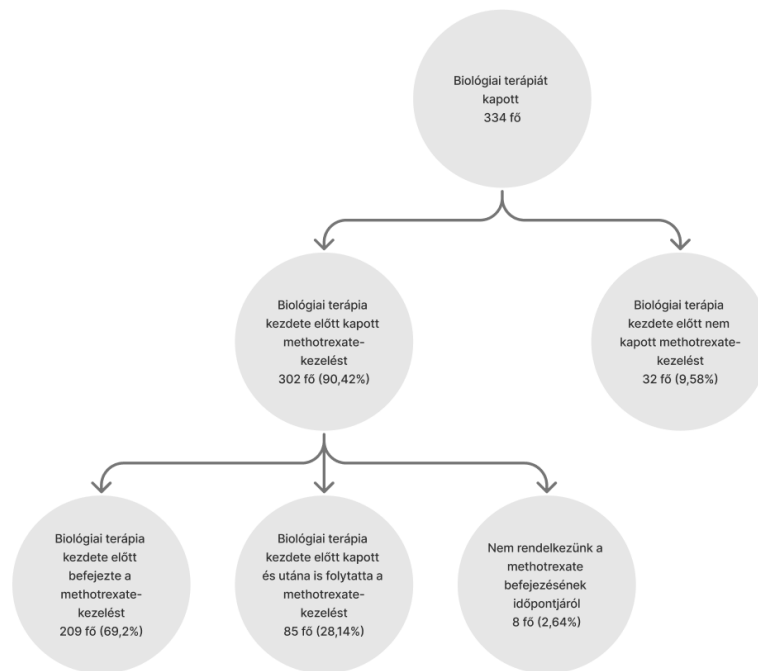
A betegek jelentős része, összesen 298 beteg, nem szenvedett gyulladással járó szembetegségben. A vizsgált betegkörben 36 fő, a betegek 10,8%-a volt érintett ebben a betegségben. A 36 főnek közel a fele a betegség polyarticularis-RF negatív formájával rendelkezett (17 fő, 47,22%), ezt követően az oligoarticularis extendált formában fordult elő leggyakrabban (11 fő, 30,56%) (7. ábra).



7. ábra Uveitis és a betegségcsoportok kapcsolata

#### 4.1.7 Megelőző methotrexate-kezelés vizsgálata

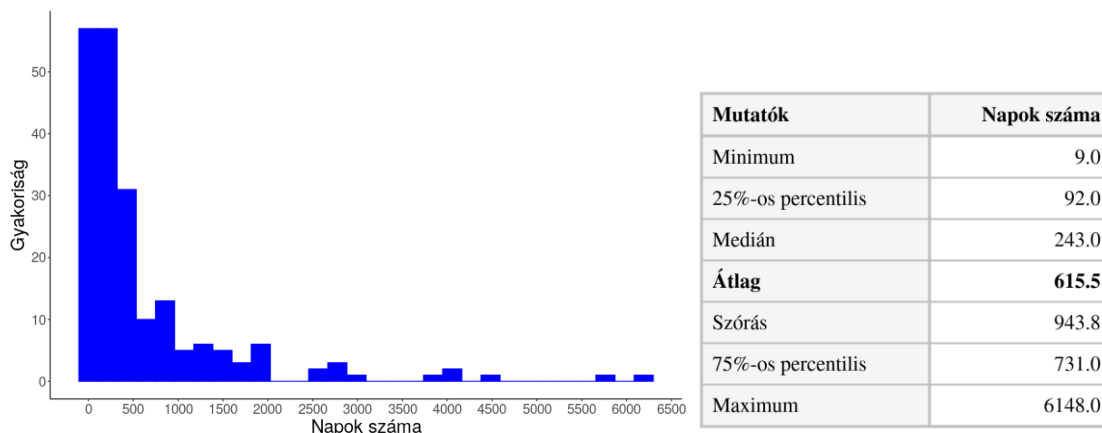
Csupán a betegek 10%-a (32 fő) nem részesült methotrexate-kezelésben. A biológiai terápia kezdetét megelőzően a betegek 90,41%-a (302 fő) részesült methotrexate-kezelésben. Közülük 209 (69,20%) fő az első biológiai terápia kezdetét megelőzően (vagy a biológiai terápia kezdése napján) befejezte a methotrexate-kezelést. 85 (28,14%) betegnél a methotrexate-kezelés az első biológiai terápia kezdetét követően ért véget, a maradék 8 (2,64%) fő esetén nem rendelkezünk a methotrexate-kezelés befejezésének időpontjára vonatkozó információval (8. ábra).



8. ábra Megelőző methotrexate-kezelés főbb betegszámai

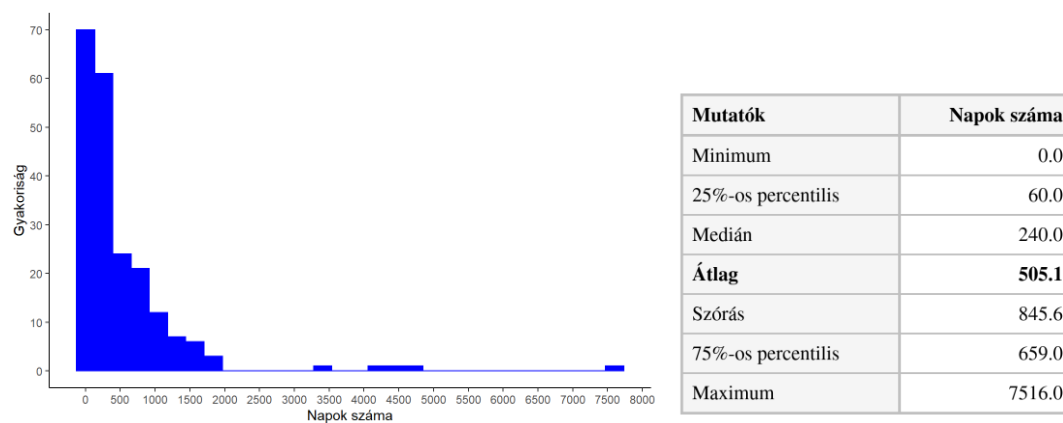
A következő szakaszban külön elemeztük azokat, akiknek a biológiai terápia előtt véget ért a megelőző methotrexate-kezelésük (209 fő; 69,2%), illetve akiknek nem ért véget (85 fő; 28,14%).

Először a befejezett methotrexate-kezeléseket vizsgáltuk. Az alábbi ábrán (9. ábra) ennek a leíró statisztikái láthatók, illetve a hisztogramja. Az eloszlás jobbra ferde, azaz gyakoribbak a rövidebb methotrexate-terápia-hosszok. Az adatok között négy negatív érték van, ezeknél a befejezés dátuma a kezdés előtti érték volt. Az alábbi elemzés során a negatív értékeket nem vettük figyelembe, így azt csak 205 betegre végeztük. Az átlagos methotrexate-terápia-hossz 615 nap volt, míg a medián 243 nap.



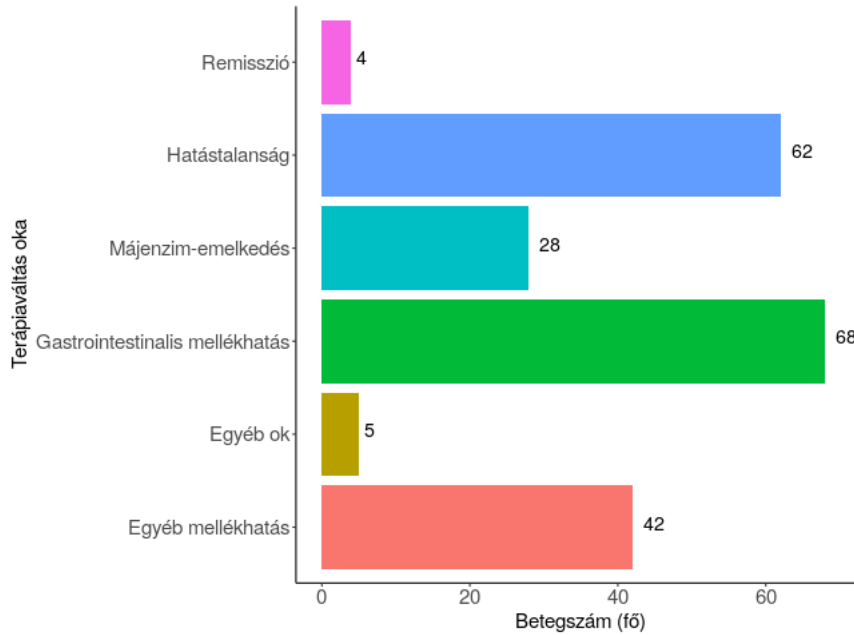
9. ábra Biológiai terápia előtt befejezett methotrexate-kezelés hosszának leíró statisztikái

Megvizsgáltuk, hogy a methotrexate-kezelés befejezését követően hány nap telt el az első biológiai terápia megkezdéséig. Ebben az esetben is jobbra ferde eloszlást tapasztaltunk. Az eltelt mediánidő 240 nap, míg az átlagos eltelt idő 505 nap volt (10. ábra).



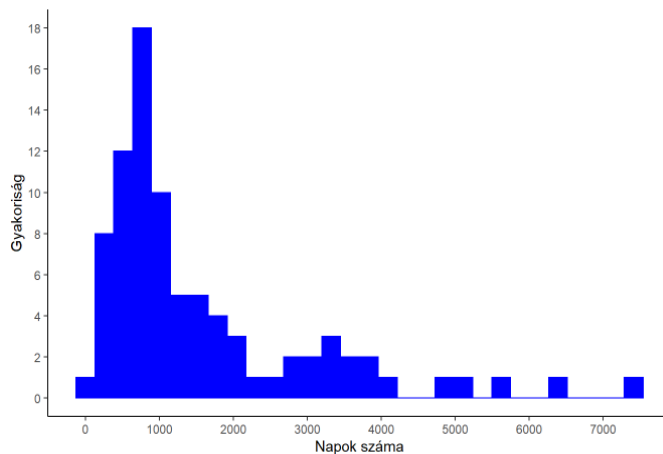
10. ábra A biológiai terápiát megelőző methotrexate-terápia vége és a biológiai terápia indítása között eltelt napok leíró eredménye

A methotrexate-terápia befejezésének okai között leggyakrabban a gastrointestinalis (32%) mellékhatás szerepel, ezt követte a hatástalanság (29,66%), de gyakori volt az egyéb mellékhatás (20%) miatti megszakítás (leucopaenia, visszatérő légúti hurut, bőrjelenség, álmatlanság), illetve a májenzim-emelkedettség (13,4%). Remisszió 2%-ban fordult elő (11. ábra).



11. ábra Methotrexate-kezelés befejezésének okai (N = 209)

A következőkben annak a 85 főnek a methotrexate-terápia-hosszát ismertetjük, akik nem fejezték be az első biológiai terápia előtt a kezelésüket. Az alábbi ábrán ezen terápiahosszok hisztogramját és leíró statisztikáit láthatjuk. A terápia hosszába beleszámított a biológiai terápia alatti methotrexate hossza is. Ezek a methotrexate-kezelések jelentősen hosszabbak, mint az előző szakaszban vizsgáltak. Átlagos hossz 1587 nap volt (4,3 év), a mediánhossz pedig 1021 nap volt (2,8 év) (12. ábra).



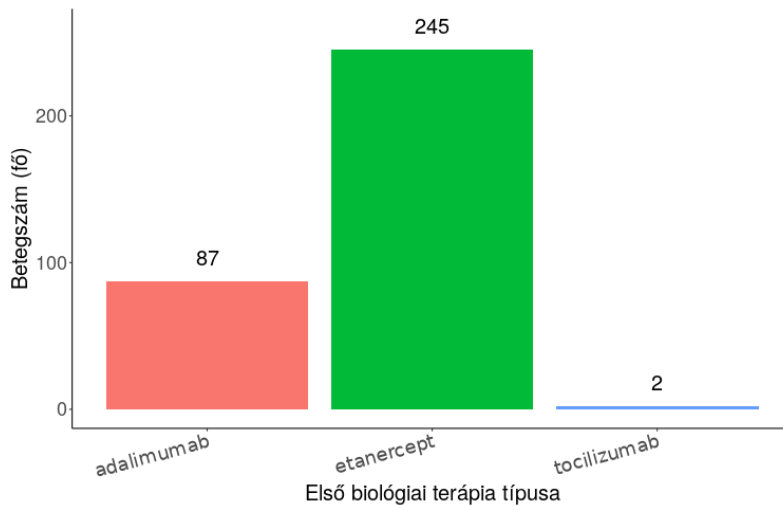
Mutatók	Napok száma
Minimum	97.0
25%-os percentilis	642.0
Medián	1021.0
<b>Átlag</b>	<b>1587.0</b>
Szórás	1496.0
75%-os percentilis	1929.0
Maximum	7507.0

12. ábra Biológiai terápia előtt be nem fejezett methotrexate-kezelés hosszának leíró statisztikái

#### 4.1.8 Első biológiai terápia jellemzői

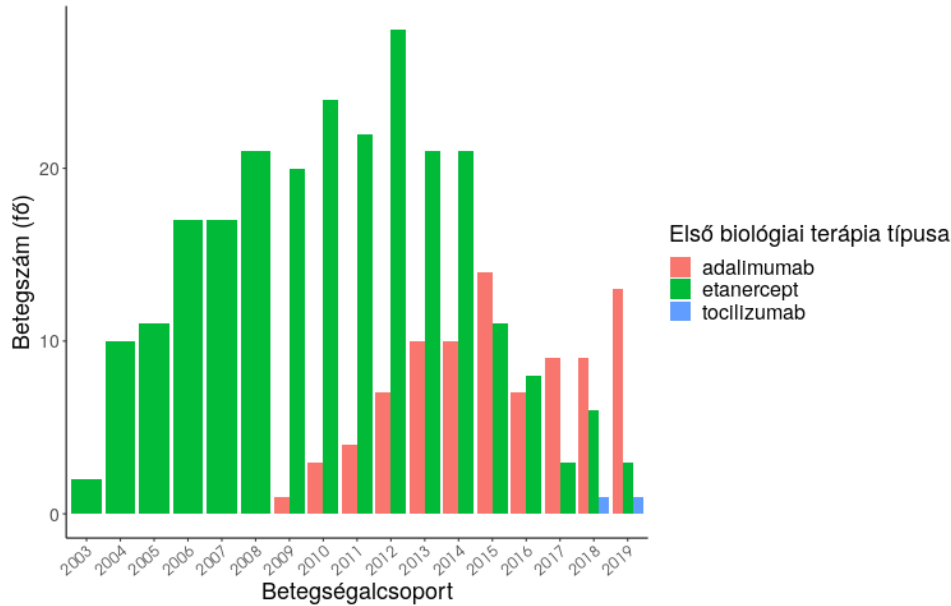
##### 4.1.8.1 Biológiai terápia típusa

A 334 betegadat elemzése alapján, a betegek közel háromnegyede (73,35%, 245 fő) etanercept-, több mint negyede (26,04%, 87 fő) adalimumabterápiában részesült legelőször betegútja során, tocilizumabkezelést mindössze 2 fő (0,6%) kapott első kezelésként a vizsgált időszakban (13. ábra).



13. ábra Induló biológiai terápia típusa

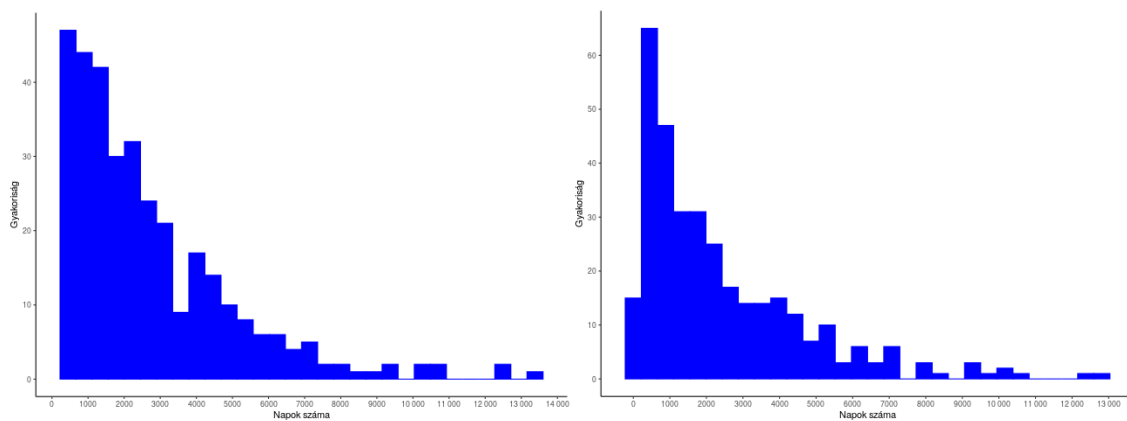
A legelső biológiai terápia 2002-ben került kiváltásra, az adatok csak 2003-tól érhetőek el. Kezdetben minden beteg etanerceptterápiával kezdett. Az adalimumabterápiával kezelt betegek száma 2009-től növekedett, ezzel párhuzamosan az etanerceptterápia visszaszorult. A betegek tocilizumabterápiával történő kezelése 2018-ban kezdődött meg (14. ábra).



14. ábra Az egyes biológiaiterápia-típusok indítása naptári évek szerint

A betegség kezdetétől az első biológiai terápiáig eltelt napok mediánja 2130 nap, megközelítőleg 6 év, átlagos értéke pedig 2709,8 nap volt (több mint 7 év). Az eltelt napok száma az egyes betegek esetén nagymértékben eltér az átlagtól (a szórás 2322,9 nap, több mint 6 év).

A diagnózistól az első biológiai terápiáig eltelt napok mediánja 1706 nap, körülbelül 5 év, átlagos értéke pedig 2399,1 nap volt (4,7 év). Az eltelt napok száma az egyes betegek esetén nagymértékben eltér az átlagtól (a szórás 2283,1 nap, több mint 6 év) (15. ábra).



Mutatók	Napok száma	Mutatók	Napok száma
Minimum	253.0	Minimum	6.0
25%-os percentilis	1018.2	25%-os percentilis	697.0
Medián	2130.0	Medián	1706.0
<b>Átlag</b>	<b>2709.8</b>	<b>Átlag</b>	<b>2399.1</b>
Szórás	2322.9	Szórás	2283.1
75%-os percentilis	3807.2	75%-os percentilis	3585.2
Maximum	13188.0	Maximum	12822.0

15. ábra A betegségkezdettől és diagnózistól a biológiai terápia kiváltásáig eltelt napok leíró statisztikái

Az egyes terápiás karok kiegyenlítettek voltak a betegek vizsgált változóira nézve. Egyedül a szembetegek tekintetében tapasztaltunk szignifikáns különbséget a terápiás csoportok között. Az uveitisszel társuló JIA-s betegek szignifikánsan magasabb arányban (19,5%) kaptak első biológiai terápiaként adalimumabkezelést (1. táblázat).



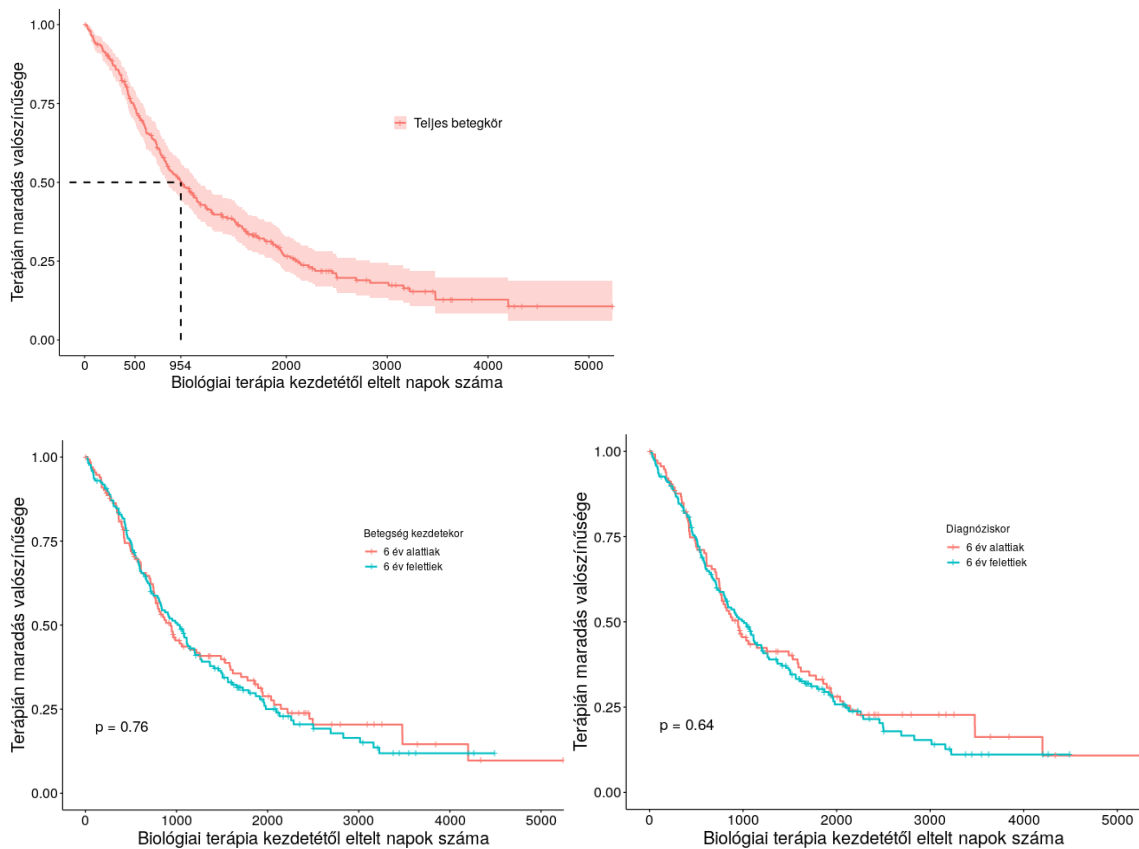
1. táblázat Alapinformációk és a biológiaiterápia-típusok betegeinek összehasonlítása

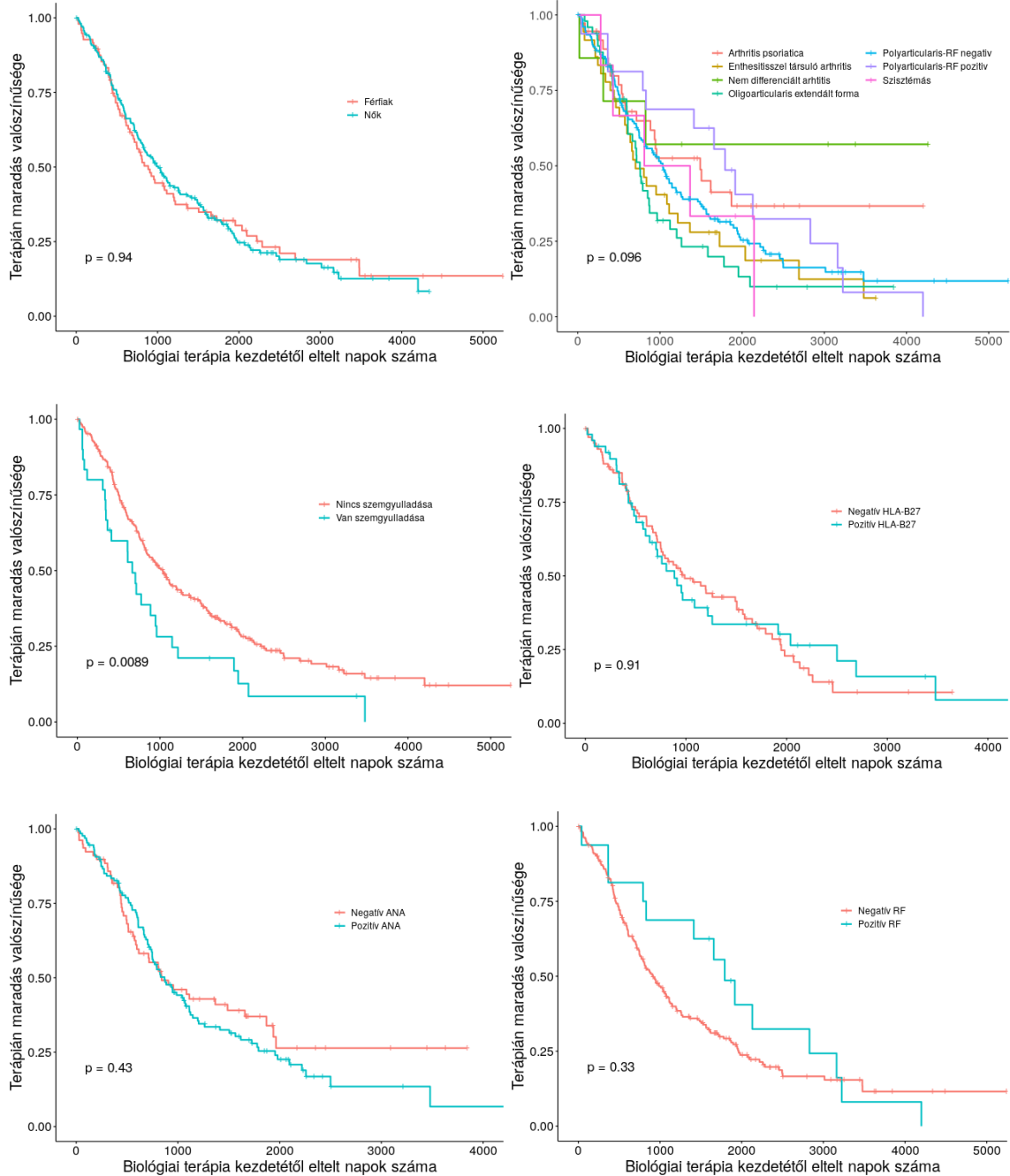
	etanercept	adalimumab	tocilizumab	p-érték
Betegszám	245	87	2	
Kor a betegség kezdetekor (átlag (szórás))	6.53 (4.31)	6.89 (4.50)	9.50 (4.95)	0.526
6 év felettek aránya a betegség kezdetekor (%)	136 (55.5)	48 (55.2)	2 (100.0)	0.661
Kor a diagnóziskor (átlag (szórás))	7.41 (4.48)	7.74 (4.66)	10.50 (4.95)	0.546
6 év felettek aránya a diagnóziskor (%)	152 (62.0)	52 (59.8)	2 (100.0)	0.623
Kor a biológiai terápia kezdetekor (átlag (szórás))	13.80 (6.87)	14.87 (8.05)	16.50 (13.44)	0.439
Neme = nő (%)	172 (70.2)	57 (65.5)	2 (100.0)	0.510
Betegség típusa (%)				NA
Arthritis psoriatica	30 (12.2)	8 (9.2)	0 (0.0)	
Nem differenciált arthritis	25 (10.2)	14 (16.1)	0 (0.0)	
Enthesitisszel társuló arthritis	6 (2.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	
Oligoarticularis extendált forma	35 (14.3)	19 (21.8)	0 (0.0)	
Polyarticularis-RF negatív	129 (52.7)	43 (49.4)	1 (50.0)	
Polyarticularis-RF pozitív	15 (6.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	
Szisztémás	5 (2.0)	1 (1.1)	1 (50.0)	
<b>Szembetegek (%)</b>	19 (7.8)	17 (19.5)	0 (0.0)	<b>0.016</b>
HLA DRB1*01	32 (34.8)	9 (23.1)	0 (NaN)	0.220
HLA DRB1*03	12 (13.0)	7 (17.9)	0 (NaN)	0.588
HLA DRB1*04	16 (17.4)	3 (7.7)	0 (NaN)	0.183
HLA DRB1*07	7 (7.6)	4 (10.3)	0 (NaN)	0.732
HLA DRB1*08	25 (27.2)	5 (12.8)	0 (NaN)	0.110
HLA DRB1*09	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (NaN)	1.000
HLA DRB1*11	34 (37.0)	19 (48.7)	0 (NaN)	0.245
HLA DRB1*12	4 (4.3)	1 (2.6)	0 (NaN)	1.000
HLA DRB1*13	18 (19.6)	7 (17.9)	0 (NaN)	1.000
HLA DRB1*14	7 (7.6)	5 (12.8)	0 (NaN)	0.340
HLA DRB1*15	8 (8.7)	4 (10.3)	0 (NaN)	0.750
HLA DRB1*16	9 (9.8)	4 (10.3)	0 (NaN)	1.000
HLA B27 pozitív	33 (29.5)	20 (37.7)	0 (NaN)	0.291
ANA pozitív	99 (64.3)	43 (54.4)	1 (50.0)	0.303
RF pozitív	15 (7.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	0.179
Vérsüllyedés	21.86 (19.81)	15.97 (12.79)	18.00 (NA)	NA
JADAS-10	17.84 (5.73)	15.89 (6.97)	21.80 (NA)	NA
cJADAS-10	17.71 (5.09)	16.29 (6.65)	22.00 (NA)	NA

#### 4.1.8.2 Első biológiai terápia hossza

A következő szakaszban a betegek első biológiai terápiájának idejét vizsgáltuk meg Kaplan–Meier-túlélésfüggvény segítségével. A görbe nem érte el a 0 szintet, tehát voltak olyan betegek, akiknél a követési időszak (2003.01.01–2020.01.01) hamarabb befejeződött, mint az első biológiai terápiájuk. A mediánértéket a görbe a 954. napon érte el, ami azt jelenti, hogy 50% annak a valószínűsége, hogy a beteg a 954. (2,64 év) napon még részesül az első biológiai kezelésben. A terápiahossz-elemzéseket több alapadatra is elvégeztük. Szignifikáns különbséget csupán a szembetegség esetén tapasztaltunk. A szembetegek esetén szignifikánsan hamarabb véget ért az első biológiai terápia, mint azoknál a betegeknél, akik nem szenvedtek szembetegségben. A túlélési görbék a 16. ábrán tekinthetők meg.

N = 334 (961,7 betegév)





16. ábra Biológiaiterápia-hossz Kaplan–Meier-túlélésfüggvényei teljes betegkörre és a kiemelt rétegekre

#### 4.1.8.3 Biológiai terápia befejezésének oka

Az adattáblában rendelkezésre állt az az információ is, hogy mi volt a biológiai terápia befejezésének oka. Ez a 2. táblázatban tekinthető meg, a biológiaiterápia-indítás

függvényében. A táblázatból kiderül, hogy 304 beteg fejezte be a vizsgálati időszak alatt az első biológiai terápiáját.

## 2. táblázat Biológiai terápia befejezésének oka

Mutató	Kiinduláskor	3. hónap	6. hónap	12. hónap	24. hónap	36. hónap	48. hónap	60. hónap	60 hónapnál több
Terápiát befejező betegek száma	0	15	27	58	132	185	210	240	304
Remisszió	0	0	1	4	41	65	70	76	82
Hatástalanság	0	2	5	15	27	33	36	40	50
Egyéb mellékhatás	0	2	3	8	14	18	19	21	26
Léguti hurut	0	0	0	1	1	2	3	6	7
Graviditas	0	2	3	3	3	4	5	5	5
Gastrointestinalis mellékhatás	0	0	0	1	1	2	3	3	3
Szemgyulladás	0	0	0	1	2	3	3	3	3
Súlygyarapodás	0	0	1	1	1	1	1	1	2
Májenzim-emelkedés	0	0	1	1	1	1	1	1	1
Egyéb ok	0	9	13	23	41	56	69	84	125

Az első biológiai terápiát tehát 82 beteg remisszió (27%) miatt hagyta el, hatástalanság miatt 50 beteg (16,44%). 42 betegnél (13,8%) mellékhatások miatt, 125 betegnél (41,1%) más indok miatt kellett megszakítani a terápiát. 5 beteg graviditas miatt hagyta abba a terápiát.

Megvizsgáltuk, hogy a csoportok között van-e esetleg eltérés a vizsgált változók tekintetében. Azt tapasztaltuk, hogy a női betegek legnagyobb arányban abban a csoportban voltak jelen, ahol mellékhatások miatt történt a biológiai terápia megszakítása, legkisebb arányban, ahol hatástalanság miatt.

Genetikai adatok esetében a terápia befejezési okai között szignifikánsan eltért a HLA DRB1\*03 allállal rendelkezők aránya. Egy HLA DRB1\*03 génnel rendelkező beteg sem ért el remissziót. A HLA DRB1\*03 génnel rendelkezők aránya a terápiát hatástalanság miatt megszakító betegek között volt a legnagyobb.

A vizsgált terápiát befejező 304 betegből 207 rendelkezik ANA-méréssel. Közülük 129 fő (62,3%) eredménye pozitív. A hatástalanság miatt megszakító betegek 79,3%-ának, a mellékhatások miatt 66,7%-ának pozitív az ANA-mérése. A remisszióba került betegek 69%-ának volt pozitív ANA-eredménye. Legnagyobb számban fordultak elő a hatástalanság miatt megszakító ANA pozitív betegek. A táblázatban pirossal jelöltük

azokat a főbb megszakitási okokat a szignifikáns változóknál, amelyekben a legnagyobb arányban fordultak elő betegek (3. táblázat).

3. táblázat Befejezési ok szerinti betegrétegek statisztikai összehasonlítása

	Hatástalanság	Más indok	Mellékhatások	Remisszió	p-érték
Betegszám	50	130	42	82	
Kor a betegség kezdetekor (átlag (szórás))	6.82 (4.37)	6.75 (4.28)	5.45 (4.42)	6.99 (4.30)	0.277
6 év feletiek aránya a betegség kezdetekor (%)	29 (58.0)	75 (57.7)	17 (40.5)	50 (61.0)	0.158
Kor a diagnóziskor (átlag (szórás))	7.84 (4.60)	7.73 (4.54)	6.29 (4.42)	7.70 (4.40)	0.284
6 év feletiek aránya a diagnóziskor (%)	30 (60.0)	82 (63.1)	21 (50.0)	56 (68.3)	0.255
Kor a biológiai terápia kezdetekor (átlag (szórás))	13.28 (7.24)	15.10 (6.67)	14.52 (9.23)	13.05 (6.79)	0.172
Neme = nő (%)	27 (54.0)	94 (72.3)	36 (85.7)	51 (62.2)	0.006
Betegség típusa (%)					0.132
Arthritis psoriatica	5 (10.0)	22 (16.9)	5 (11.9)	5 (6.1)	
Nem differenciált arthritis	7 (14.0)	13 (10.0)	1 (2.4)	15 (18.3)	
Enthesitisszel társuló arthritis	1 (2.0)	5 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.2)	
Oligoarticularis extendált forma	8 (16.0)	19 (14.6)	7 (16.7)	15 (18.3)	
Polyarticularis-RF negatív	22 (44.0)	65 (50.0)	25 (59.5)	41 (50.0)	
Polyarticularis-RF pozitív	4 (8.0)	4 (3.1)	3 (7.1)	5 (6.1)	
Szisztémás	3 (6.0)	2 (1.5)	1 (2.4)	0 (0.0)	
Szembetegek (%)	4 (8.0)	11 (8.5)	9 (21.4)	6 (7.3)	0.093
HLA DRB1*01	7 (29.2)	17 (34.7)	7 (36.8)	8 (27.6)	0.880
HLA DRB1*03	6 (25.0)	10 (20.4)	2 (10.5)	0 (0.0)	0.013
HLA DRB1*04	3 (12.5)	7 (14.3)	2 (10.5)	5 (17.2)	0.947
HLA DRB1*07	0 (0.0)	6 (12.2)	1 (5.3)	4 (13.8)	0.260
HLA DRB1*08	8 (33.3)	11 (22.4)	6 (31.6)	5 (17.2)	0.491
HLA DRB1*09	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
HLA DRB1*11	12 (50.0)	19 (38.8)	5 (26.3)	9 (31.0)	0.379
HLA DRB1*12	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	0.140
HLA DRB1*13	6 (25.0)	6 (12.2)	5 (26.3)	6 (20.7)	0.407
HLA DRB1*14	0 (0.0)	7 (14.3)	2 (10.5)	1 (3.4)	0.139
HLA DRB1*15	2 (8.3)	4 (8.2)	1 (5.3)	5 (17.2)	0.550
HLA DRB1*16	2 (8.3)	4 (8.2)	3 (15.8)	4 (13.8)	0.687
HLA B27 pozitív	13 (41.9)	20 (31.2)	5 (22.7)	11 (33.3)	0.541
ANA pozitív	23 (79.3)	52 (52.5)	14 (66.7)	40 (69.0)	0.026
RF pozitív	4 (9.8)	4 (3.6)	3 (8.3)	5 (7.0)	0.382
Vérsüllyedés	24.76 (21.11)	18.41 (15.38)	24.94 (22.31)	19.39 (19.74)	0.132
JADAS10	18.82 (6.76)	17.27 (5.64)	18.09 (5.78)	17.89 (4.54)	0.479
cJADAS10	18.46 (5.52)	17.43 (5.16)	17.52 (5.65)	17.95 (3.83)	0.679

#### 4.1.8.4 Biológiai terápiát váltók és nem váltók csoportjainak összehasonlítása

Összehasonlítottuk azokat a betegeket, akik a betegútjuk során biológiai terápiát váltottak, azon betegekkel, akik nem váltottak, de befejezték első terápiájukat. Összesen 85 beteg (28%) váltott biológiai terápiát. A szembetegek aránya a terápiát váltók között szignifikánsan nagyobb (kétszerese), mint a terápiát nem váltók között. Ez egybecseng a

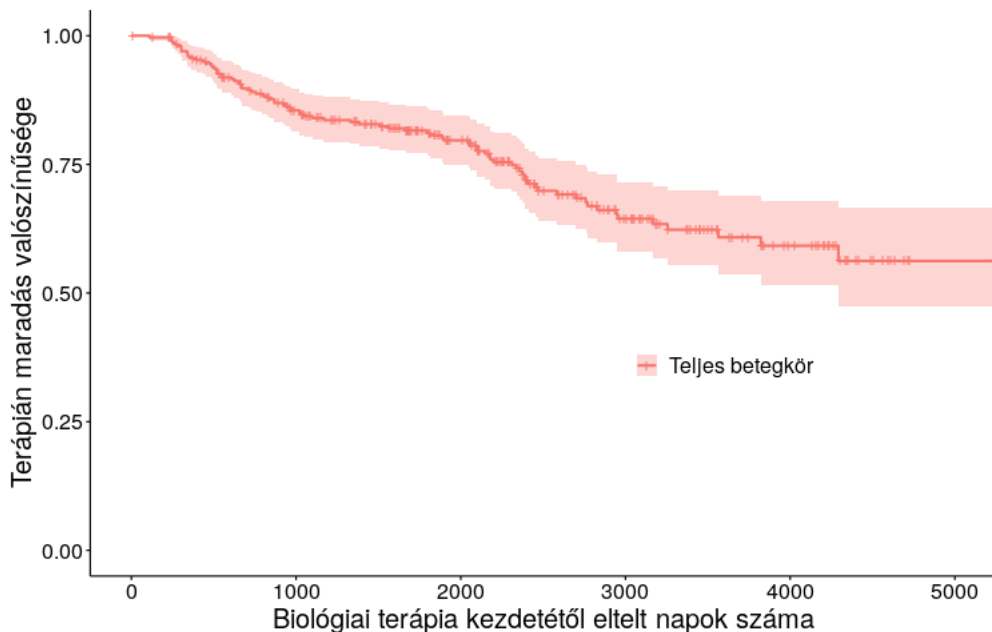
szembetegségre rétegzett Kaplan–Meier-túléléselemzéssel is. A terápiát váltó és nem váltó betegek között szignifikánsan eltért a HLA DRB1\*14 allállal rendelkezők aránya is. Egy terápiaváltó beteg sem rendelkezik HLA DRB1\*14 génnel. Végül szignifikáns különbséget találtunk a terápiát váltó és nem váltó betegek JADAS10 és cJADAS10 mérései között. A terápiát váltóknak a biológiai terápia indulásakor mért JADAS10 és cJADAS10 értékei átlagosan magasabbak, mint a nem váltók mérései (4. táblázat).

4. táblázat Terápiaváltás szerinti rétegek statisztikai összehasonlítása

	Nem váltott	Váltott	p-érték
Betegszám	219	85	
Kor a betegség kezdetekor (átlag (szórás))	6.69 (4.35)	6.53 (4.29)	0.766
6 év felettek aránya a betegség kezdetekor (%)	123 (56.2)	48 (56.5)	1.000
Kor a diagnóziskor (átlag (szórás))	7.56 (4.53)	7.48 (4.48)	0.891
6 év felettek aránya a diagnóziskor (%)	138 (63.0)	51 (60.0)	0.693
Kor a biológiai terápia kezdetekor (átlag (szórás))	14.28 (6.79)	13.88 (8.27)	0.668
Neme = nő (%)	154 (70.3)	54 (63.5)	0.273
Betegség típusa (%)			0.107
Szisztémás	2 (0.9)	4 (4.7)	
Oligoarticularis extendált forma	32 (14.6)	17 (20.0)	
Polyarticularis-RF negatív	116 (53.0)	37 (43.5)	
Polyarticularis-RF pozitív	10 (4.6)	6 (7.1)	
Enthesitisszel társuló arthritis	23 (10.5)	13 (15.3)	
Arthritis psoriatica	30 (13.7)	7 (8.2)	
Nem differenciált arthritis	6 (2.7)	1 (1.2)	
<b>Szembetegek (%)</b>	<b>16 (7.3)</b>	<b>14 (16.5)</b>	<b>0.030</b>
HLA DRB1*01 (%)	27 (32.9)	12 (30.8)	0.839
HLA DRB1*03 (%)	10 (12.2)	8 (20.5)	0.277
HLA DRB1*04 (%)	13 (15.9)	4 (10.3)	0.577
HLA DRB1*07 (%)	9 (11.0)	2 (5.1)	0.500
HLA DRB1*08 (%)	18 (22.0)	12 (30.8)	0.368
HLA DRB1*09 (%)	1 (1.2)	0 (0.0)	1.000
HLA DRB1*11 (%)	29 (35.4)	16 (41.0)	0.553
HLA DRB1*12 (%)	3 (3.7)	1 (2.6)	1.000
HLA DRB1*13 (%)	12 (14.6)	11 (28.2)	0.087
<b>HLA DRB1*14 (%)</b>	<b>10 (12.2)</b>	<b>0 (0.0)</b>	<b>0.029</b>
HLA DRB1*15 (%)	10 (12.2)	2 (5.1)	0.334
HLA DRB1*16 (%)	7 (8.5)	6 (15.4)	0.346
HLA B27 pozitív (%)	31 (31.0)	18 (36.0)	0.582
ANA pozitív (%)	95 (59.0)	34 (73.9)	0.084
RF pozitív (%)	10 (5.3)	6 (8.8)	0.378
Vérsüllyedés (átlag (szórás))	19.68 (18.55)	22.75 (18.91)	0.243
<b>JADAS10 (átlag (szórás))</b>	<b>17.35 (5.39)</b>	<b>19.03 (5.87)</b>	<b>0.031</b>
<b>cJADAS10 (átlag (szórás))</b>	<b>17.38 (4.88)</b>	<b>18.76 (5.01)</b>	<b>0.043</b>

Kaplan–Meier-túlélésfüggvénnyel vizsgáltuk, hogy az első biológiai terápia elkezdésétől mennyi idő telt el a másik biológiai terápiára történő váltásig (17. ábra). Az elemzés

során az számított eseménynek, mikor egy beteg az első típusú biológiai terápia abbahagyása után egy új típusút kezdett el. A terápiaváltásokról 2003.01.01. és 2018.09.01. között voltak elérhető adataink, így a vizsgálatot erre az időszakra végeztük, ez 327 betegévet jelent. A harmadik év végére 84% volt annak a valószínűsége, hogy a beteg még nem váltott más biológiai terápiára.



17. ábra A második biológiai terápia elkezdéséig eltelt idő

## 4.2 Az első biológiai terápiával kezelt JIA-betegek kora, neme, a betegség alcsoportjai, genetikai, immunológiai eltérései, a betegség kiindulási aktivitása közötti összefüggések vizsgálata

### 4.2.1 *Betegek neme és kora, betegség alcsoportjai közötti összefüggések*

A betegség arthritis psoriatica, oligoarticularis extendált és polyarticularis-RF pozitív, RF negatív típusainál a nők nagyobb arányban voltak jelen, míg az enthesitisszel társuló alcsoportnál a férfi betegek voltak többségben. A betegek kora és a betegség alcsoportjai között szintén volt kapcsolat, ami már a korábbi eredményekből is adódik, hiszen a férfiaknál várhatóan magasabb a diagnóziskori életkor, és a férfi betegek az enthesitisszel társuló arthritis csoportjában jelentősen felülreprezentáltak (5. táblázat).

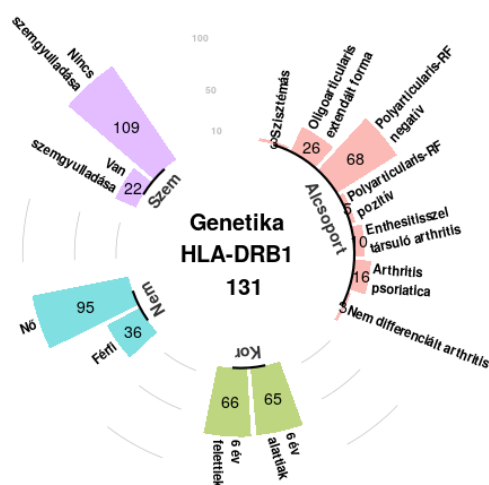
5. táblázat Betegségcsoportok és nem, kor közötti kapcsolat

	Összesen	Szisztémás	Oligoarticularis extendált forma	Polyarticularis- RF negatív	Polyarticularis- RF pozitív	Enthesitisszel társuló arthritis	Arthritis psoriatica	Nem differenciált arthritis	p- érték
Betegszám	334	7	54	173	16	39	38	7	
Neme = nő (%)	231 (69.2)	4 (57.1)	43 (79.6)	132 (76.3)	14 (87.5)	4 (10.3)	30 (78.9)	4 (57.1)	<0.001
Kor a betegség kezdetekor (átlag (szórás))	6.64 (4.36)	4.43 (4.12)	4.07 (3.60)	6.17 (4.09)	10.75 (3.91)	9.72 (3.21)	7.79 (4.66)	7.43 (4.54)	<0.001
6 év feletiek aránya a betegség kezdetekor (%)	186 (55.7)	3 (42.9)	14 (25.9)	90 (52.0)	14 (87.5)	34 (87.2)	26 (68.4)	5 (71.4)	<0.001
Kor a diagnóziskor (átlag (szórás))	7.51 (4.52)	5.14 (4.34)	4.78 (3.76)	7.03 (4.27)	12.38 (2.75)	10.82 (3.21)	8.55 (4.77)	7.71 (4.61)	<0.001
6 év feletiek aránya a diagnóziskor (%)	206 (61.7)	3 (42.9)	16 (29.6)	104 (60.1)	15 (93.8)	35 (89.7)	28 (73.7)	5 (71.4)	<0.001
Szemgyulladása van (%)	36 (10.8)	0 (0.0)	11 (20.4)	17 (9.8)	0 (0.0)	4 (10.3)	3 (7.9)	1 (14.3)	0.263

#### 4.2.2 Genetikai és immunológiai összefüggések vizsgálata a betegség alcsoportjaival

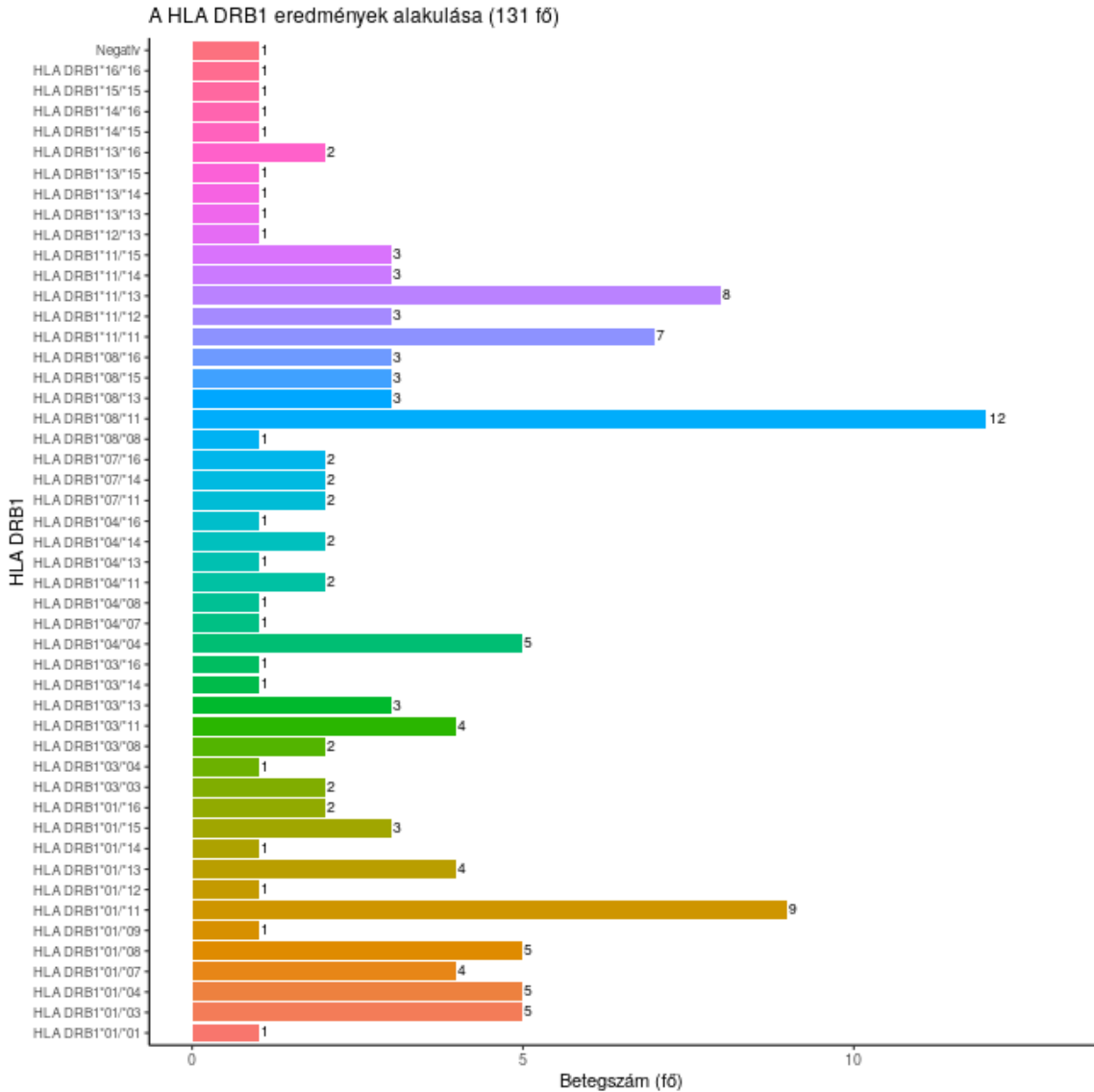
##### 4.2.2.1 Genetikai adatok

A napi gyakorlatban az ORFI-ban HLA DRB1 és HLA B27 gének vizsgálatára van lehetőség. Az adatbázisban 131 betegnek volt HLA DRB1 és 165 betegnek HLA B27 meghatározása. HLA DRB1 genetikai meghatározással rendelkező betegek esetén az elérhető adatok, illetve a rájuk vonatkozó alapinformációk az alábbi ábrán láthatók (18. ábra). Összesen 84 betegnél (63%) állt rendelkezésre az összes vizsgált változó.



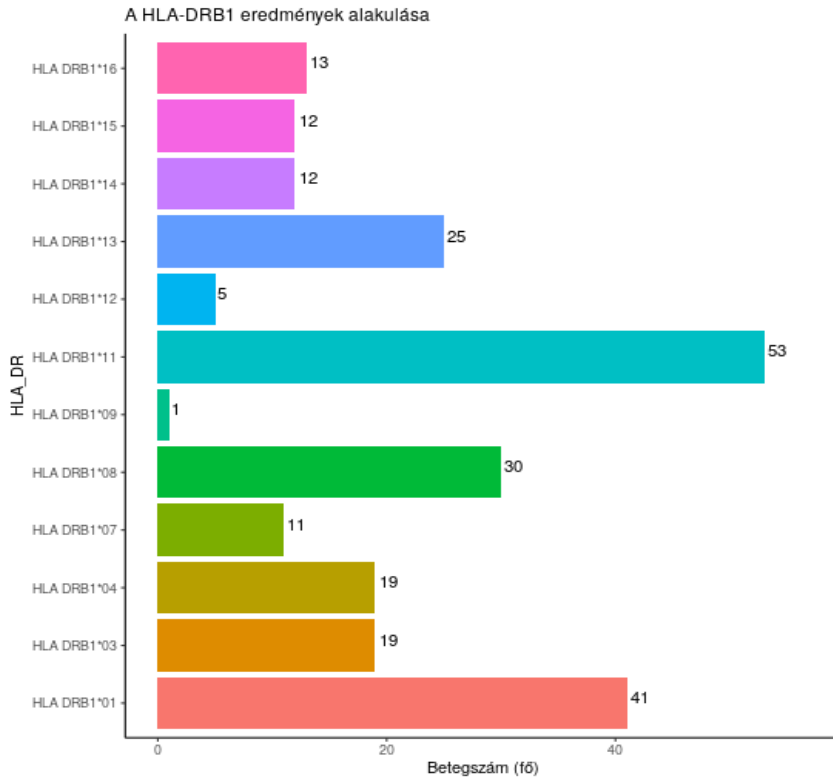
18. ábra HLA DRB1 meghatározással rendelkező betegek elérhető adatai és alapinformációi





19. ábra HLA DRB1 gén előfordulási gyakorisága

Összevonást követően a leggyakoribb allélok: HLA DRB1\*11 (53 fő), HLA DRB1\*01 (41 fő), HLA DRB1\*08 (30 fő), HLA DRB1\*13 (25 fő), HLA DRB1\*03 (19 fő), HLA DRB1\*04 (19 fő) voltak (20. ábra).



20. ábra HLA DRB1 haplotípus előfordulási gyakorisága összevont értékek alapján (N = 131)

A férfi és női betegeknél szignifikánsan eltért a HLA DRB1\*11 alléllal rendelkezők aránya. A nők között kétszer olyan gyakori ez a gén, mint a férfiaknál. Egyéb esetben nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget a nemek között (6. táblázat).

6. táblázat HLA DRB1 és nem kapcsolatvizsgálata

	Férfi	Nő	p-érték
Betegszám	36	95	
HLA DRB1*01 (%)	14 (38.9)	27 (28.4)	0.293
HLA DRB1*03 (%)	4 (11.1)	15 (15.8)	0.589
HLA DRB1*04 (%)	6 (16.7)	13 (13.7)	0.782
HLA DRB1*07 (%)	3 (8.3)	8 (8.4)	1.000
HLA DRB1*08 (%)	9 (25.0)	21 (22.1)	0.816
HLA DRB1*09 (%)	1 (2.8)	0 (0.0)	0.275
HLA DRB1*11 (%)	8 (22.2)	45 (47.4)	0.010
HLA DRB1*12 (%)	2 (5.6)	3 (3.2)	0.615
HLA DRB1*13 (%)	7 (19.4)	18 (18.9)	1.000
HLA DRB1*14 (%)	3 (8.3)	9 (9.5)	1.000
HLA DRB1*15 (%)	4 (11.1)	8 (8.4)	0.736
HLA DRB1*16 (%)	4 (11.1)	9 (9.5)	0.752

A betegség kezdetekor, 6 évnél fiatalabbak és idősebbek esetén szignifikánsan eltért a \*04, \*07 HLA DRB1 allélokkal rendelkezők aránya, és közel szignifikánsan a HLA DRB1\*11 allállal rendelkezők aránya.

A diagnóziskor a 6 évnél fiatalabb, illetve idősebb betegeknél szignifikánsan tért el a \*04 HLA DRB1 génnel rendelkezők aránya, és közel szignifikánsan a \*07-essel rendelkezők aránya (7. táblázat).

7. táblázat HLA DRB1 és kor kapcsolatvizsgálata

Betegszám	Betegség kezdetekor			Diagnóziskor		
	6 év alattiak	6 év felettiak	p-érték	6 év alattiak	6 év felettiak	p-érték
Betegszám	68	63		61	70	
HLA DRB1*01 (%)	18 (26.5)	23 (36.5)	0.259	16 (26.2)	25 (35.7)	0.263
HLA DRB1*03 (%)	11 (16.2)	8 (12.7)	0.626	11 (18.0)	8 (11.4)	0.326
HLA DRB1*04 (%)	4 (5.9)	15 (23.8)	0.005	2 (3.3)	17 (24.3)	0.001
HLA DRB1*07 (%)	2 (2.9)	9 (14.3)	0.026	2 (3.3)	9 (12.9)	0.061
HLA DRB1*08 (%)	17 (25.0)	13 (20.6)	0.678	17 (27.9)	13 (18.6)	0.219
HLA DRB1*09 (%)	1 (1.5)	0 (0.0)	1.000	1 (1.6)	0 (0.0)	0.466
HLA DRB1*11 (%)	33 (48.5)	20 (31.7)	0.074	29 (47.5)	24 (34.3)	0.154
HLA DRB1*12 (%)	4 (5.9)	1 (1.6)	0.367	2 (3.3)	3 (4.3)	1.000
HLA DRB1*13 (%)	16 (23.5)	9 (14.3)	0.191	16 (26.2)	9 (12.9)	0.074
HLA DRB1*14 (%)	7 (10.3)	5 (7.9)	0.766	6 (9.8)	6 (8.6)	1.000
HLA DRB1*15 (%)	7 (10.3)	5 (7.9)	0.766	5 (8.2)	7 (10.0)	0.771
HLA DRB1*16 (%)	4 (5.9)	9 (14.3)	0.146	4 (6.6)	9 (12.9)	0.258

A betegségcsoportokat összehasonlítva azt tapasztaltuk, hogy az egyes betegcsoportoknál szignifikánsan eltér a HLA DRB1\*03 és HLA DRB1\*04 előfordulási gyakorisága. HLA DRB1\*03 leggyakrabban az oligoarticularis extendált forma esetében fordult elő (34,6%), míg a HLA DRB1\*04 a polyarticularis-RF pozitív betegkörben volt a leggyakoribb (80%) (8. táblázat).

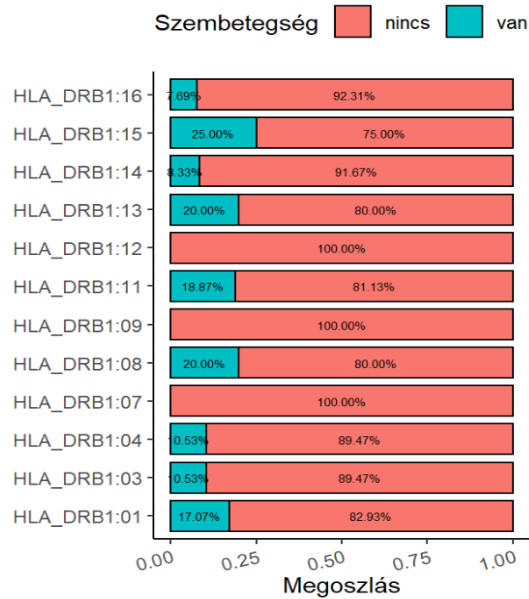
8. táblázat HLA DRB1 és betegségcsoport kapcsolatvizsgálata

	Szisztémás	Oligoarticularis extendált forma	Polyarticularis- RF negatív	Polyarticularis- RF pozitív	Enthesitisszel társuló arthritás	Arthritás psoriatica	Nem differentiált arthritás	p- érték
Betegszám	3	26	68	5	10	16	3	
HLA DRB1*01 (%)	0 (0.0)	5 (19.2)	20 (29.4)	2 (40.0)	4 (40.0)	9 (56.2)	1 (33.3)	0.196
HLA DRB1*03 (%)	1 (33.3)	9 (34.6)	6 (8.8)	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	0.034
HLA DRB1*04 (%)	1 (33.3)	1 (3.8)	8 (11.8)	4 (80.0)	3 (30.0)	1 (6.2)	1 (33.3)	0.001
HLA DRB1*07 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (10.3)	0 (0.0)	1 (10.0)	3 (18.8)	0 (0.0)	0.374
HLA DRB1*08 (%)	0 (0.0)	9 (34.6)	13 (19.1)	1 (20.0)	2 (20.0)	3 (18.8)	2 (66.7)	0.349
HLA DRB1*09 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
HLA DRB1*11 (%)	1 (33.3)	9 (34.6)	32 (47.1)	0 (0.0)	2 (20.0)	8 (50.0)	1 (33.3)	0.269
HLA DRB1*12 (%)	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.2)	0 (0.0)	0.717
HLA DRB1*13 (%)	1 (33.3)	9 (34.6)	11 (16.2)	0 (0.0)	3 (30.0)	1 (6.2)	0 (0.0)	0.162
HLA DRB1*14 (%)	1 (33.3)	1 (3.8)	10 (14.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.238
HLA DRB1*15 (%)	1 (33.3)	1 (3.8)	8 (11.8)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0.192
HLA DRB1*16 (%)	0 (0.0)	1 (3.8)	8 (11.8)	0 (0.0)	3 (30.0)	1 (6.2)	0 (0.0)	0.410

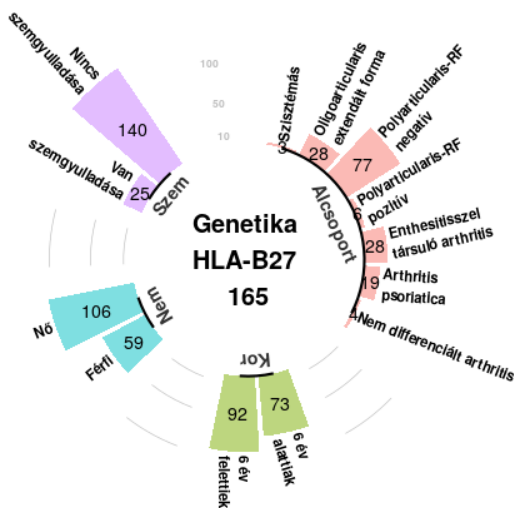
Szembetegség és HLA DRB1 esetén sehol sem tapasztaltunk szignifikáns kapcsolatot (9. táblázat).

9. táblázat HLA DRB1 és szembetegség kapcsolatvizsgálata

	Nincs	Van	p-érték
Betegszám	109	22	
HLA DRB1*01 (%)	34 (31.2)	7 (31.8)	1.000
HLA DRB1*03 (%)	17 (15.6)	2 (9.1)	0.740
HLA DRB1*04 (%)	17 (15.6)	2 (9.1)	0.740
HLA DRB1*07 (%)	11 (10.1)	0 (0.0)	0.210
HLA DRB1*08 (%)	24 (22.0)	6 (27.3)	0.586
HLA DRB1*09 (%)	1 (0.9)	0 (0.0)	1.000
HLA DRB1*11 (%)	43 (39.4)	10 (45.5)	0.639
HLA DRB1*12 (%)	5 (4.6)	0 (0.0)	0.589
HLA DRB1*13 (%)	20 (18.3)	5 (22.7)	0.766
HLA DRB1*14 (%)	11 (10.1)	1 (4.5)	0.690
HLA DRB1*15 (%)	9 (8.3)	3 (13.6)	0.423
HLA DRB1*16 (%)	12 (11.0)	1 (4.5)	0.695



HLA B27 meghatározással rendelkező betegek esetén az elérhető adatok, illetve a betegekre vonatkozó alapinformációk az alábbi ábrán láthatók (21. ábra).



21. ábra HLA B27 meghatározással rendelkező betegek elérhető adatai és alapinformációi

HLA B27 vizsgálat 165 betegnél (53 pozitív és 112 negatív) történt. Összesen 83 betegnél (63%) állt rendelkezésre az összes vizsgált változó. A férfiak szignifikánsan nagyobb arányban voltak HLA B27 pozitívak, mint a nők, a pozitív betegek csupán 32,1%-a volt női beteg. A HLA B27 pozitív betegek átlagéletkora a betegség kezdetekor

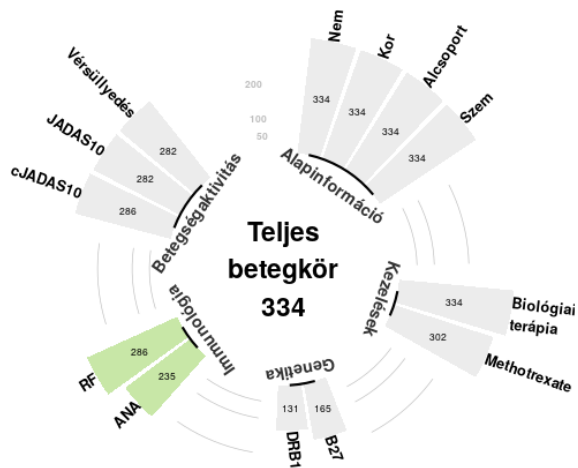
és a diagnóziskor is szignifikánsan magasabb. A 6 évnél idősebbek aránya szignifikánsan alacsonyabb a HLA B27 negatívak között. A betegségcsoportokat megvizsgálva szintén találtunk szignifikáns kapcsolatot. A HLA B27 pozitív betegek jelentős része, több mint 47%-a volt enthesitisszel társuló arthritis csoportba tartozó beteg. A HLA B27 meghatározással rendelkezők esetén nem találtunk érdemleges eltérést a szemgyulladásban szenvedő és nem szenvedő betegek között. A táblázatban pirossal jelöltük azokat a betegségcsoportokat, amelyeknél a legnagyobb arányban fordultak elő betegek a HLA B27 negatív, illetve pozitív meghatározással rendelkezők között (10. táblázat).

10. táblázat Alapinformációk és a HLA B27 negatív/pozitív kapcsolatvizsgálata

	Negatív	Pozitív	p-érték
Betegszám	112	53	
Női betegek (%)	89 (79.5)	17 (32.1)	<0.001
Kor a betegség kezdetekor (átlag (szórás))	5.54 (4.13)	8.79 (3.82)	<0.001
Betegség kezdetekor a 6 évnél idősebbek (%)	48 (42.9)	41 (77.4)	<0.001
Kor a diagnóziskor (átlag (szórás))	6.31 (4.35)	9.87 (3.76)	<0.001
Diagnóziskor a 6 évnél idősebbek (%)	54 (48.2)	44 (83.0)	<0.001
Betegség típusa (%)			<0.001
Szisztémás	2 (1.8)	1 (1.9)	
Oligoarticularis extendált forma	25 (22.3)	3 (5.7)	
Polyarticularis-RF negatív	64 (57.1)	13 (24.5)	
Polyarticularis-RF pozitív	5 (4.5)	1 (1.9)	
Enthesitisszel társuló arthritis	3 (2.7)	25 (47.2)	
Arthritis psoriatica	12 (10.7)	7 (13.2)	
Nem differenciált arthritis	1 (0.9)	3 (5.7)	
Szembetegek (%)	17 (15.2)	8 (15.1)	1.000

#### 4.2.2.2 Immunológiai adatok, összefüggésük a genetikai változókkal

Ebben a fejezetben azokat a betegeket vizsgáltuk, akiknél rendelkezésre állt immunológiai adat. ANA-meghatározás 235, RF 286 betegnél állt rendelkezésre az adatbázisban (22. ábra).



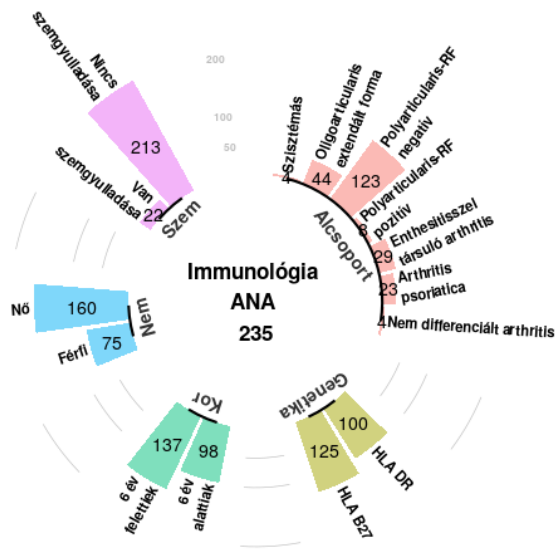
22. ábra Immunológiai információval rendelkező betegek a teljes betegkörből (334 fő)

Összesen 224 betegnek volt ismert az ANA és RF változója az adattáblában. A két mutató között nem találtunk statisztikai összefüggést (11. táblázat).

11. táblázat ANA és RF kapcsolatvizsgálata

	Negatív ANA	Pozitív ANA	p-érték
Betegszám	87	137	
Negatív RF	86 (98.9)	130 (94.9)	0.155
Pozitív RF	1 (1.1)	7 (5.1)	

ANA-méréssel rendelkező betegek esetén az elérhető adatok, illetve a méréssel rendelkező betegekre vonatkozó alapinformációk és genetikai adatok az alábbi ábrán láthatóak (23. ábra).



23. ábra ANA-méréssel rendelkező betegek elérhető adatai

A 235 ANA-méréssel rendelkező betegből 143 (61%) pozitív és 92 (39%) negatív eset fordult elő. A pozitív ANA-méréssel rendelkező betegek között a nők aránya (74%) szignifikánsan magasabb, mint a negatív ANA-méréssel rendelkező betegek (59%) esetén. Az ANA pozitív betegek átlagéletkora a betegség kezdetekor és a diagnózisikor is szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az ANA negatív betegeké. A 6 évnél idősebbek aránya a betegség kezdetekor és a diagnózisikor is magasabb az ANA negatív mérésrel rendelkező betegeknél.

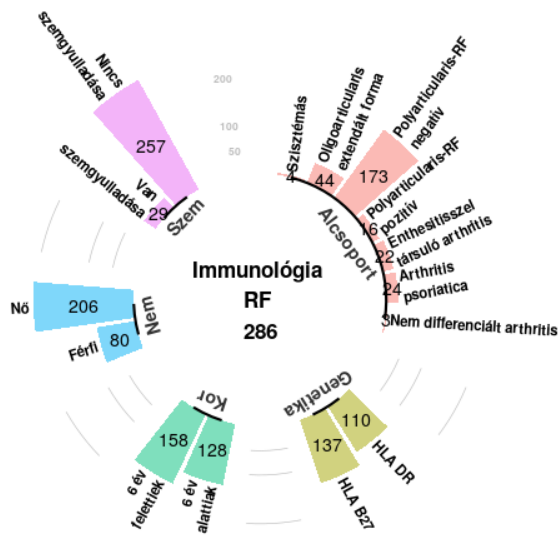
Betegségalcsoportok arányában is szignifikánsan különbözött az ANA negatív és pozitív betegkör. Mindkét csoportban legnagyobb arányban a polyarticularis-RF negatív csoportba tartozó betegek voltak jelen, ám míg az ANA negatív csoportban az enthesitisszel társuló arthritisz csoportba tartozó betegek aránya volt magasabb, addig az ANA pozitív csoportban az oligoarticularis extendált formában szenvedő betegek voltak magasabb arányban jelen. A szemgyulladásban szenvedő betegek aránya a pozitív ANA-méréssel rendelkező betegek között szignifikánsan magasabb, mint az ANA negatív betegek között. Szignifikáns különbséget találtunk az ANA pozitív és a HLA DRB1\*08, valamint a pozitív HLA B27 között. A HLA DRB1\*08 alléllal rendelkező betegek aránya magasabb az ANA pozitív betegeknél, míg a HLA B27 pozitív betegek aránya az ANA negatív betegeknél volt magasabb (12. táblázat).



## 12. táblázat ANA kapcsolatvizsgálata az alap- és genetikai adatokkal

	Negatív	Pozitív	p-érték
Betegszám	92	143	
Női betegek (%)	54 (58.7)	106 (74.1)	0.015
Kor betegség kezdetekor (átlag (szórás))	8.08 (4.05)	6.25 (4.39)	0.002
Betegség kezdetekor 6 évnél idősebbek (%)	67 (72.8)	69 (48.3)	<0.001
Kor diagnóziskor (átlag (szórás))	9.14 (4.16)	7.11 (4.60)	0.001
Diagnóziskor 6 évnél idősebbek (%)	71 (77.2)	80 (55.9)	0.001
Betegség típusa (%)			<0.001
Szisztémás	4 (4.3)	0 (0.0)	
Oligoarticularis extendált forma	8 (8.7)	36 (25.2)	
Polyarticularis-RF negatív	49 (53.3)	74 (51.7)	
Polyarticularis-RF pozitív	1 (1.1)	7 (4.9)	
Enthesitisszel társuló arthritis	18 (19.6)	11 (7.7)	
Arthritis psoriatica	10 (10.9)	13 (9.1)	
Nem differenciált arthritis	2 (2.2)	2 (1.4)	
Szembetegek (%)	4 (4.3)	18 (12.6)	0.039
HLA DRB1*01	12 (36.4)	16 (23.9)	0.238
HLA DRB1*03	2 (6.1)	11 (16.4)	0.210
HLA DRB1*04	6 (18.2)	10 (14.9)	0.773
HLA DRB1*07	3 (9.1)	4 (6.0)	0.681
HLA DRB1*08	2 (6.1)	23 (34.3)	0.003
HLA DRB1*09	1 (3.0)	0 (0.0)	0.330
HLA DRB1*11	11 (33.3)	29 (43.3)	0.390
HLA DRB1*12	1 (3.0)	4 (6.0)	1.000
HLA DRB1*13	6 (18.2)	12 (17.9)	1.000
HLA DRB1*14	6 (18.2)	6 (9.0)	0.203
HLA DRB1*15	4 (12.1)	4 (6.0)	0.434
HLA DRB1*16	5 (15.2)	4 (6.0)	0.151
HLA B27 pozitív	21 (46.7)	16 (20.0)	0.002

RF-méréssel rendelkező betegek esetén az elérhető adatok, illetve a méréssel rendelkező betegekre vonatkozó alapinformációk és genetikai adatok az alábbi, 24. ábrán láthatók.



24. ábra RF-méréssel rendelkező betegek elérhető adatai, alap- és genetikai információi

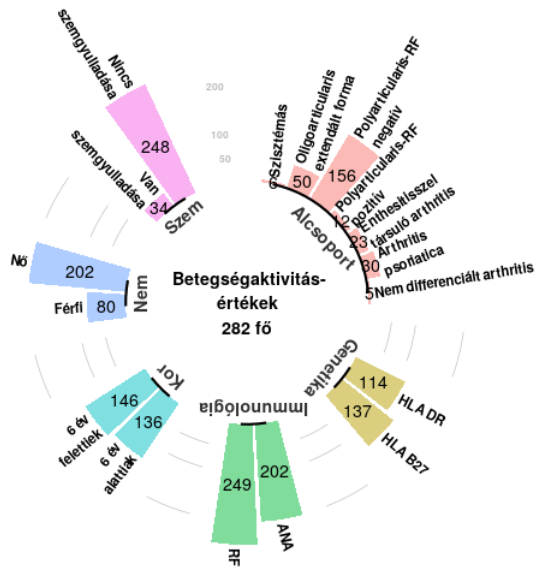
A 286 RF-méréssel rendelkező betegnek jelentős része volt RF negatív, összesen 270 beteg (94%). Az RF pozitív betegek átlagéletkora a betegség kezdetekor és a diagnóziskor is szignifikánsan magasabb volt, mint az RF negatív betegeké. A 6 évnél idősebbek aránya a betegség kezdetekor és a diagnóziskor is magasabb az RF pozitív mérésel rendelkező betegeknél. A betegek RF-mérései és a HLA DRB1\*04 előfordulása között szignifikáns kapcsolatot találtunk. A HLA DRB1\*04 alléllal rendelkezők aránya a pozitív RF-méréssel rendelkező betegek között magasabb, mint az RF negatív betegek között (13. táblázat).

13. táblázat RF kapcsolatvizsgálata az alap- és genetikai adatokkal

	Negatív	Pozitív	p-érték
Betegszám	270	16	
Női betegek (%)	192 (71.1)	14 (87.5)	0.250
Kor betegség kezdetekor (átlag (szórás))	7.23 (4.43)	12.38 (2.75)	<0.001
Betegség kezdetekor 6 évnél idősebbek (%)	144 (53.3)	14 (87.5)	0.008
Kor diagnóziskor (átlag (szórás))	6.36 (4.24)	10.75 (3.91)	<0.001
Diagnóziskor 6 évnél idősebbek (%)	162 (60.0)	15 (93.8)	0.007
Betegség típusa (%)			<0.001
Szisztémás	4 (1.5)	0 (0.0)	
Oligoarticularis extendált forma	44 (16.3)	0 (0.0)	
Polyarticularis-RF negatív	173 (64.1)	0 (0.0)	
Polyarticularis-RF pozitív	0 (0.0)	16 (100.0)	
Enthesitisszel társuló arthritis	22 (8.1)	0 (0.0)	
Arthritis psoriatica	24 (8.9)	0 (0.0)	
Nem differenciált arthritis	3 (1.1)	0 (0.0)	
Szembetegek (%)	29 (10.7)	0 (0.0)	0.385
HLA DRB1*01	28 (26.7)	2 (40.0)	0.612
HLA DRB1*03	13 (12.4)	1 (20.0)	0.501
HLA DRB1*04	13 (12.4)	4 (80.0)	0.002
HLA DRB1*07	8 (7.6)	0 (0.0)	1.000
HLA DRB1*08	25 (23.8)	1 (20.0)	1.000
HLA DRB1*09	1 (1.0)	0 (0.0)	1.000
HLA DRB1*11	46 (43.8)	0 (0.0)	0.073
HLA DRB1*12	5 (4.8)	0 (0.0)	1.000
HLA DRB1*13	20 (19.0)	0 (0.0)	0.582
HLA DRB1*14	12 (11.4)	0 (0.0)	1.000
HLA DRB1*15	9 (8.6)	0 (0.0)	1.000
HLA DRB1*16	11 (10.5)	0 (0.0)	1.000
HLA B27 pozitív	36 (27.5)	1 (16.7)	1.000

#### 4.2.3 Betegségaktivitási adatok összefüggései

A következő szakaszban csak azoknak a betegeknek az adatait elemezzük, akiknek a vérsüllyedési, a cJADAS10, a JADAS10 és a betegkövetés kezdetekor ismert betegségaktivitási értéke rendelkezésre állt. Összesen 282 betegnél teljesültek ezek a feltételek. Ezen betegek elérhető adatai, illetve a méréssel rendelkező betegekre vonatkozó alapinformációk, genetikai és immunológiai adatok a 25. ábrán láthatók.



25. ábra Betegségaktivitási indexszel rendelkező betegek elérhető adatai, alap-, genetikai és immunológiai információi

Nem találtunk szignifikáns kapcsolatot a kiindulási betegségaktivitási indexek és a betegek kora, valamint neme között. Szignifikáns különbséget találtunk a betegek vérsülyedés-értékei és a betegség típusa között. A szisztémás alcsoportba tartozó betegeknek voltak a legnagyobb értékeik. A JADAS10 értékek a szisztémás alcsoportú betegeknél, míg a cJADAS10 értékek a polyarticularis-RF pozitív alcsoportú betegeknél voltak a legnagyobbak. A szemgyulladás és a kiindulási betegségaktivitási indexek között szintén nem találtunk szignifikáns különbséget. A vizsgált 282 beteg közül 202 betegnek volt ismert az ANA adata, 249-nek az RF adata. A pozitív ANA-méréssel rendelkező betegek kiindulási vörösvértest-sülyedése és JADAS10 értékei szignifikánsan nagyobbak voltak, mint az ANA negatív betegek értékei. Nem találtunk szignifikáns különbséget a betegek RF-mérései és a kiindulási betegségaktivitási indexek között (14. táblázat).

14. táblázat Betegségaktivitási indexek kapcsolatvizsgálata az alap- és immunológiai adatokkal

Demográfiai és immunológiai változók		Betegszám	Vérsüllyedés (mm/h)		JADAS10		cJADAS10	
			Átlag (szórás)	p-érték	Átlag (szórás)	p-érték	Átlag (szórás)	p-érték
Kor a betegség kezdetekor	6 év alatt	132	20.17 (18.22)	0.869	17.28 (6.18)	0.817	17.26 (5.72)	0.842
	6 év felett	150	20.53 (18.65)		17.45 (6.07)		17.39 (5.43)	
Kor a diagnóziskor	6 év alatt	115	19.54 (18.10)	0.537	16.96 (6.35)	0.353	17.00 (5.88)	0.414
	6 év felett	167	20.93 (18.67)		17.65 (5.94)		17.56 (5.33)	
Nem	Férfi	80	19.32 (17.34)	0.551	17.47 (6.05)	0.860	17.54 (5.25)	0.695
	Nő	202	20.78 (18.86)		17.33 (6.15)		17.25 (5.69)	
Alcsoport	Szisztémás	6	38.83 (37.64)	0.042	20.07 (12.04)	0.617	18.18 (9.86)	0.631
	Oligoarticularis extendált forma	50	23.56 (20.65)		16.94 (6.63)		16.58 (5.65)	
	Polyarticularis-RF negatív	156	19.92 (17.97)		17.13 (6.15)		17.14 (5.88)	
	Polyarticularis-RF pozitív	12	26.08 (14.58)		19.77 (5.93)		19.17 (5.29)	
	Enthesitisszel társuló arthritis	23	16.91 (16.00)		17.15 (4.45)		17.46 (3.68)	
	Arthritis psoriatica	30	15.59 (12.63)		18.24 (4.94)		18.68 (3.95)	
	Nem differenciált arthritis	5	10.80 (8.56)		15.82 (3.78)		16.74 (4.58)	
Szemgyulladás	Nincs	248	20.30 (18.46)	0.869	17.36 (6.07)	0.980	17.33 (5.52)	0.978
	Van	34	20.85 (18.34)		17.39 (6.48)		17.31 (5.92)	
Immunológia ANA	Negatív	75	15.95 (13.56)	0.030	16.39 (6.10)	0.025	16.79 (5.77)	0.074
	Pozitív	127	21.41 (18.90)		18.32 (5.76)		18.18 (4.99)	
Immunológia RF	Negatív	237	20.39 (18.45)	0.294	17.39 (6.05)	0.184	17.35 (5.57)	0.271
	Pozitív	12	26.08 (14.58)		19.77 (5.93)		19.17 (5.29)	

Összesen 114 beteg rendelkezett mindhárom kiindulási betegségaktivitási és HLA DRB1 méréssel, és 137 beteg esetén volt ismert a HLA B27 értéke. Közel szignifikáns különbséget találtunk a HLA DRB1\*03 esetén a JADAS10- és a cJADAS10-mérések, valamint a HLA DRB1\*08 mutató esetén a süllyedésmérések között. A HLA B27-mérések és a kiindulási betegségaktivitási indexek között nem találtunk érdemleges különbséget (15. táblázat).

15. táblázat Betegségaktivitási index kapcsolatvizsgálata a genetikai adatokkal

Genetikai változók		Betegszám	Vérsülyedés		JADAS10		cJADAS10	
			Átlag (szórás)	p-érték	Átlag (szórás)	p-érték	Átlag (szórás)	p-érték
HLA DRB1*01	Nincs	79	19.97 (20.36)	0.839	16.78 (7.47)	0.189	16.79 (6.48)	0.117
	Van	35	19.20 (14.19)		18.58 (4.46)		18.66 (4.05)	
HLA DRB1*03	Nincs	96	20.27 (19.93)	0.482	17.83 (6.78)	0.070	17.80 (5.85)	0.065
	Van	18	16.89 (8.60)		14.71 (5.90)		15.02 (5.73)	
HLA DRB1*04	Nincs	97	20.51 (19.28)	0.288	17.69 (6.35)	0.180	17.64 (5.50)	0.234
	Van	17	15.29 (13.90)		15.32 (8.46)		15.79 (7.80)	
HLA DRB1*07	Nincs	104	20.44 (19.22)	0.193	17.61 (6.72)	0.160	17.57 (5.87)	0.262
	Van	10	12.40 (7.66)		14.48 (6.34)		15.24 (5.99)	
HLA DRB1*08	Nincs	87	17.89 (15.93)	0.058	16.81 (6.78)	0.131	17.02 (6.12)	0.262
	Van	27	25.67 (24.89)		19.04 (6.35)		18.48 (5.02)	
HLA DRB1*09	Nincs	113	19.82 (18.68)	0.444	17.31 (6.75)	0.580	17.33 (5.91)	0.697
	Van	1	10.00 (NA)		19.80 (NA)		20.80 (NA)	
HLA DRB1*11	Nincs	66	18.59 (17.59)	0.500	17.04 (5.98)	0.936	17.18 (5.29)	0.760
	Van	48	21.31 (20.03)		17.75 (7.67)		17.62 (6.68)	
HLA DRB1*12	Nincs	110	19.51 (18.52)	0.861	17.35 (6.79)	0.719	17.40 (5.94)	0.723
	Van	4	25.93 (23.28)		17.07 (5.14)		16.47 (5.06)	
HLA DRB1*13	Nincs	94	19.59 (17.73)	0.475	17.23 (6.83)	0.267	17.27 (6.07)	0.298
	Van	20	20.40 (22.85)		17.83 (6.31)		17.79 (5.10)	
HLA DRB1*14	Nincs	102	20.16 (19.18)	0.198	17.58 (6.60)	0.333	17.56 (5.79)	0.486
	Van	12	16.08 (12.96)		15.29 (7.65)		15.68 (6.76)	
HLA DRB1*15	Nincs	104	19.04 (17.03)	0.347	17.15 (6.79)	0.720	17.24 (6.06)	0.481
	Van	10	27.00 (31.13)		19.31 (5.94)		18.61 (3.63)	
HLA DRB1*16	Nincs	105	20.22 (19.17)	0.519	17.27 (6.78)	0.710	17.25 (5.90)	0.828
	Van	9	14.11 (8.87)		18.11 (6.34)		18.70 (5.91)	
HLA B27	Negatív	100	18.60 (18.17)	0.519	17.26 (6.59)	0.710	17.40 (5.86)	0.828
	Pozitív	37	20.81 (16.75)		17.72 (5.87)		17.64 (5.12)	

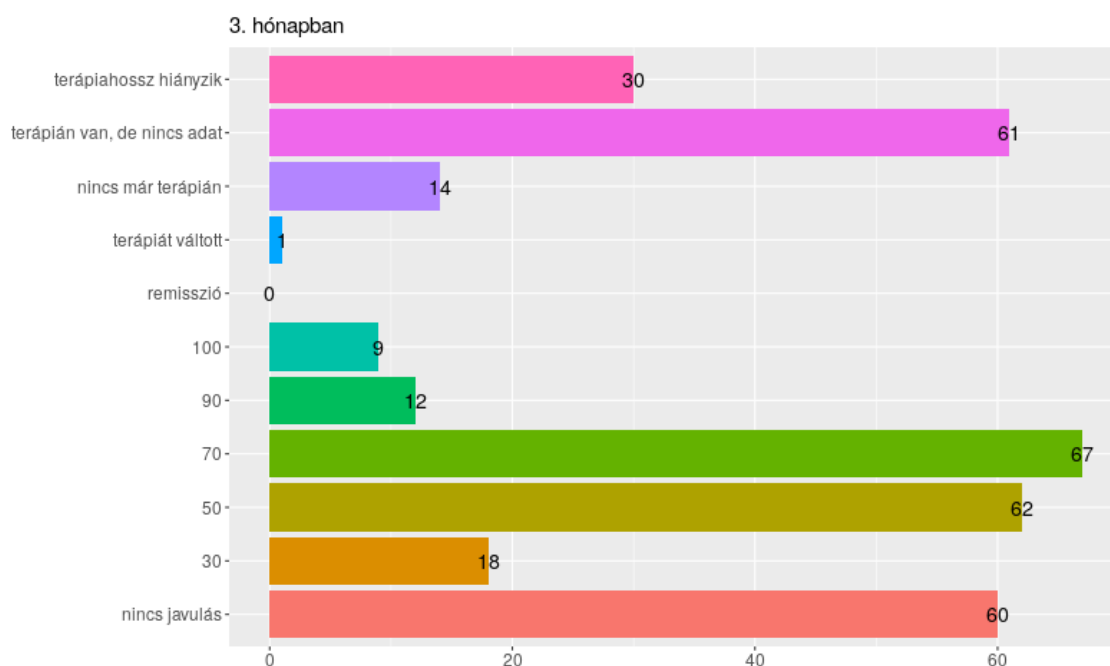
### **4.3 Az első biológiai terápia hatékonyságának hosszú távú elemzése az ACR Pedi javulási kritériumai alapján, methotrexate- és/vagy első biológiai terápia mellett, a CHAQ JIA specifikus életminőség-mérő eszköz hazai verziójának alkalmazásával**

#### ***4.3.1 Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)/Gyermekkori egészséget értékelő kérdőív és az ACR Pedi százalékos javulásai***

Az ACR Pedi százalékos javulásának megítélésében az összetevők között szerepel a Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)/Gyermekkori egészséget értékelő kérdőív. A kérdőívet és generikus változatát, a Child Health Questionnaire (CHQ-PF50)/Gyermekegészségügyi kérdőívet az 1998–2000 közötti időszakban nemzetközi tanulmány keretén belül, a PRINTO irányításával honosítottuk. A projekt két részből állt: az első rész az interkulturális adaptáció volt háromszori oda-vissza fordítással, és a technikai próbákból állt. Második fázisban az egészséges és JIA-s gyermekek adatgyűjtése történt, a statisztikai feldolgozás és a végleges egységesített változat kialakítása. Magyarországról 67 JIA-s és 60 egészséges gyermek szerepelt a vizsgálatban. A JIA-s betegek 85%-a nő volt. A polyarticularis alcsoport volt legmagasabb számban reprezentálva (42%), majd a perzisztáló oligoarticularis forma (31%) és a szisztémás és extendált oligoarticularis forma (13,5-13,5%). A kérdőív a hét év feletti és 18 év alatti JIA-s gyermekek egy héttel korábbi tevékenységére kérdez rá, a válaszokat a szülő vagy a gyermek töltötte ki. A kérdések a napi tevékenység során nyolc cselekvésre vonatkoznak: öltözködés, testápolás, felkelés, étkezés, járás, tisztálkodás, tárgyakért nyúlás, tárgyak megfogása, egyéb tevékenységek, négy lehetséges válasszal (bármilyen nehézség nélkül = 0; kis nehézséggel = 1; nagyon nehezen = 2; képtelen megtenni = 3). Az elérhető maximumpont 24, ezt nyolccal elosztva megkapjuk az eredményt (0 = legjobb, 3 = legrosszabb érték). A „nem vonatkozik rá” választ a gyermek kora indokolja. A kérdőív tartalmaz egy fájdalomra és egy általános közérzetre vonatkozó VAS skálát is. A CHAQ érték a rokkantságot is jelzi: 0 = nincs rokkantság;  $0 \leq 0,5$  enyhe;  $0,5 \leq 1,5$  közepes; 1,5 feletti CHAQ érték súlyos rokkantságot jelent.

A kérdőív és az ACR Pedi többi összetevője alapján megvizsgáltuk, hogy a betegek a biológiai terápia kezdetét követően milyen arányban teljesítették az ACR Pedi javulási kritérium feltételeit hosszú távon (3 év). A következő ábrán (26. ábra) az látható, hogy a 334 vizsgált beteg az adott relatív időpontban milyen állapotban volt, hogy az egyes

állapotokban hány beteg volt a biológiai terápiát követő 3. hónap végére. 30 betegnél hiányzott a terápiahossz, így róluk egyebet nem tudunk megállapítani. 61 betegről ugyan ismert, hogy a 3. hónap végén még terápián volt, viszont nem volt elég adata az ACR Pedi 30 javulásindex kiszámításához. 14 beteg a 3. hónap előtt megszakította a biológiai terápiáját. 1 beteg terápiát váltott. 0 beteg ért el remissziót. Az ACR Pedi javulási kritériumok csoportjai diszjunktak, tehát aki például elérte az 50%-os javulást, az a beteg a 30%-os javulási kategóriában nem szerepelt. Az eredmény alapján összesen 9 beteg ért el 100%-os javulást, 12 beteg 90%-os javulást, 67 beteg 70%-os javulást, 62 beteg 50%-os javulást és 18 beteg 30%-os javulást. 60 beteg nem ért el még 30 százalékos javulást sem. Összesen tehát 228 betegre tudtuk megvizsgálni a 3. hónapban az ACR Pedi 30 javulási kritériumot (JIA ACR 30). A 228 betegből 168 betegnél történt legalább 30%-os javulás, ez a betegek majdnem 74%-át jelenti. Legalább 50%-os javulást ért el 150 beteg (66%), legalább 70%-os javulást ért el 88 beteg (39%), legalább 90%-ot 21 beteg (9%), míg 100%-ot 9 beteg (4%) ért el. Remissziót egy beteg sem ért el (26. ábra).

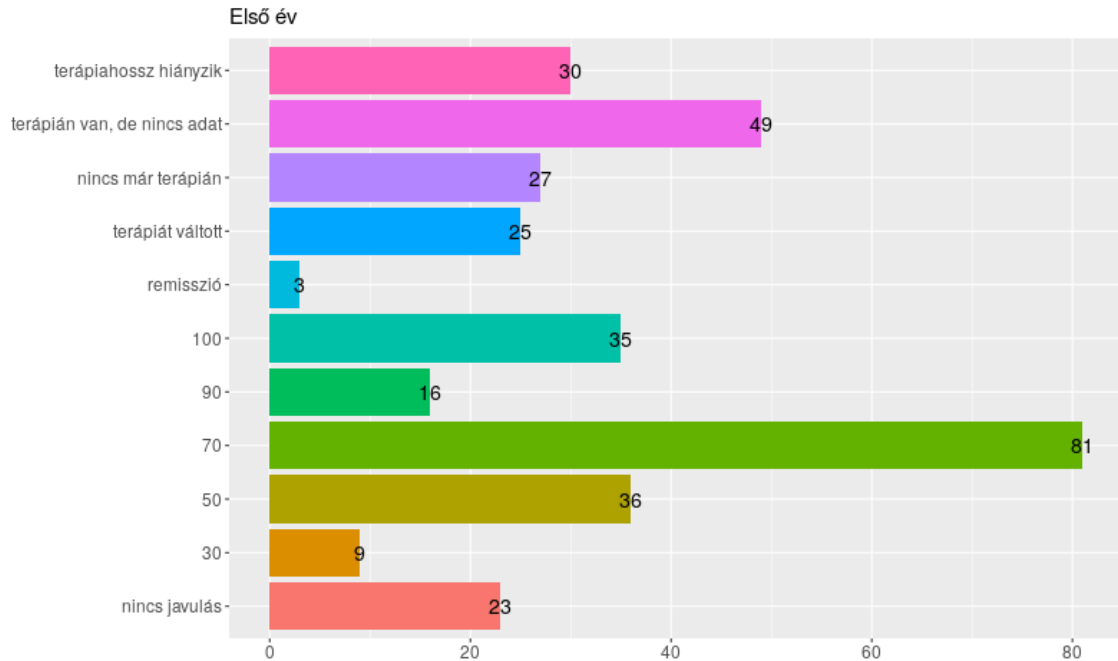


26. ábra Az ACR Pedi javulási kritérium teljesülése a biológiai terápia kezdését követő 3. hónap végére (N = 228)

Az első év végére csökkent azon betegek száma, akik terápián vannak még, de nincs adatuk. Ez azzal magyarázható, hogy több beteg már nem volt az első év végére terápián (27 fő), valamint 25 beteg ez idő alatt már terápiát is váltott. Összesen 3 beteg került

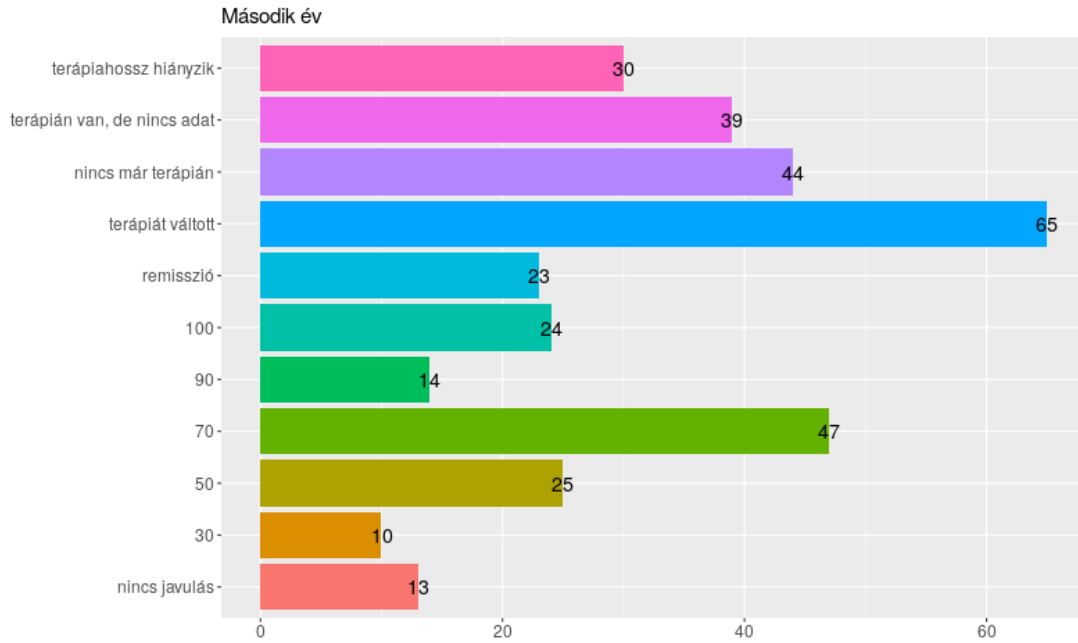


remisszióba az első év végére. 200 betegre vonatkoztatva, legalább 30%-os javulást ért el a betegek 89%-a, legalább 50%-os javulást 84%-a, legalább 70%-os javulást 66%-a, legalább 90%-os javulást 26%-a és 100%-os javulást a betegek 18%-a (27. ábra).



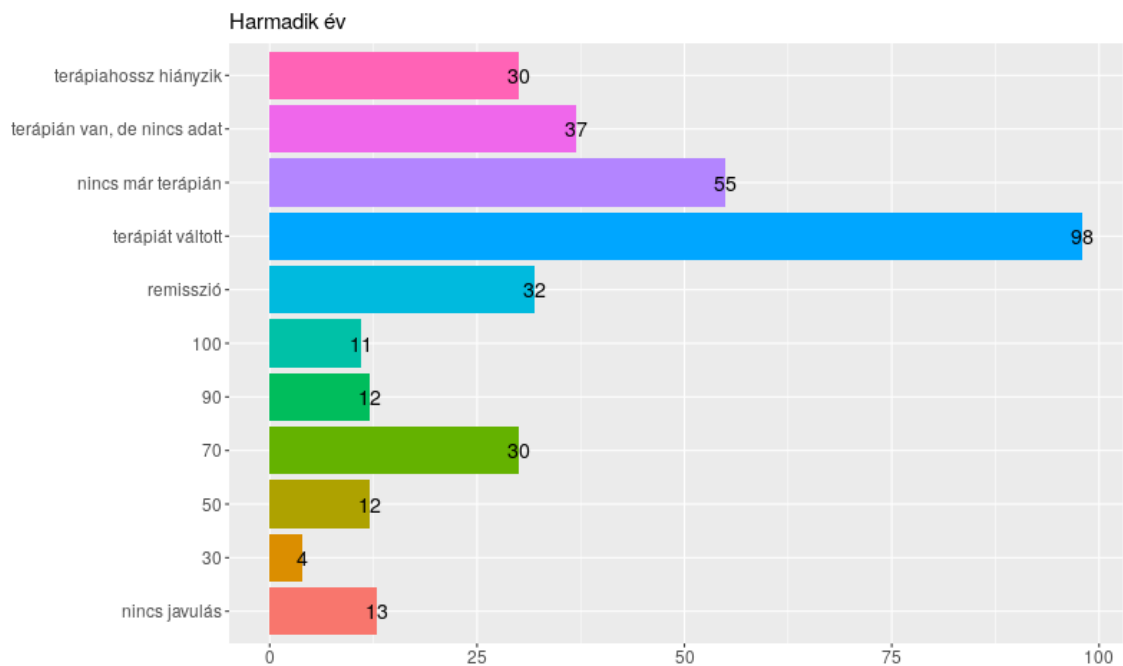
27. ábra Az ACR Pedi javulási kritérium teljesülése a biológiai terápia kezdését követő 1. év végére (N = 200)

A második év végére 23 beteg érte el a remissziót, és 133 beteg volt továbbra is terápián, és volt meg a mérése a javulási index meghatározásához. Ez alapján legalább 30%-os javulást ért el 120 beteg (90%), legalább 50%-os javulást ért el 110 beteg (83%), legalább 70%-os javulást ért el 85 beteg (64%), legalább 90%-os javulást ért el 38 beteg (29%) és 100%-os javulást ért el 24 beteg (18%) (28. ábra).



28. ábra Az ACR Pedi javulási kritérium teljesülése a biológiai terápia kezdetét követő 2. év végére (N = 133)

A harmadik év végére 32 beteg érte el a remissziót, és már csak 82 beteg volt továbbra is terápián, és volt mérése a javulási index meghatározásához. Ez alapján legalább 30%-os javulást ért el 69 beteg (84%), legalább 50%-os javulást ért el 65 beteg (79%), legalább 70%-os javulást ért el 53 beteg (65%), legalább 90%-os javulást ért el 23 beteg (28%) és 100%-os javulást ért el 11 beteg (13%) (29. ábra).



29. ábra Az ACR Pedi javulási kritérium teljesülése a biológiai terápia kezdését követő 3. év végére (N = 82)

Az eredményeket összefoglaltuk a 16. táblázatban. Ez alapján a 3. hónap és az első év javulási arányai között jelentős növekedés volt tapasztalható, de 1 évet követően már nem tapasztaltunk jelentős változást az egyes arányokban (16. táblázat). A remisszió sorában a százalékok a teljes betegkörre vannak vonatkoztatva (334 beteg), míg a többinél az oszlop tetején szereplő betegszámra (16. táblázat).

16. táblázat ACR Pedi javulási kritériumok és a remisszió összefoglaló táblázata

ACR Pedi javulási kritérium	3. hónap N = 228 beteg	1. év N = 200 beteg	2. év N = 133 beteg	3. év N = 82 beteg
30%	74%	89%	90%	84%
50%	66%	84%	83%	79%
70%	39%	66%	64%	65%
90%	9%	26%	29%	28%
100%	4%	18%	18%	13%

Remisszió N = 334	0	3 (0,9%)	23 (6,9%)	32 (9,5%)
-------------------	---	-------------	--------------	--------------

Összehasonlítottuk az egyes időszakokban azokat, akik elérték legalább 30%-os ACR Pedi javulást, azokkal, akik nem.

A biológiai terápia megjelenése előtt és után diagnosztizált betegeket (2003-as naptári év) külön elemeztük. A 2003 után diagnosztizáltak szignifikánsan elérték a 30%-os javulást a 3. hónapra és az első év végére.

Azon betegek száma, akik nem értek el javulást, az idő előrehaladtával csökkent, ami hatással volt a statisztikai próbákra is. A vizsgált időpontokban (3 hó, 1 év, 2 év, 3 év) a JADAS10 és cJADAS10 értékek szignifikánsan magasabbak voltak azoknál a betegeknél, akik elérték a legalább 30%-os ACR Pedi javulást (17. táblázat).

17. táblázat Legalább 30%-os ACR Pedi javulási kritérium teljesülése, illetve nem teljesülése, betegcsoportok statisztikai összehasonlításai a vizsgált időpillanatokban

3. hónap végére (N = 228)

1. év végére (N = 200)

	Nincs javulás	Volt javulás	p-érték		Nincs javulás	Volt javulás	p-érték
Betegszám	60	168		Betegszám	23	177	
2003 után diagnosztizáltak	38 (63.3)	134 (79.8)	0.018	2003 után diagnosztizáltak	10 (43.5)	139 (78.5)	0.001
Kor (átlag (szórás))	7.07 (4.65)	7.16 (4.25)	0.886	Kor (átlag (szórás))	5.83 (4.20)	7.33 (4.40)	0.123
Kor a betegség kezdetekor (átlag (szórás))	6.25 (4.52)	6.32 (4.11)	0.918	Kor a betegség kezdetekor (átlag (szórás))	5.13 (4.10)	6.51 (4.26)	0.142
Neme = nő (%)	41 (68.3)	122 (72.6)	0.642	Neme = nő (%)	17 (73.9)	125 (70.6)	0.934
Betegség típusa (%)			0.034	Betegség típusa (%)			0.641
Szisztémás	4 (6.7)	1 (0.6)		Szisztémás	1 (4.3)	4 (2.3)	
Oligoarticularis extendált forma	7 (11.7)	38 (22.6)		Oligoarticularis extendált forma	3 (13.0)	32 (18.1)	
Polyarticularis-RF negatív	30 (50.0)	91 (54.2)		Polyarticularis-RF negatív	13 (56.5)	96 (54.2)	
Polyarticularis-RF pozitív	5 (8.3)	6 (3.6)		Polyarticularis-RF pozitív	3 (13.0)	8 (4.5)	
Enthesitisszel társuló arthritiis	5 (8.3)	12 (7.1)		Enthesitisszel társuló arthritiis	1 (4.3)	15 (8.5)	
Arthritis psoriatica	7 (11.7)	18 (10.7)		Arthritis psoriatica	2 (8.7)	19 (10.7)	
Nem differenciált arthritiis	2 (3.3)	2 (1.2)		Nem differenciált arthritiis	0 (0.0)	3 (1.7)	
HLA B27 pozitív (%)	13 (39.4)	17 (21.5)	0.087	HLA B27 pozitív (%)	5 (45.5)	19 (22.6)	0.204
Nincs szembetegsége (%)	53 (88.3)	153 (91.1)	0.717	Nincs szembetegsége (%)	21 (91.3)	161 (91.0)	1.000
ANA pozitív (%)	14 (48.3)	93 (69.9)	0.044	ANA pozitív (%)	7 (87.5)	84 (63.6)	0.321
RF pozitív (%)	5 (10.4)	6 (3.9)	0.169	RF pozitív (%)	3 (15.0)	8 (5.0)	0.206
HLA DRB1*11 (átlag (szórás))	0.30 (0.47)	0.42 (0.50)	0.277	HLA DRB1*11 (átlag (szórás))	0.22 (0.44)	0.41 (0.49)	0.285
Vérsüllyedés (átlag (szórás))	20.33 (22.16)	21.08 (17.65)	0.791	Vérsüllyedés (átlag (szórás))	19.87 (21.08)	20.57 (18.20)	0.864
JADAS10 (átlag (szórás))	14.30 (6.83)	19.01 (4.39)	<0.001	JADAS10 (átlag (szórás))	12.93 (7.13)	18.37 (4.82)	<0.001
cJADAS10 (átlag (szórás))	14.26 (5.82)	18.90 (3.92)	<0.001	cJADAS10 (átlag (szórás))	12.94 (6.30)	18.31 (4.28)	<0.001

2. év végére (N = 133)

3. év végére (N = 82)

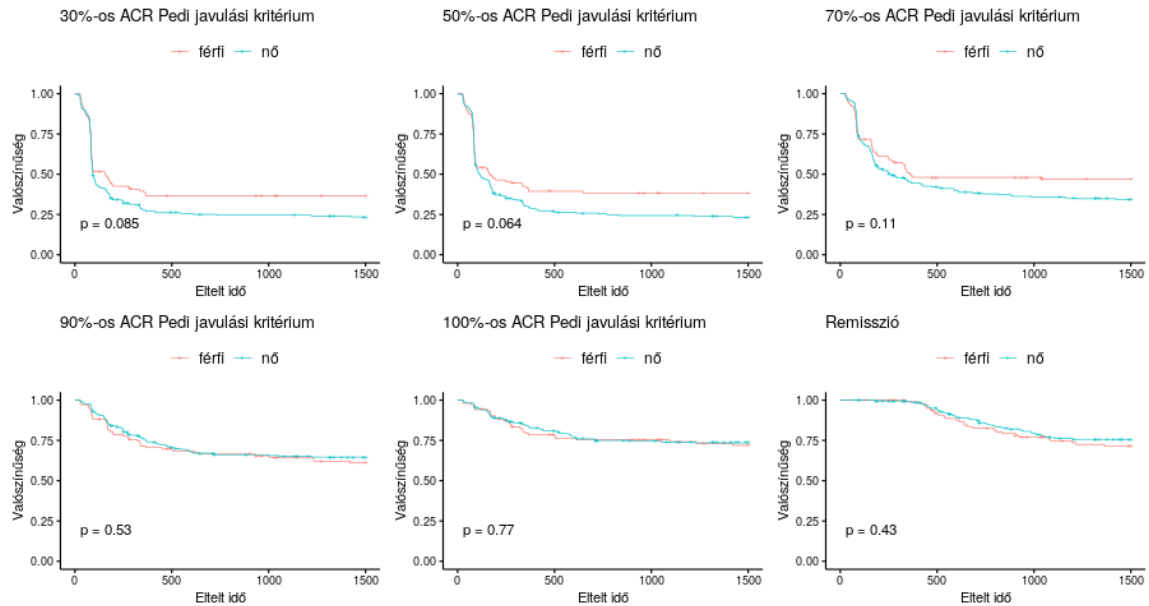
	Nincs javulás	Volt javulás	p-érték		Nincs javulás	Volt javulás	p-érték
Betegszám	13	120		Betegszám	13	69	
2003 után diagnosztizáltak	7 (53.8)	88 (73.3)	0.248	2003 után diagnosztizáltak	7 (53.8)	51 (73.9)	0.260
Kor (átlag (szórás))	6.00 (4.10)	7.21 (4.40)	0.345	Kor (átlag (szórás))	8.00 (4.78)	7.46 (4.05)	0.672
Kor a betegség kezdetekor (átlag (szórás))	5.31 (3.71)	6.32 (4.25)	0.413	Kor a betegség kezdetekor (átlag (szórás))	7.15 (4.54)	6.39 (3.79)	0.521
Neme = nő (%)	10 (76.9)	86 (71.7)	0.939	Neme = nő (%)	8 (61.5)	50 (72.5)	0.644
Betegség típusa (%)			0.339	Betegség típusa (%)			0.742
Szisztémás	0 (0.0)	4 (3.3)		Szisztémás	0 (0.0)	2 (2.9)	
Oligoarticularis extendált forma	0 (0.0)	20 (16.7)		Oligoarticularis extendált forma	2 (15.4)	8 (11.6)	
Polyarticularis-RF negatív	11 (84.6)	61 (50.8)		Polyarticularis-RF negatív	8 (61.5)	38 (55.1)	
Polyarticularis-RF pozitív	1 (7.7)	10 (8.3)		Polyarticularis-RF pozitív	1 (7.7)	5 (7.2)	
Enthesitisszel társuló arthritisz	1 (7.7)	9 (7.5)		Enthesitisszel társuló arthritisz	2 (15.4)	5 (7.2)	
Arthritis psoriatica	0 (0.0)	14 (11.7)		Arthritis psoriatica	0 (0.0)	9 (13.0)	
Nem differenciált arthritisz	0 (0.0)	2 (1.7)		Nem differenciált arthritisz	0 (0.0)	2 (2.9)	
HLA B27 pozitív (%)	1 (14.3)	13 (23.2)	0.957	HLA B27 pozitív (%)	1 (25.0)	7 (20.0)	1.000
Nincs szembetegsége (%)	13 (100.0)	109 (90.8)	0.542	Nincs szembetegsége (%)	13 (100.0)	62 (89.9)	0.509
ANA pozitív (%)	5 (71.4)	54 (66.7)	1.000	ANA pozitív (%)	2 (33.3)	28 (60.9)	0.398
RF pozitív (%)	1 (8.3)	10 (9.4)	1.000	RF pozitív (%)	1 (9.1)	5 (8.1)	1.000
HLA DRB1*11 (átlag (szórás))	0.50 (0.55)	0.49 (0.50)	0.966	HLA DRB1*11 (átlag (szórás))	0.50 (0.58)	0.44 (0.50)	0.829
Vérsüllyedés (átlag (szórás))	11.38 (7.79)	22.15 (17.86)	0.034	Vérsüllyedés (átlag (szórás))	13.92 (11.17)	19.78 (16.07)	0.213
JADAS10 (átlag (szórás))	12.56 (7.36)	18.99 (4.74)	<0.001	JADAS10 (átlag (szórás))	11.50 (5.59)	18.95 (4.06)	<0.001
cJADAS10 (átlag (szórás))	13.42 (7.36)	18.78 (3.95)	<0.001	cJADAS10 (átlag (szórás))	12.11 (5.24)	18.97 (3.57)	<0.001

#### 4.3.2 ACR Pedi 30%-, 50%-, 70%-, 90%-, 100%-os javulásait befolyásoló tényezők meghatározása methotrexate- és/vagy első biológiai terápia mellett az idő múlásával

Az eltelt időket Kaplan–Meier-féle túlélési függvény segítségével, dinamikusan elemeztük. Az eredmények az alábbi ábrákon láthatók javulási kritériumként. A vizsgált mutatók: beteg neme, életkor a betegség kezdetekor (6 év alatt, felett), betegség altípusa, szembetegség, ANA, RF, HLA DRB11, HLA B27, diagnózis éve (2003 előtt vagy 2003 után diagnosztizált betegek), induló methotrexate-kezelésben részesült vagy nem részesült.

##### 4.3.2.1 Javulás a beteg neme szerint

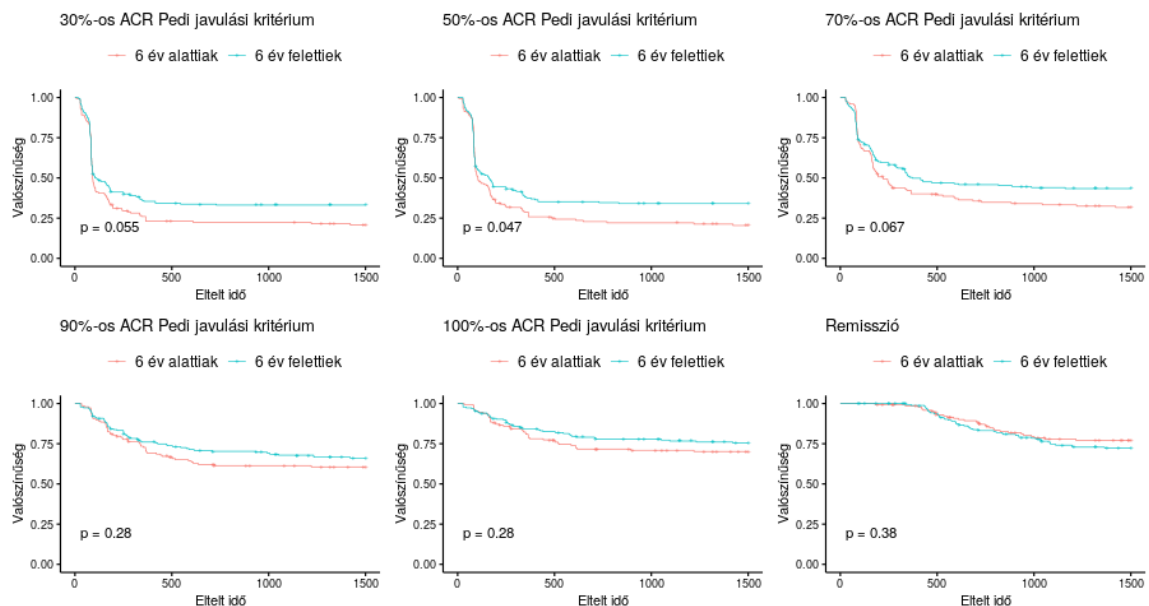
Beteg neme szerint nem tapasztaltunk különbséget a javulás egyik esetében sem (30. ábra).



30. ábra Az ACR Pedi javulási kritérium teljesüléséig és a remisszióig tartó idő Kaplan–Meier-modellezése nemenként

#### 4.3.2.2 Javulás korcsoportok szerint

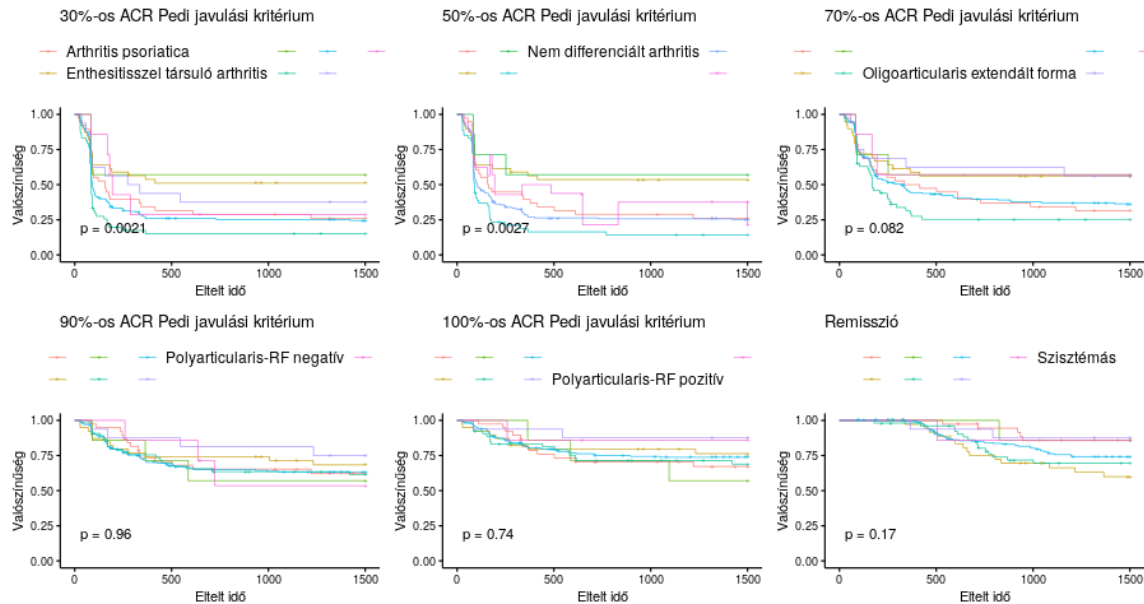
A korcsoportok között szignifikáns különbséget találtunk az 50%-os ACR Pedi javulás elérési idejében és közel szignifikánsat a 30%-, 70%-osak elérési idejében (31. ábra).



31. ábra Az ACR Pedi javulási kritérium teljesüléséig és a remisszióig tartó idő Kaplan–Meier-modellezése korcsoportonként

#### 4.3.2.3 Javulás a betegség alcsoportjai szerint

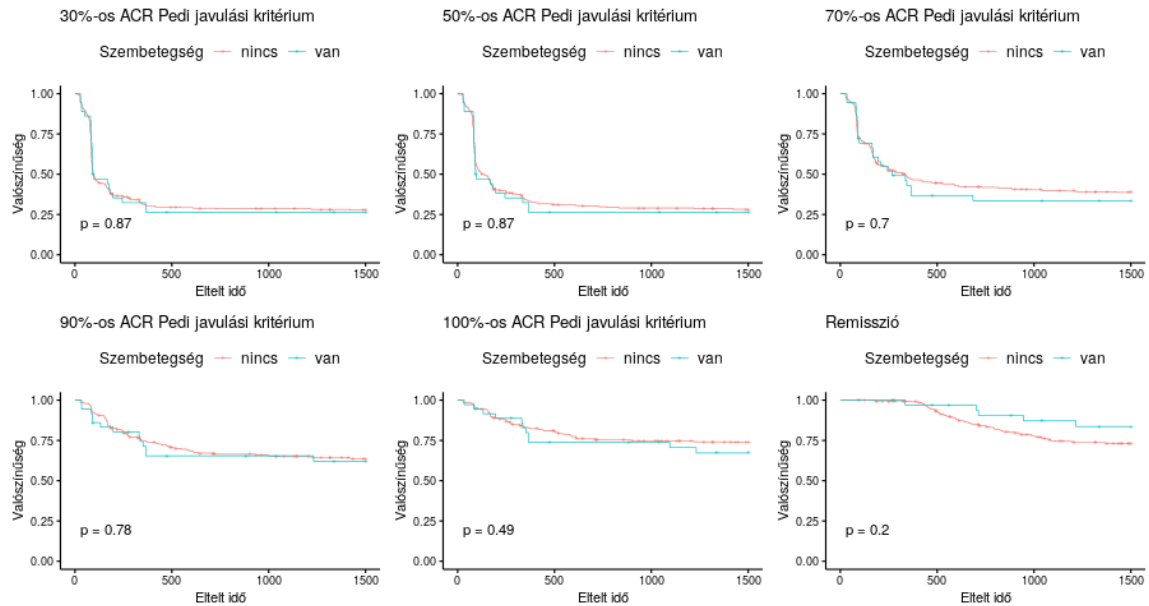
A betegséalcsoportoknál szignifikáns különbséget kaptunk a 30%- és 50%-os ACR Pedi javulás elérési idejében, és közel szignifikáns különbséget a 70%-os elérési idejében. Mindegyik esetben az oligoarticularis extendált formában szenvedő betegek érték el leghamarabb az adott javulási küszöböt (32. ábra).



32. ábra Az ACR Pedi javulási kritérium teljesüléséig és a remisszióig tartó idő Kaplan–Meier-modellezése betegcsoportonként

#### 4.3.2.4 Javulás a szembetegség szerint

Nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget a szembetegek és a szembetegséggel nem rendelkezők között egyik javulási index esetén sem (33. ábra).

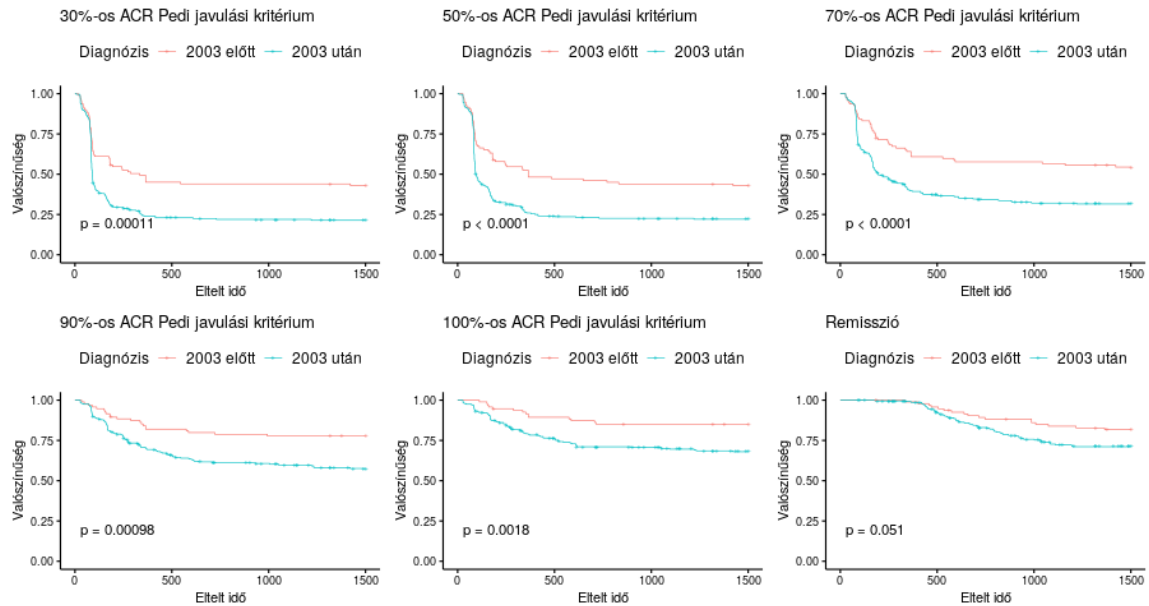


33. ábra Az ACR Pedi javulási kritérium teljesüléséig és a remisszióig tartó idő Kaplan–Meier-modellezése szembetegség szerint rétegezve

#### 4.3.2.5 Javulás a diagnózis éve szerint

A diagnózis éve alapján csoportosítva azt tapasztaltuk, hogy a 2003 előtt diagnosztizált betegek szignifikánsan később értek el minden ACR Pedi javulási százalékot, és közel szignifikánsan a remissziót (34. ábra).

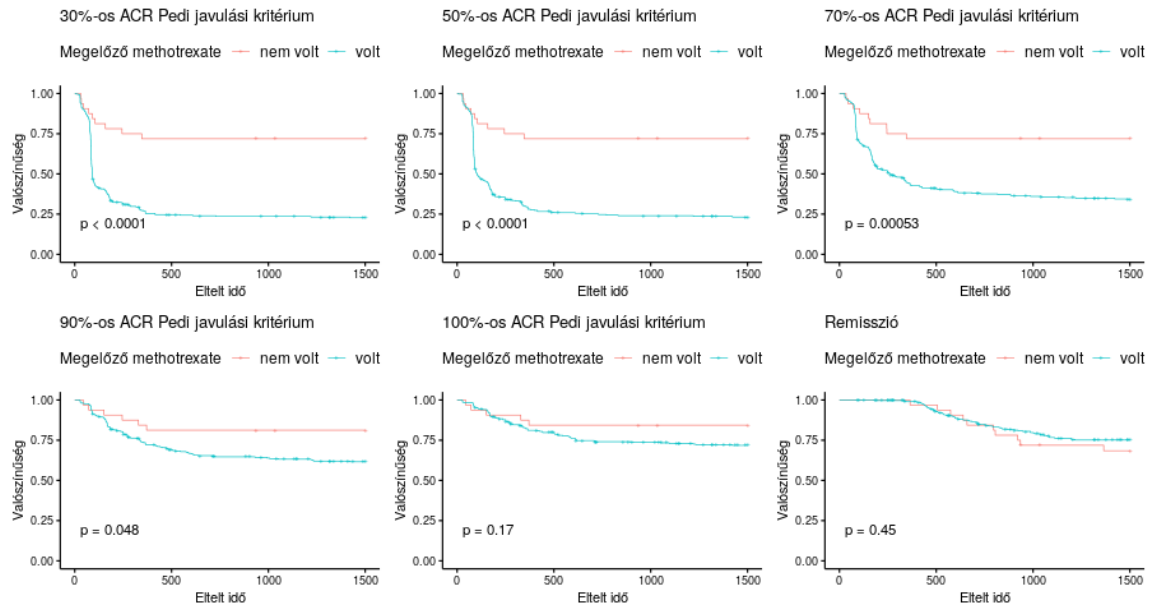




34. ábra Az ACR Pedi javulási kritérium teljesüléséig és a remisszióig tartó idő Kaplan–Meier-modellezése a diagnózis éve szerint rétegezve

#### 4.3.2.6 Javulás a megelőző methotrexate-terápia alkalmazása szerint

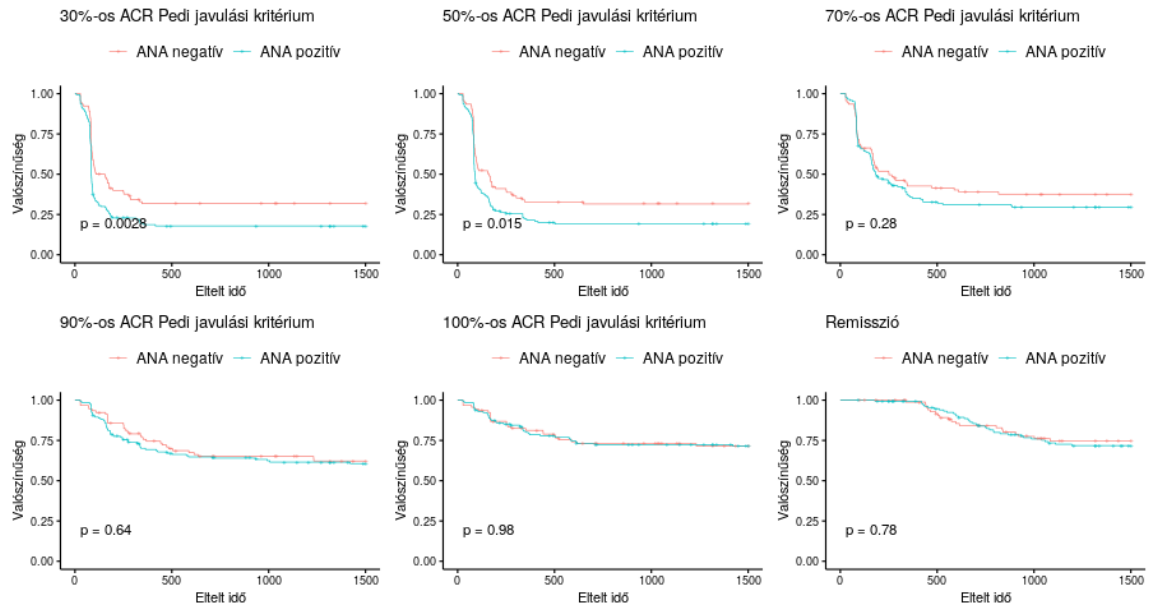
A megelőző methotrexate-kezelésnek is kedvező volt a hatása a 30%-, 50%-, 70%- és 90%-os ACR Pedi javulások esetén. Azon betegek, akik részesültek a biológiai terápia előtt methotrexate-kezelésben, hamarabb érték el ezeket a javulási értékeket (35. ábra).



35. ábra Az ACR Pedi javulási kritérium teljesüléséig és a remisszióig tartó idő Kaplan–Meier-modellezése megelőző methotrexate-terápia szerint rétegezve

#### 4.3.2.7 Javulás a betegek ANA-jelenléte (negatív, pozitív) szerint

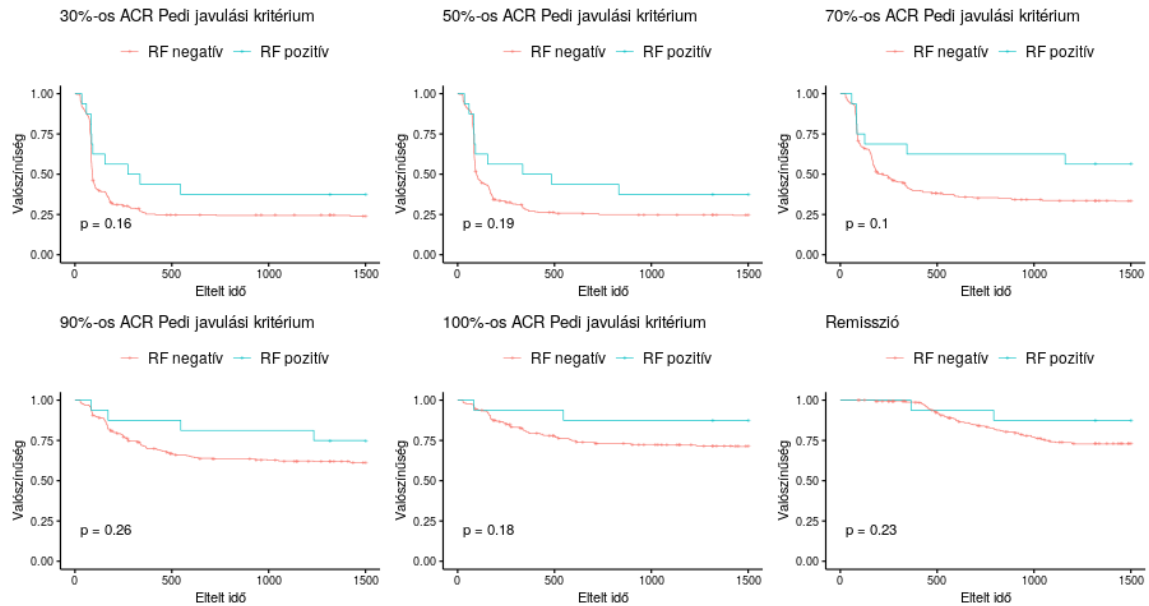
ANA esetén szignifikáns különbséget kaptunk a 30%- és 50%-os javulások esetén. A pozitív ANA-betegek szignifikánsan gyorsabban érték el ezeket a javulási szinteket, mint a negatív ANA-betegek. A további javulási szintekben nem volt szignifikáns különbség a csoportok között (36. ábra).



36. ábra Az ACR Pedi javulási kritérium teljesüléséig és a remisszióig tartó idő Kaplan–Meier-modellezése ANA-csoportok szerint

#### 4.3.2.8 Javulás a betegek RF-csoportja (negatív, pozitív) szerint

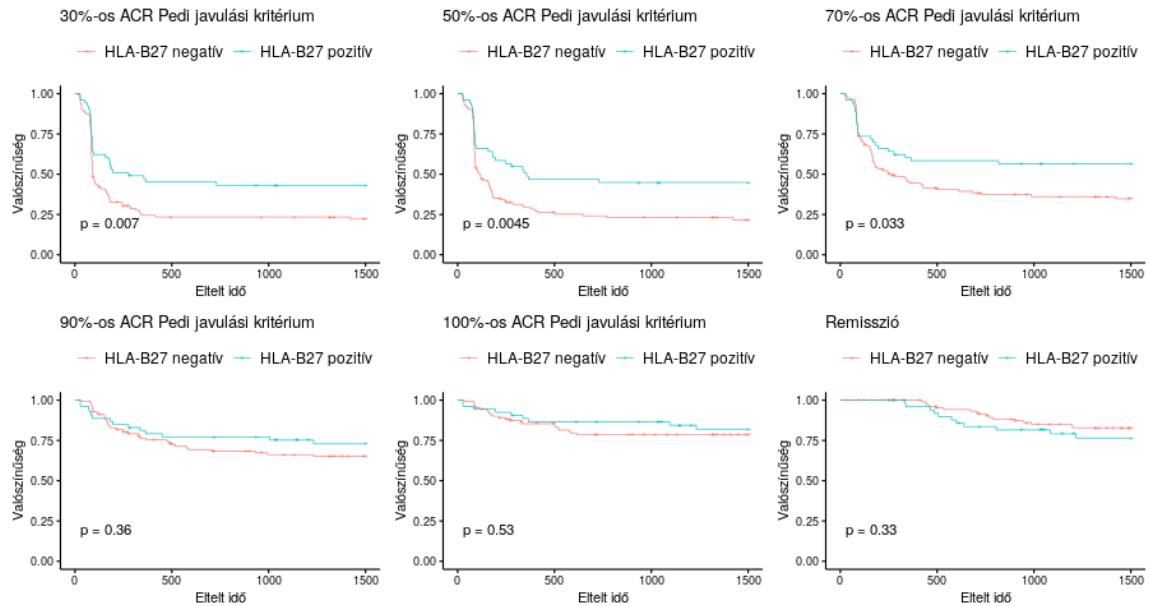
RF esetén nem volt szignifikáns különbség a javulásban. Ugyan a negatív RF-betegek mindegyik esetben gyorsabban érték el a javulást, ám a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns (37. ábra).



37. ábra Az ACR Pedi javulási kritérium teljesüléséig és a remisszióig tartó idő Kaplan–Meier-modellezése RF-rétegenként

#### 4.3.2.9 Javulás a betegek HLA B27 genetikája (negatív, pozitív) szerint

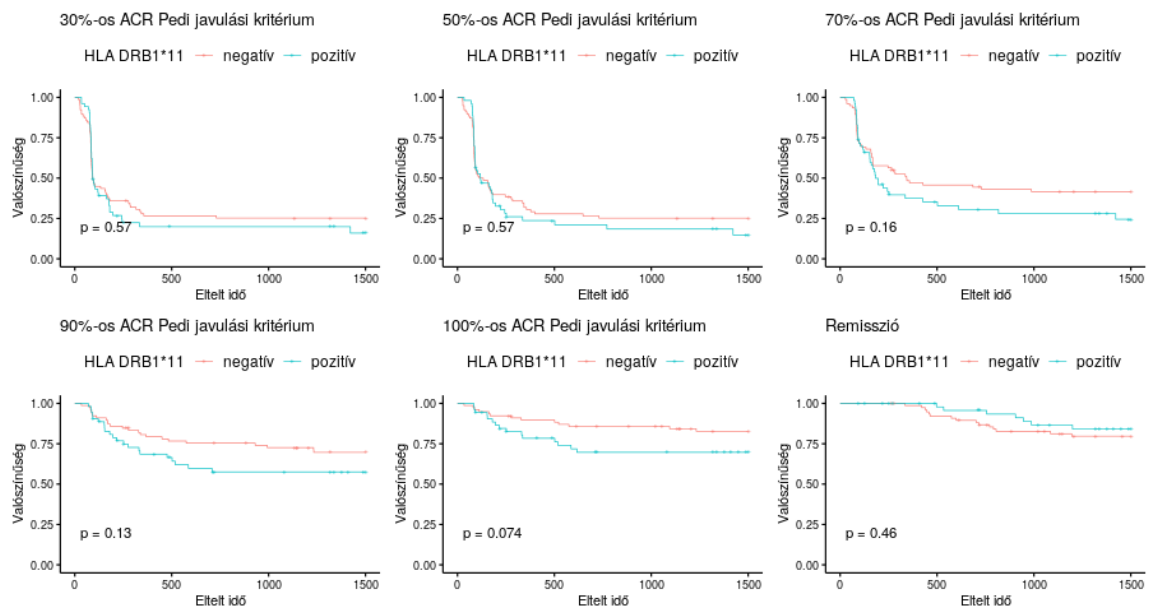
A HLA B27 változóval képzett betegcsoportok között szintén csak a 30%-, 50%- és 70%-os javulásokban volt statisztikailag szignifikáns különbség. A HLA B27 negatív betegek hamarabb érték el az adott javulási kritérium szintjét (38. ábra).



38. ábra Az ACR Pedi javulási kritérium teljesüléséig és a remisszióig tartó idő Kaplan–Meier-modellezése HLA B27 rétegenként

#### 4.3.2.10 Javulás a betegek HLA DRB1\*11 genetikája (negatív, pozitív) szerint

HLA DRB1\*11 változó esetén egyik javulás esetén sem tapasztaltunk szignifikáns különbséget (39. ábra).

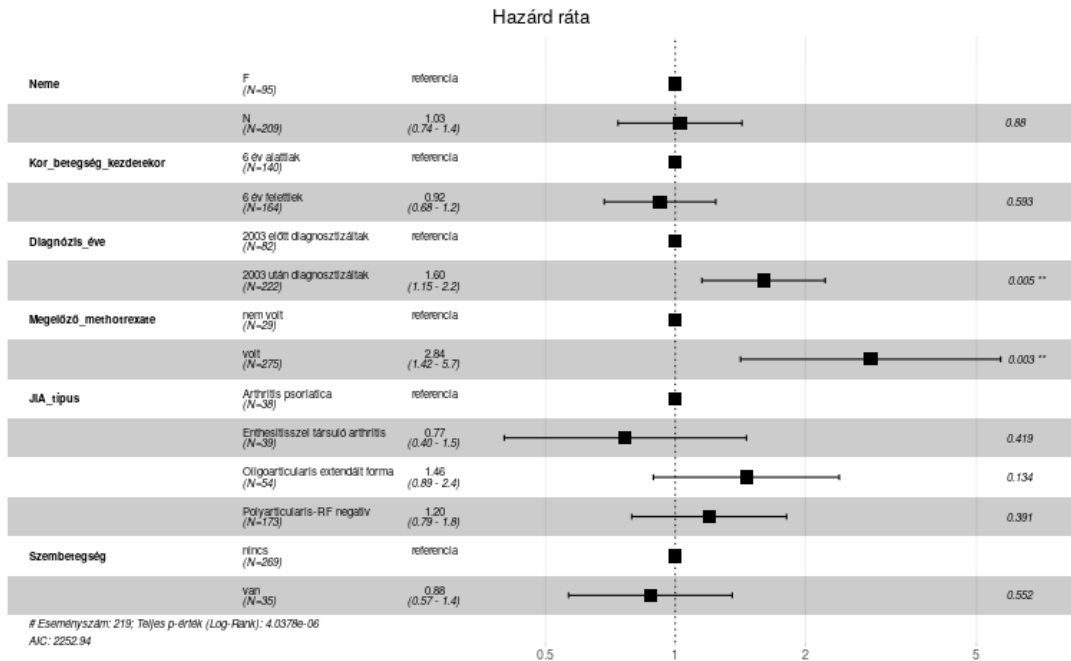


39. ábra Az ACR Pedi javulási kritérium teljesüléséig és a remisszióig tartó idő Kaplan–Meier-modellezése HLA DRB1\*11 rétegenként

#### 4.3.2.11 Az 50%-os és a 100%-os ACR Pedi javulási kritériumig eltelt idők modellezése a Cox-féle arányos kockázat modellel

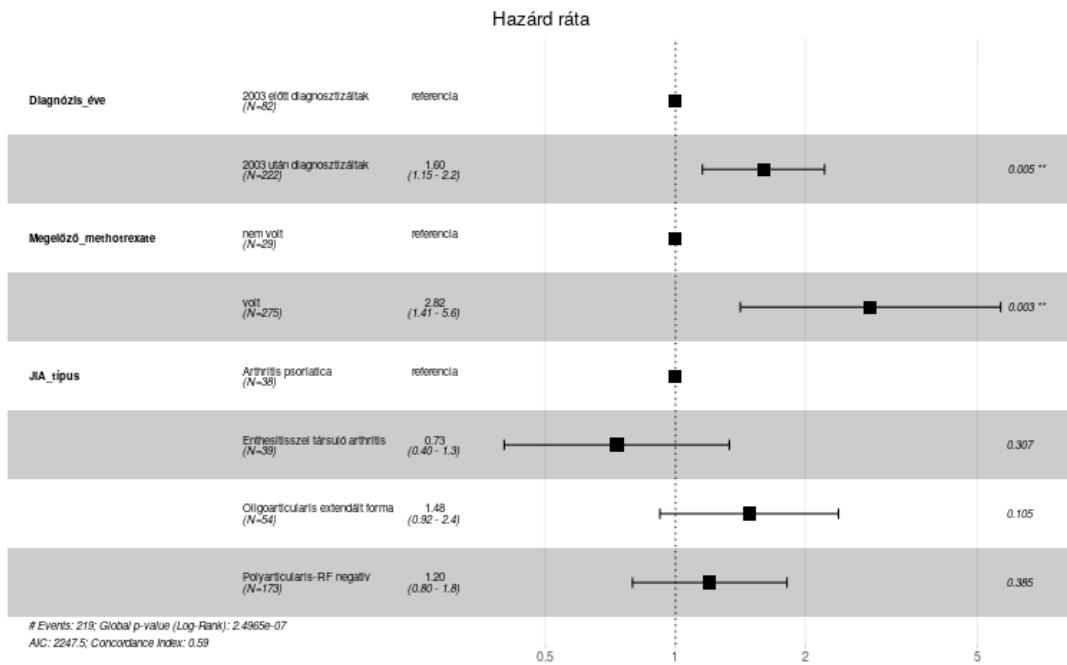
A potenciális magyarázó változók a fentebb is vizsgált változók voltak. A legoptimálisabb modell kiválasztása AIC érték alapján történt. Mivel az adattáblában néhány változó esetén hiányoztak adatok (ANA: 99, RF: 48, HLA B27: 169, HLA DRB1\*11: 203 betegnél hiányzott adat), ezért első körben csak azon változókból építettük a modellt, amelyekből az összes adat rendelkezésre állt. A magyarázó változókat kibővítettük a kiindulási betegségaktivitási indexszel is (cJADAS10: 83 érték hiányzik).

A teljes modell alapján szignifikánsan gyorsabban érték el a 2003 után diagnosztizáltak az 50%-os ACR Pedi javulási kritériumot, mint a 2003 előtt diagnosztizáltak. A diagnózis éve mellett a korábban metotrexate-kezelésben részesültek is szignifikánsan gyorsabban érték el a kívánt értéket, mint azok, akik nem részesültek metotrexate-kezelésben a biológiai terápia előtt. A kor, nem, szembetegség és a betegségalcsoportok esetén nem volt szignifikáns különbség a csoportok között (40. ábra).



40. ábra Cox-regresszió – teljes modell eredménye 50%-os ACR Pedi javulási kritérium elérés kimenetre

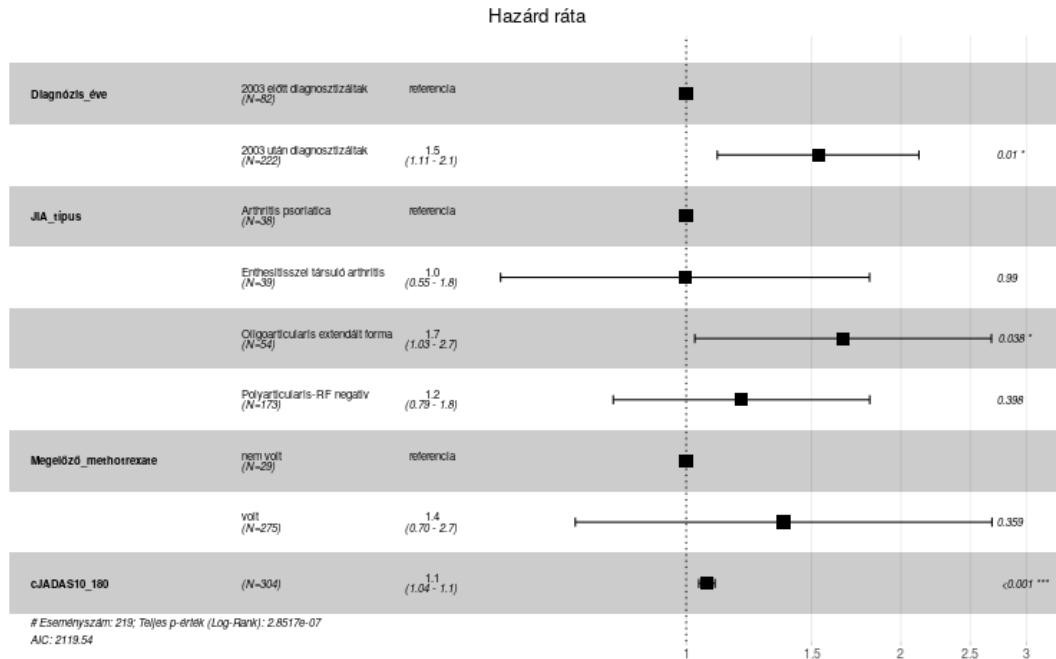
A legalacsonyabb AIC értéket úgy értük el, hogy a nem, korcsoport és szembetegség változókat kihagytuk a modelltől. A többi változó hatása nem változott (41. ábra).



41. ábra Cox-regresszió – AIC érték szerint szelektált modell eredménye 50%-os ACR Pedi javulási kritérium elérés kimenetre

Ezt követően egyesével betettük azokat a változókat, amelyeknél nem állt rendelkezésre az összes adat, kezdve azzal a mutatóval, amelyből a legtöbb adat állt rendelkezésre. Mivel ezeknél a modellekben más volt a vizsgált személyek száma, ezért itt az AIC értéket nem tudtuk tovább felhasználni a modellek összehasonlítására, így csak azokat tartottuk meg, ahol szignifikáns kapcsolatot tapasztaltunk.

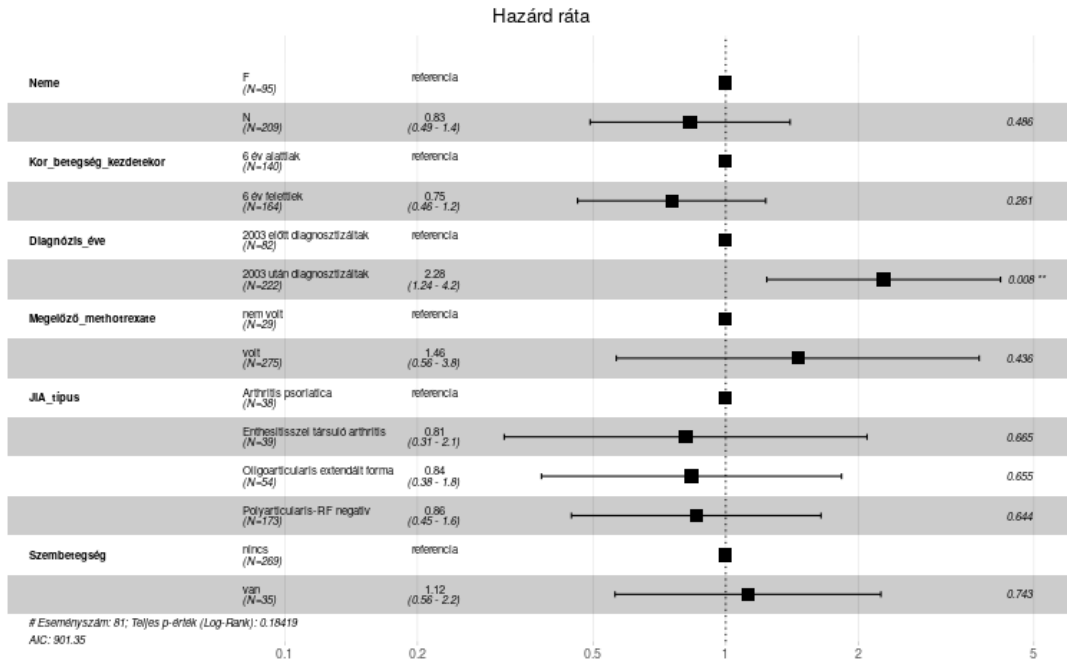
A cJADAS10 értéknek szignifikáns volt a hatása. Minél magasabb az értéke, várhatóan annál hamarabb éri el a beteg az 50%-os javulási értéket. A megelőző methotrexate-kezelés elvesztette szignifikáns hatását, viszont az alcsoportok közül az oligoarticularis extendált forma szignifikánsnak bizonyult. Az oligoarticularis extendált formában szenvedők szignifikánsan gyorsabban érték el az 50%-os javulási indexet, mint az arthritis psoriatica betegségben szenvedők (42. ábra).



42. ábra Cox-regresszió – AIC érték szerint szelektált, majd cJADAS10 változóval bővített modell eredménye 50%-os ACR Pedi javulási kritérium elérés kimenetre

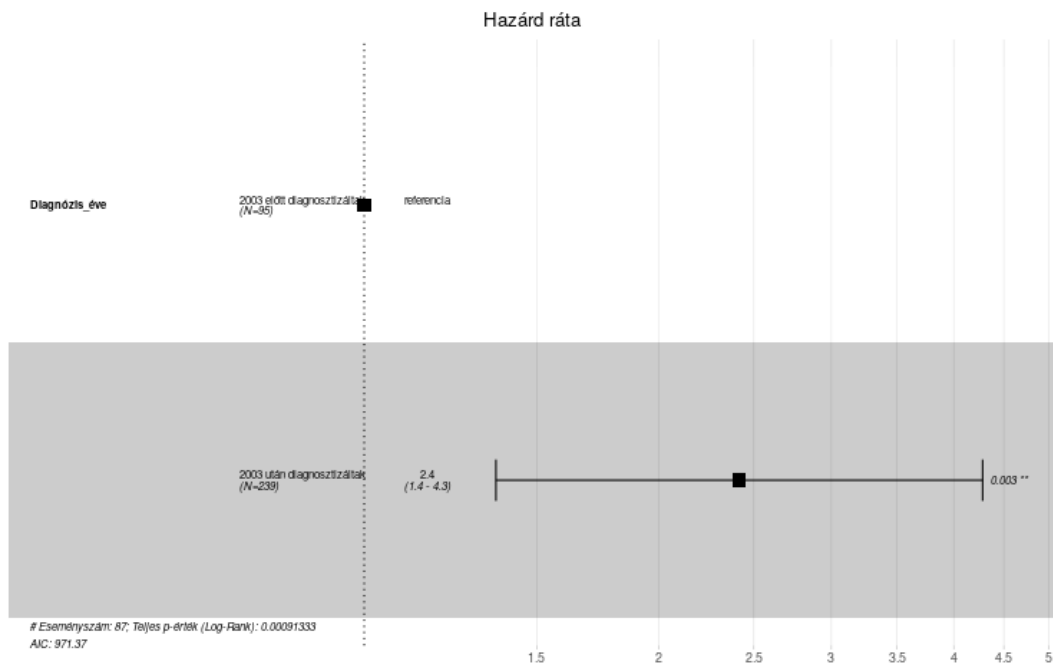
A 100%-os ACR Pedi javulás elérésének modellezését hasonló módon végeztük. A teljes modell eredménye a lenti ábrán látható. Csak a diagnózis éve változónak volt szignifikáns a hatása (43. ábra).





43. ábra Cox-regresszió – teljes modell eredménye 100%-os ACR Pedi javulási kritérium elérés kimenetre

AIC változószelekciót követően csak a diagnózis éve maradt a modellben (44. ábra).



44. ábra Cox-regresszió – AIC érték szerint szelektált modell eredménye 100%-os ACR Pedi javulási kritérium elérés kimenetre

A további változók egyikének se volt szignifikáns hatása.

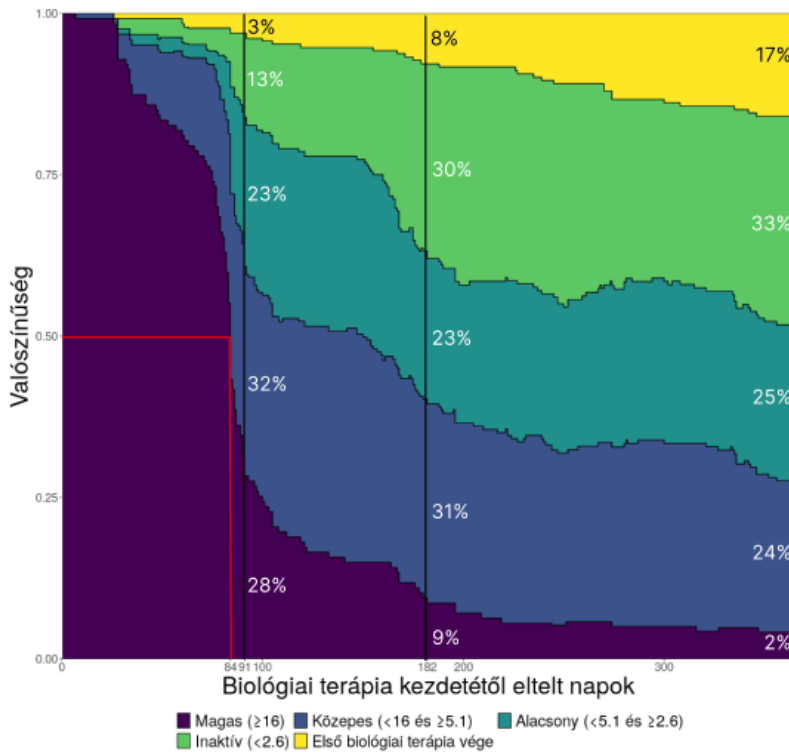
#### **4.4 A hatékonyság hosszú távú megítélése methotrexate- és/vagy első biológiai terápia mellett, a cJADAS10 elemzése alapján az idő múlásával, az extendált oligoarticularis és RF negatív polyarticularis JIA formákban**

##### **4.4.1 Az ACR 2021-es JADAS10 és cJADAS10 cutt-offok (vágáspontok) kialakítása és alkalmazása**

A 2021-es JADAS10 és cJADAS vágáspontok kialakítása az Epidemiology Treatment and Outcome of Childhood Arthritis (EPOCA), a Pharmachild és még két másik gyógyszervizsgálatból származó adatok alapján, a valós klinikai életből történt. Az EPOCA vizsgálat első része a JAMAR kérdőív validásása volt. A PRINTO szervezésében, 2011. december és 2013. április közötti időszakban a JAMAR angol verzióját a hivatalos nemzetközi gyakorlatnak megfelelően fordítottuk le magyar nyelvre. Az egyes JAMAR-összetevők az egészséges és beteg gyermekek és JIA-alcsoportok között jól elkülönültek. A magyar vizsgálatban 206 JIA-s beteg és 91 egészséges gyermek szerepelt, két magyarországi centrumból. A JAMAR kérdőív honosításával és a jelenleg is zajló, beavatkozással nem járó Pharmachild vizsgálatban való részvétellel hozzájárultam az új 2021-es JADAS10/cJADAS10 cutt-off értékek kialakításához, az RF negatív polyarticularis és az extendált oligoarticularis formákra vonatkozóan. A 2021-es JADAS10/cJADAS cutt-off értékek alapján, az RF negatív polyarticularis forma esetén inaktív a betegség:  $JADAS10 \leq 2,7/cJADAS10 \leq 2,5$  értékeknél; alacsony aktivitású: 2,8–6/2,6–5; közepes aktivitású: 6,1–17/5,1–16 értékek között; magas aktivitású: 17/16 feletti pontszám esetén.

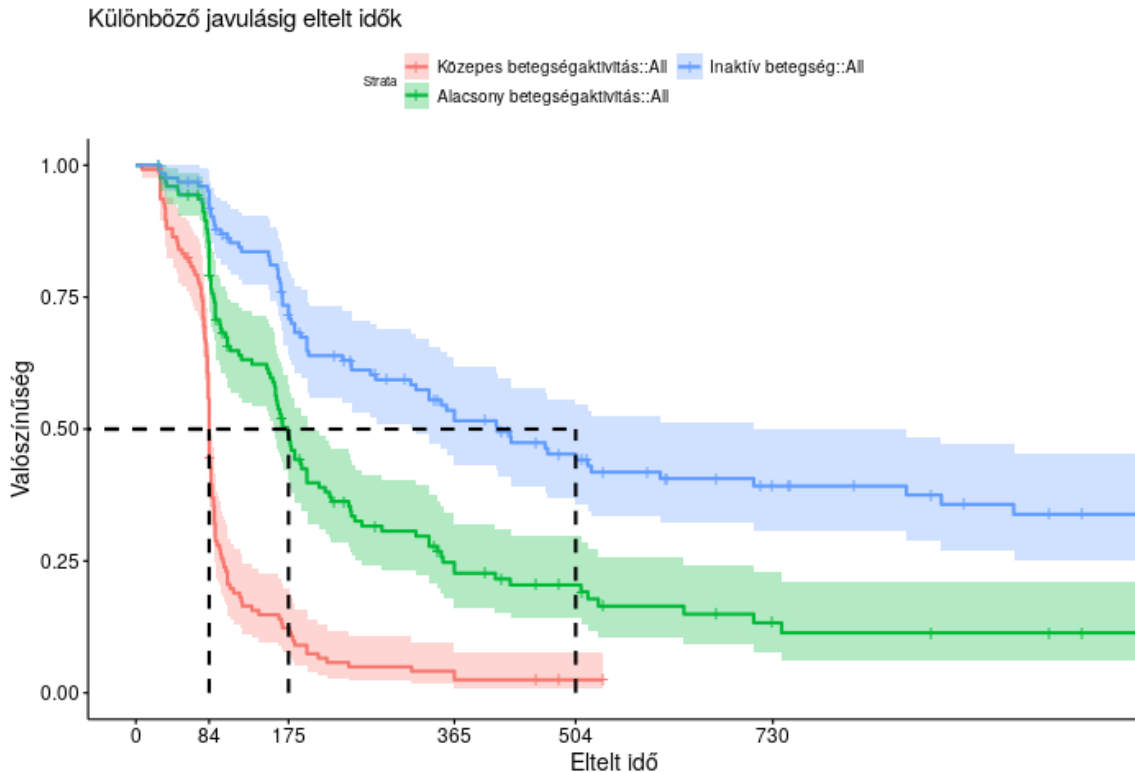
A 251 beteg követésének kezdetekor ismert cJADAS10 induló értékkel rendelkezők közül 4 betegnek nem volt további mérése, illetve 11 betegnek az első biológiai terápia vége után volt a legelső mérése, így az ebben a szakaszban elemzett betegek száma 236 volt. Ez a betegszám azonban még tovább csökkent, mivel az egyes végpontok csak az oligoarticularis extendált formára és a polyarticularis-RF negatív betegekre vannak definiálva, így 189 beteg adatát tudtuk ebben a szakaszban elemezni. Az alábbi ábrán az látható, hogy az idő függvényében hogyan alakul a vizsgált betegaktivitási állapotok aránya. Jól látható, hogy a biológiai terápia kezdetekor (0 pont felel meg ennek az x tengelyen) a cJADAS10 paraméter alapján minden beteg a magas betegségaktivitásból

indult. A 45. ábra a 3. év végéig követi nyomon a betegeket. A négy betegségaktivitási állapot közül az inaktív állapot válik a legvastagabbá, azaz később annak a valószínűsége, hogy a betegség inaktív státuszú legyen, lesz a legmagasabb a vizsgált események közül. Később a betegek abbahagyják az első biológiai terápiájukat, ami után már nem vizsgáltuk betegségük súlyosságát.



45. ábra A cJADAS10 által meghatározott betegségaktivitási állapotok elérésének aránya az idő függvényében, JIA oligoarticularis extendált és a polyarticularis-RF negatív forma (N = 189)

Ezt követően azt vizsgáltuk meg Kaplan–Meier-analízis segítségével, hogy a betegek a magas betegségaktivitásból indulva milyen gyorsan érik el a közepes, alacsony és inaktív állapotot. Ezek az alábbi ábrákon láthatók. Összesen 121 beteg indult cJADAS10 alapján magas betegségaktivitásból. Összesen három évig rajzoltuk ki az egyes görbéket. Az ábrán szaggatott vonallal jelöltük a medián túlélési időket a 3 végpont esetén. Ezek alapján a biológiai terápiát követő 84. napon 50% annak az esélye, hogy a beteg eléri a közepes betegségaktivitási szintet, a 175. napon szintén 50% annak az esélye, hogy az alacsony aktivitási szintet éri el, és az 504. napon lesz 50% annak a valószínűsége, hogy a beteg eléri az inaktív állapotot (46. ábra).



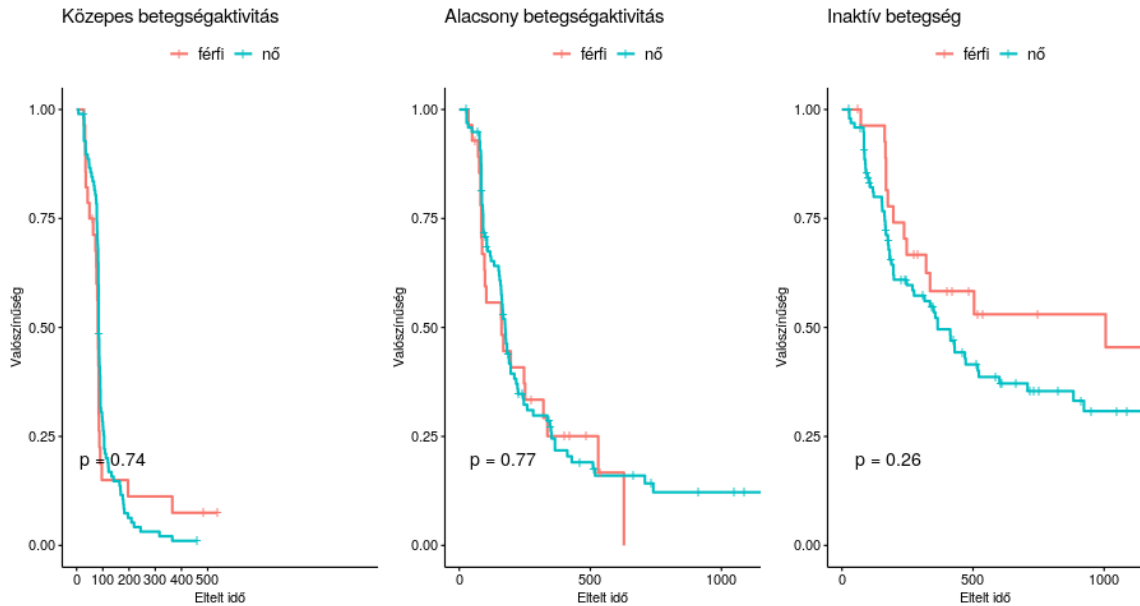
46. ábra cJADAS10 által meghatározott betegségaktivitási állapotok elérési idejének modellezése Kaplan–Meier túlélési függvényekkel (JIA oligoarticularis extendált és a polyarticularis-RF negatív forma) (N = 12)

Ezt követően összehasonlítottuk az egyes rétegeket is aszerint, hogy mikor érik el az egyes aktivitási állapotot. Az ACR Pedi javulási kritériumhoz hasonlóan cJADAS10 vizsgálatokor is a következő csoportokat vizsgáltuk meg (kivéve az RF pozitív csoportot): beteg neme; betegség kezdetkori életkor (6 év alatt, felett); betegség típusa; szembetegség; ANA; HLA DRB1\*11; HLA B27; diagnózis éve (2003 előtt, 2003 után diagnosztizált); induló methotrexate-kezelés (részeseült, nem részeseült).

#### 4.4.2 cJADAS10 alakulását befolyásoló tényezők meghatározása methotrexate-és/vagy első biológiai terápia mellett az idő múlásával

##### 4.4.2.1 cJADAS10 által meghatározott betegségaktivitási állapotok elérési idejének nemek szerinti vizsgálata

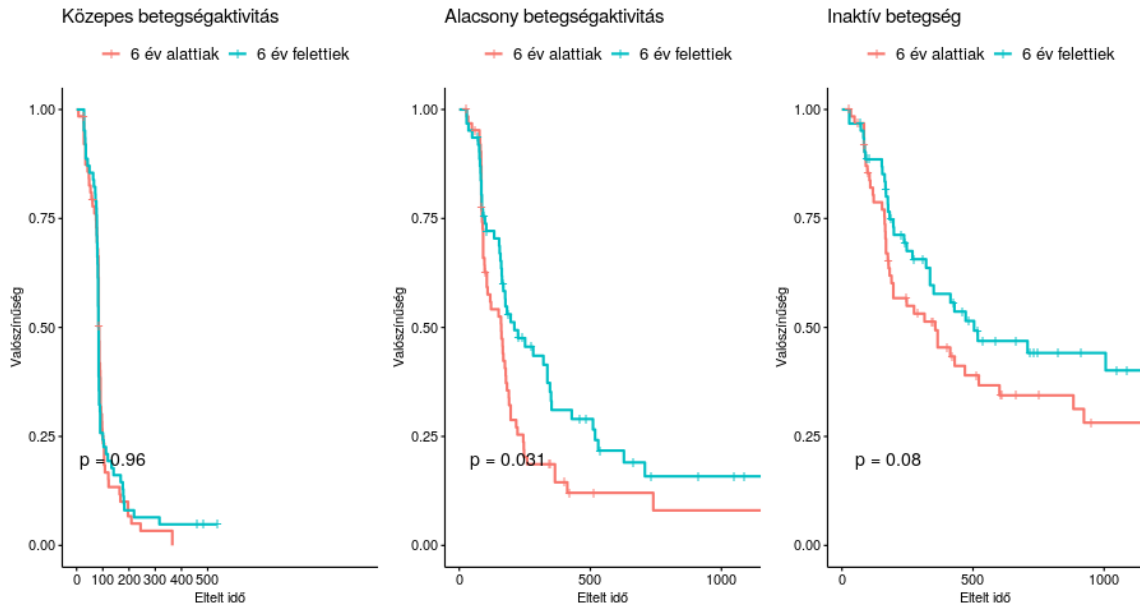
Nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget egyik végpont esetében sem (47. ábra).



47. ábra cJADAS10 által meghatározott betegségaktivitási állapotok elérési idejének modellezése Kaplan–Meier túlélési függvényekkel, nemek szerint

#### 4.4.2.2 cJADAS10 által meghatározott betegségaktivitási állapotok elérési idejének vizsgálata a betegség kezdetekori időpont (6 éves kor alatt, 6 éves kor felett) szerint

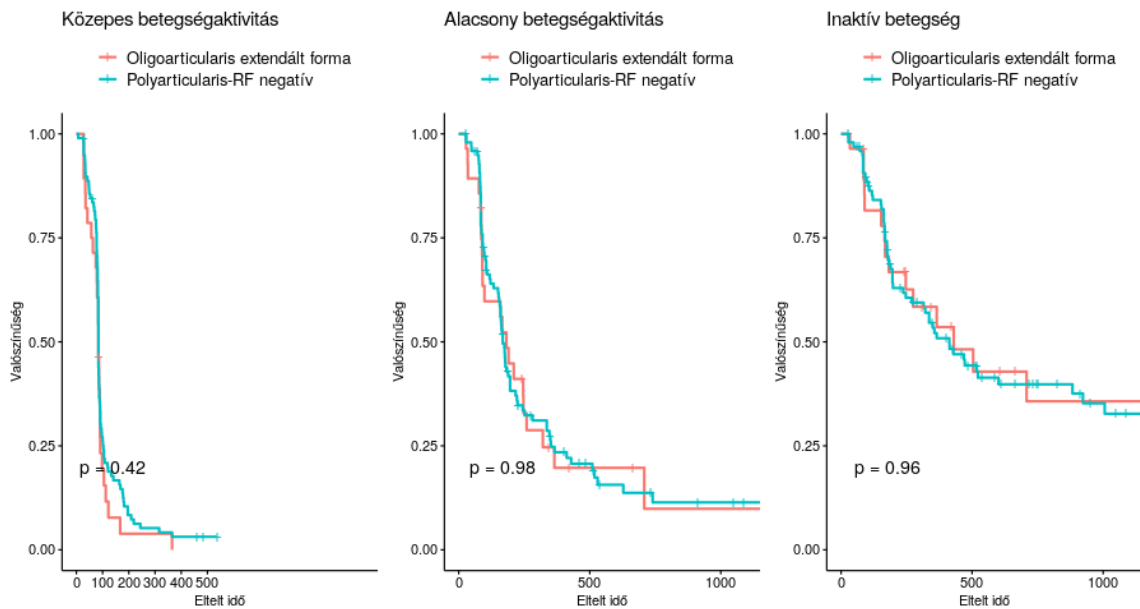
Az alábbi ábrán az látható, hogy az idő függvényében hogyan alakul a vizsgált betegaktivitási állapotok aránya. Szignifikánsan hamarabb érték el az alacsony betegségaktivitási szintet, és közel szignifikánsan az inaktív betegségállapotot azok a betegek, akiknél a betegség a 6 év alatti életkorban kezdődött (48. ábra).



48. ábra cJADAS10 által meghatározott betegségaktivitási állapotok elérési idejének modellezése Kaplan–Meier túlélési függvényekkel, korcsoportok szerint

#### 4.4.2.3 cJADAS10 által meghatározott betegségaktivitási állapotok elérési idejének altípusok szerinti vizsgálata

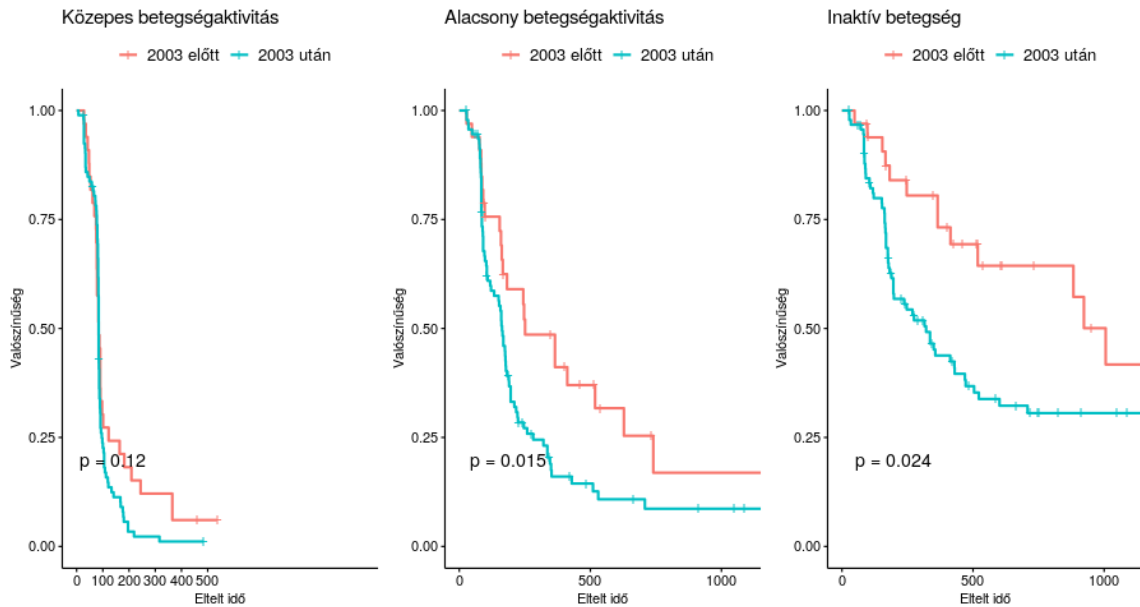
Az altípusok között nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget (49. ábra).



49. ábra cJADAS10 által meghatározott betegségaktivitási állapotok elérési idejének modellezése Kaplan–Meier túlélési függvényekkel, JIA-altípusok szerint rétegezve

#### 4.4.2.4 *cJADAS10 által meghatározott betegségaktivitási állapotok elérési idejének diagnózis éve (2003 előtt, illetve után) szerinti vizsgálata*

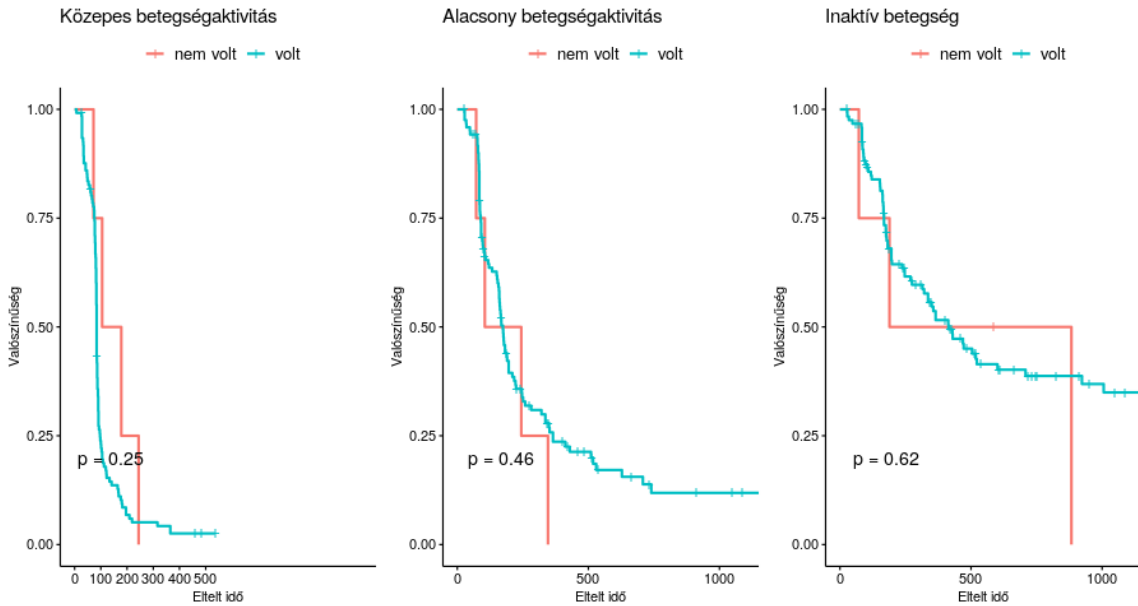
A 2003 után diagnosztizált betegek szignifikánsan gyorsabban érték el az alacsony betegségaktivitási szintet és az inaktív állapotot, mint a 2003 előtt diagnosztizált betegek (50. ábra).



50. ábra *cJADAS10 által meghatározott betegségaktivitási állapotok elérési idejének modellezése Kaplan–Meier túlélési függvényekkel, diagnózis éve szerint rétegezve*

#### 4.4.2.5 *cJADAS10 által meghatározott betegségaktivitási állapotok elérési idejének megelőző methotrexate-terápia szerinti vizsgálata*

Az 51. ábra alapján csoportosítva a betegeket nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget a csoportok között.

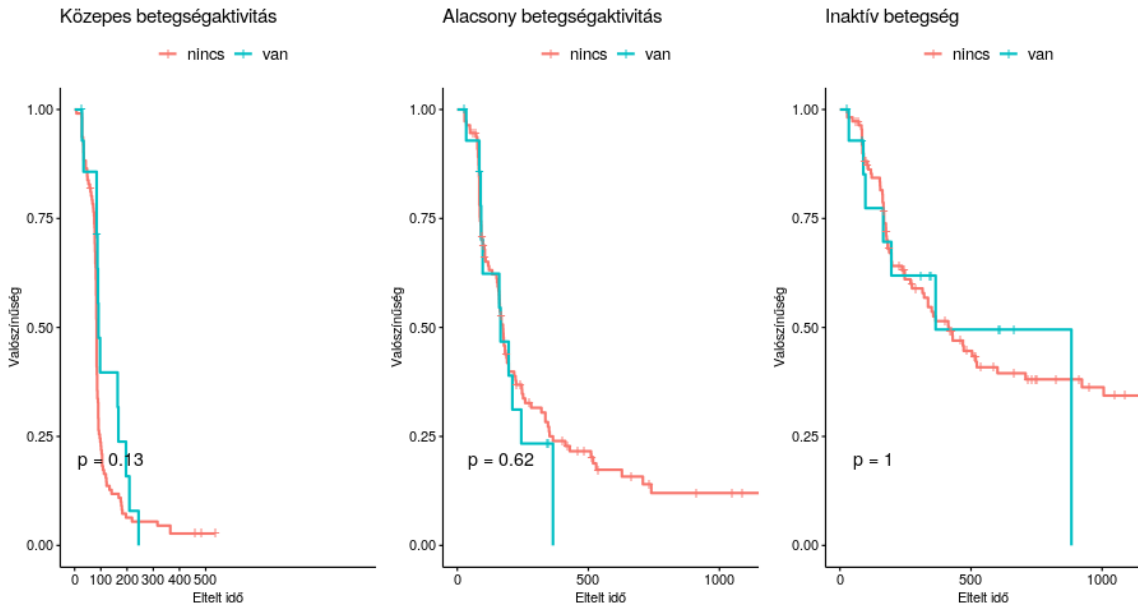


51. ábra cJADAS10 által meghatározott betegségaktivitási állapotok elérési idejének modellezése Kaplan–Meier túlélési függvényekkel, megelőző methotrexate-terápia szerint rétegezve

#### 4.4.2.6 cJADAS10 által meghatározott betegségaktivitási állapotok elérési idejének szembetegség szerinti vizsgálata

A szembetegségben szenvedők és nem szenvedők között nem találtunk szignifikáns különbséget (52. ábra).

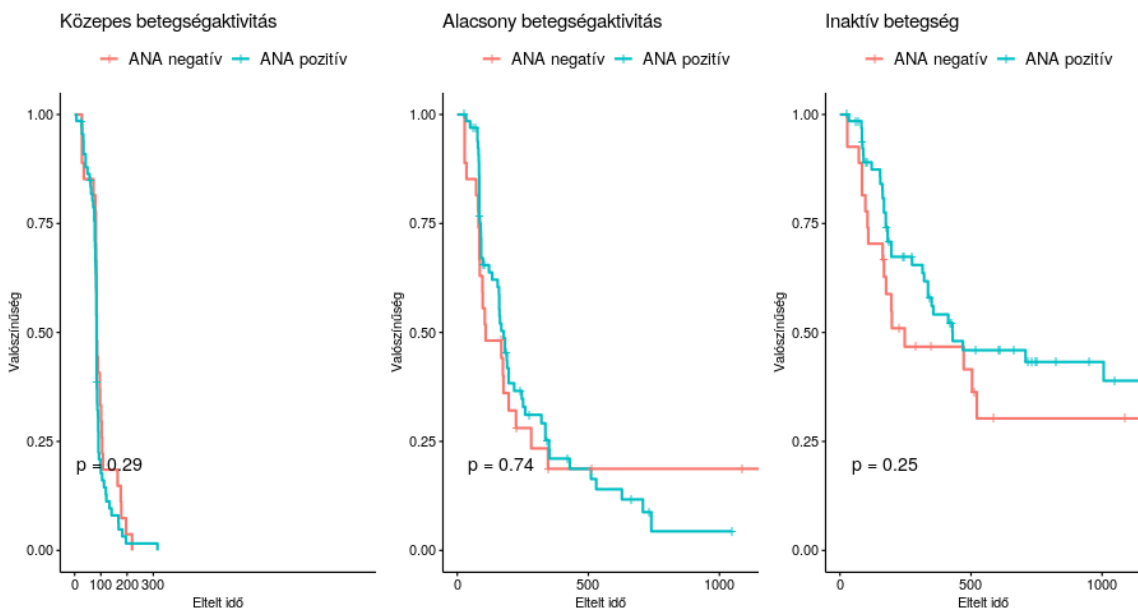




52. ábra cJADAS10 által meghatározott betegségaktivitási állapotok elérési idejének modellezése Kaplan–Meier túlélési függvényekkel, szembetegség szerint rétegezve

#### 4.4.2.7 cJADAS10 által meghatározott betegségaktivitási állapotok elérési idejének ANA érték szerinti vizsgálata

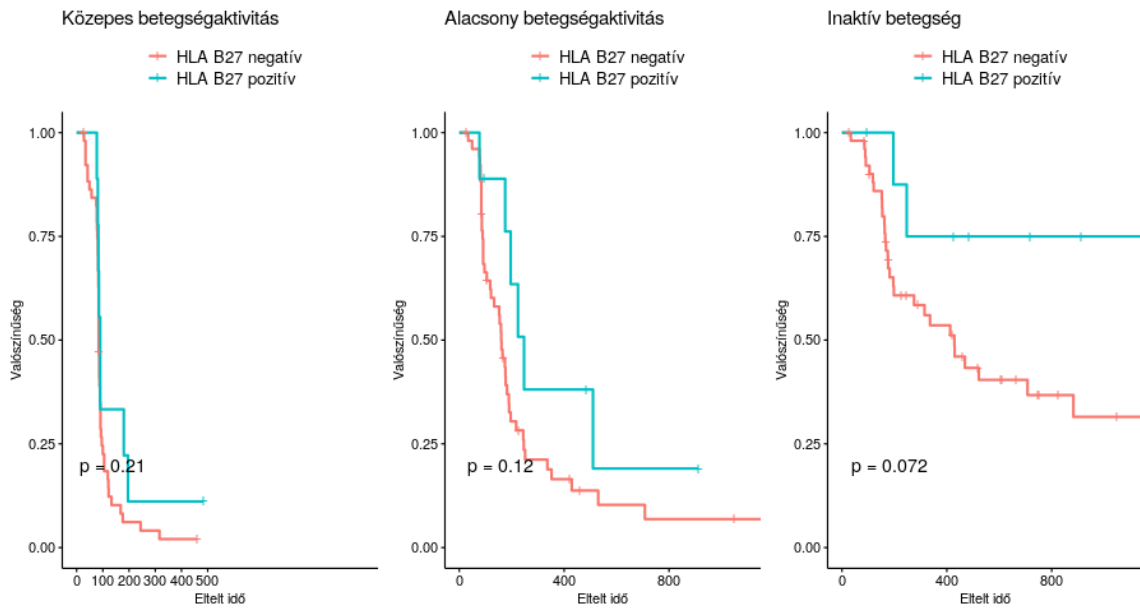
Nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget az alcsoportok között (53. ábra).



53. ábra cJADAS10 által meghatározott betegségaktivitási állapotok elérési idejének modellezése Kaplan–Meier túlélési függvényekkel, ANA szerint rétegezve

#### 4.4.2.8 *cJADAS10* által meghatározott betegségaktivitási állapotok elérési idejének HLA B27 érték szerinti vizsgálata

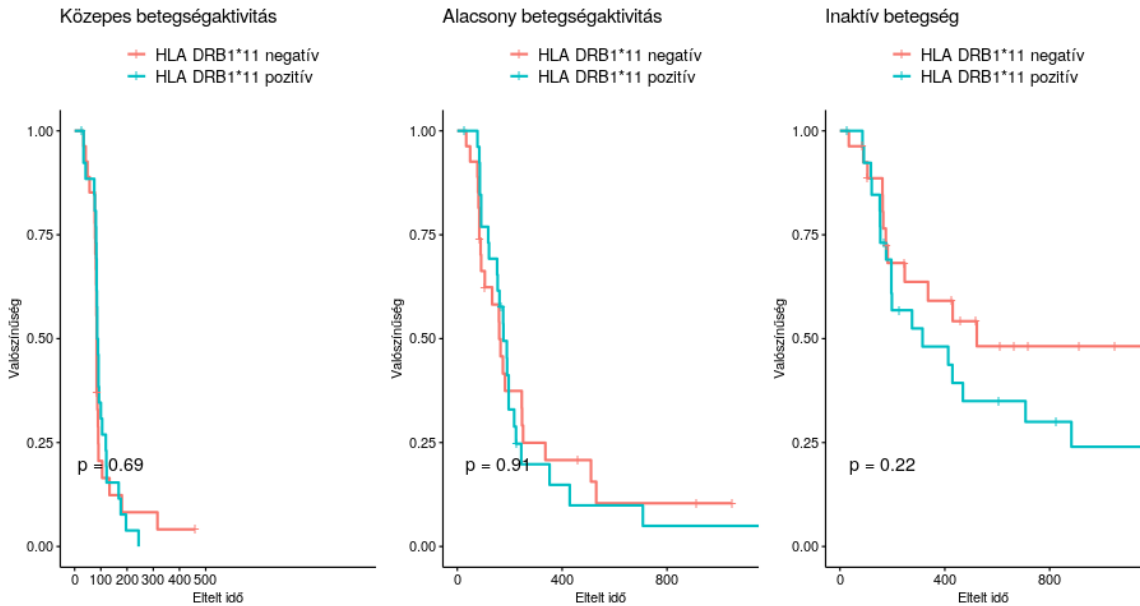
Nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget a két csoport között (54. ábra).



54. ábra *cJADAS10* által meghatározott betegségaktivitási állapotok elérési idejének modellezése Kaplan–Meier túlélési függvényekkel, HLA B27 szerint rétegezve

#### 4.4.2.9 *cJADAS10* által meghatározott betegségaktivitási állapotok elérési idejének HLA DRB1\*11 érték szerinti vizsgálata

Nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget a csoportok között (55. ábra).

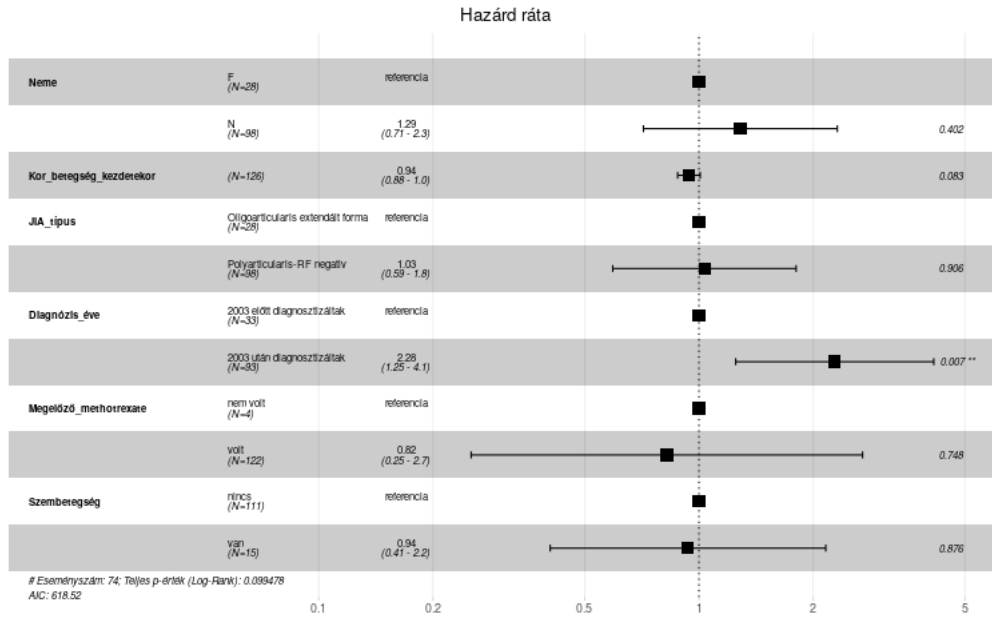


55. ábra cJADAS10 által meghatározott betegségaktivitási állapotok elérési idejének modellezése Kaplan–Meier túlélési függvényekkel, HLA DRB1\*11 szerint rétegezve

#### 4.4.2.10 Inaktív állapotig eltelt idők modellezése a Cox-féle arányos kockázat modellel

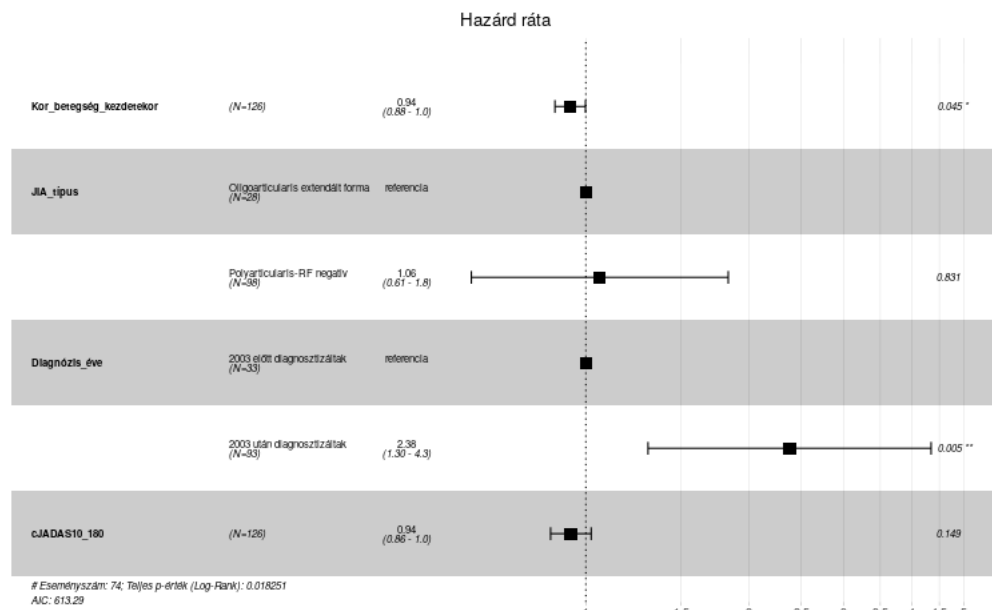
A potenciális magyarázó változók a fentebb is vizsgált változók voltak. A legoptimálisabb modell kiválasztása AIC érték alapján történt. Mivel az adattáblában néhány változó esetén hiányoztak adatok (ANA: 27, HLA B27: 62, HLA DRB1\*11: 68 betegnél hiányzott adat), így ezeket a változókat nem vizsgáltuk a Cox-regresszióban. A magyarázó változókat kibővítettük a betegkövetés kezdetekor ismert betegségaktivitási indexszel is.

Az inaktivitásig eltelt időt elemezve a teljes modell eredménye a lenti ábrán (56. ábra) látható. Szignifikáns hatása csak a diagnóziskori naptári évnek volt. A 2003 után diagnosztizáltak hamarabb érték el az inaktív állapotot, mint a 2003 előtt diagnosztizáltak.



56. ábra Cox-regresszió – teljes modell eredménye betegséginaktivitás elérésére

AIC modellszelekciót követően a végső modellből kimaradt a betegek neme, a megelőző methotrexate-kezelés és a szembetegség is. A szelektált modellben a diagnózis éve továbbra is szignifikánsnak bizonyult (57. ábra).

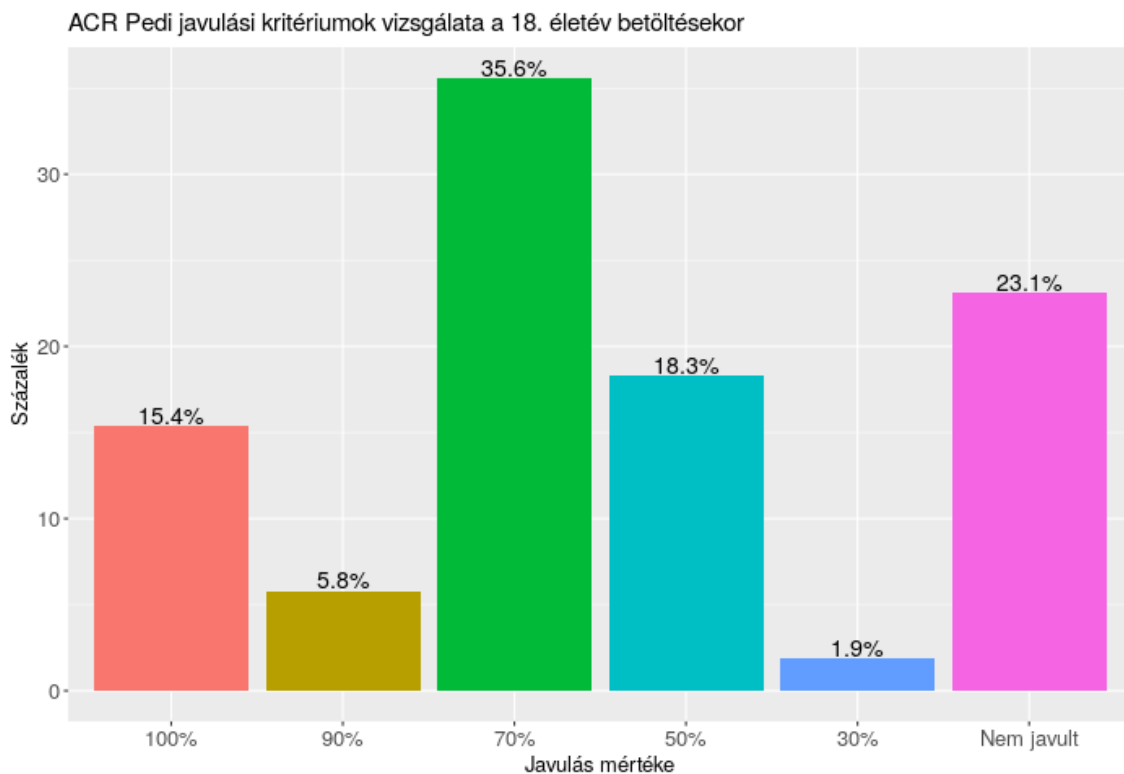


57. ábra Cox-regresszió – AIC érték szerint szelektált modell eredménye betegséginaktivitás elérésére

#### 4.5 A felnőttkort elérő, biológiai terápiában részesülő JIA-betegek értékelése az ACR Pedi, CHAQ, cJADAS10 értékek alapján

##### 4.5.1 Az ACR Pedi szerinti javulás elemzése 18. életévüket betöltött betegeknél

A regiszter nagy előnye, hogy gyermekkortól hosszan követi a betegek életútját, így segítségével lehetőség van vizsgálni azt is, hogy a betegek milyen súlyossági állapotban vannak 18. életévük betöltésekor. A 334 beteg közül 217 beteg (65%) töltötte be a megfigyelési időablak alatt a 18. életévét. 104 betegnél tudtuk vizsgálni az ACR Pedi javulási indexet a 18. életévében. (Előfordulhat, hogy bizonyos betegeknél azért nem állt rendelkezésre adat, mert időközben jelentősen javult az állapotuk, és nem volt szükség további vizsgálatokra, így a javulási arányok torzítottak lehetnek.) A 104 beteg közül 24 betegnél az adatok alapján nem történt javulás (ebből nem következik, hogy a betegútja során nem történt javulás korábban). A betegek 77%-a javult. 2 beteg ért el 30%-os, 19 beteg 50%-os, 37 beteg 70%-os, 6 beteg 90%-os és 16 beteg 100%-os javulási küszöböt.



58. ábra A javulás mértéke 18. életév betöltésekor, ACR Pedi javulási kritérium alapján (N = 104)

Megvizsgáltuk, hogy az egyes ACR Pedi javulási szinteket elérő betegek között van-e esetleg eltérés a korábban vizsgált változók tekintetében. Szignifikáns különbséget egyik

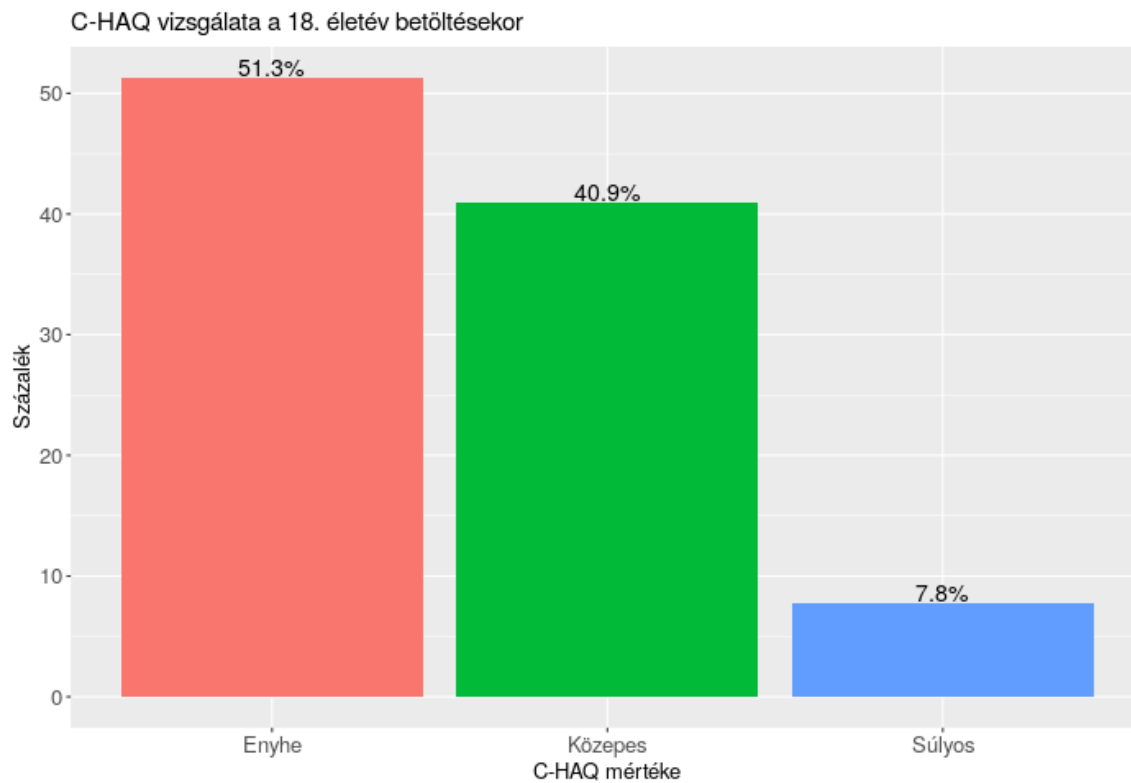
vizsgált változó esetében sem találtunk, de a betegek nemére közel szignifikáns értéket kaptunk. A 70%-os, 50%-os, illetve a javulást el nem érők között magasabb volt a nők aránya, míg a 100%-os javulást elérők között a férfiak voltak többségben (18. táblázat).

18. táblázat ACR Pedi javulási kritérium szerinti rétegek statisztikai összehasonlítása

	100%	90%	70%	50%	30%	Nem javult	p-érték
Betegszám	16	6	37	19	2	24	
Kor a betegség kezdetekor (átlag (szórás))	7.69 (3.16)	9.83 (3.13)	7.46 (4.37)	7.63 (5.22)	5.00 (7.07)	6.12 (4.25)	0.463
6 év felettek aránya a betegség kezdetekor (%)	12 (75.0)	6 (100.0)	23 (62.2)	13 (68.4)	1 (50.0)	13 (54.2)	0.319
Kor a diagnóziskor (átlag (szórás))	8.94 (3.32)	11.67 (2.88)	8.30 (4.50)	8.63 (5.14)	6.00 (7.07)	7.00 (4.47)	0.269
6 év felettek aránya a diagnóziskor (%)	14 (87.5)	6 (100.0)	26 (70.3)	13 (68.4)	1 (50.0)	16 (66.7)	0.355
Kor a biológiai terápia kezdetekor (átlag szórás))	13.00 (2.68)	14.33 (2.50)	13.49 (3.13)	13.68 (3.06)	11.00 (4.24)	14.58 (3.23)	0.443
Neme = nő (%)	6 (37.5)	3 (50.0)	25 (67.6)	16 (84.2)	1 (50.0)	16 (66.7)	0.073
Betegség típusa (%)							NA
Szisztémás	2 (12.5)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	
Oligoarticularis extendált forma	3 (18.8)	0 (0.0)	2 (5.4)	3 (15.8)	1 (50.0)	7 (29.2)	
Polyarticularis-RF negatív	8 (50.0)	3 (50.0)	18 (48.6)	10 (52.6)	1 (50.0)	9 (37.5)	
Polyarticularis-RF pozitív	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.7)	3 (15.8)	0 (0.0)	1 (4.2)	
Enthesitisszel társuló arthritis	3 (18.8)	1 (16.7)	4 (10.8)	1 (5.3)	0 (0.0)	4 (16.7)	
Arthritis psoriatica	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (27.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (8.3)	
Nem differenciált arthritis	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Szembetegek (%)	2 (12.5)	1 (16.7)	4 (10.8)	2 (10.5)	0 (0.0)	5 (20.8)	0.848
HLA DRB1*01	1 (33.3)	0 (0.0)	7 (38.9)	2 (22.2)	1 (50.0)	2 (22.2)	0.842
HLA DRB1*03	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0.561
HLA DRB1*04	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (22.2)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0.913
HLA DRB1*07	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (11.1)	1 (50.0)	1 (11.1)	0.470
HLA DRB1*08	1 (33.3)	2 (100.0)	4 (22.2)	3 (33.3)	0 (0.0)	2 (22.2)	0.322
HLA DRB1*09 nincs	3 (100.0)	2 (100.0)	18 (100.0)	9 (100.0)	2 (100.0)	9 (100.0)	NA
HLA DRB1*11	1 (33.3)	1 (50.0)	10 (55.6)	5 (55.6)	1 (50.0)	4 (44.4)	0.974
HLA DRB1*12	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
HLA DRB1*13	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (11.1)	1 (11.1)	1 (50.0)	2 (22.2)	0.520
HLA DRB1*14	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	0.322
HLA DRB1*15	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (5.6)	2 (22.2)	0 (0.0)	1 (11.1)	0.363
HLA DRB1*16	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0.828
HLA B27 pozitív	2 (50.0)	1 (50.0)	7 (33.3)	4 (40.0)	1 (50.0)	5 (38.5)	0.993
ANA pozitív	9 (64.3)	0 (0.0)	19 (67.9)	7 (53.8)	1 (100.0)	6 (50.0)	0.260
RF pozitív	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (3.1)	3 (17.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	0.186

#### 4.5.2 A CHAQ érték szerinti rokkantság vizsgálata a 18. életévüket betöltött betegeknél

A CHAQ érték elemzése alapján a betegek valamilyen rokkantsági állapotban vannak 18 éves korukban. 7,8%-uk súlyos, 40,9%-uk közepes és a betegek fele, 51,3%-a enyhe súlyosságú rokkantsági állapotban van 18 éves korában.



59. ábra A CHAQ mértéke a 18. életév betöltésekor (N = 104)

A CHAQ értékek elemzése során közel szignifikáns különbséget találtunk a HLA DRB1\*11 gén esetén. Egy súlyos rokkantsági állapotban lévő beteg sem rendelkezik a HLA DRB1\*11 génnel (19. táblázat).

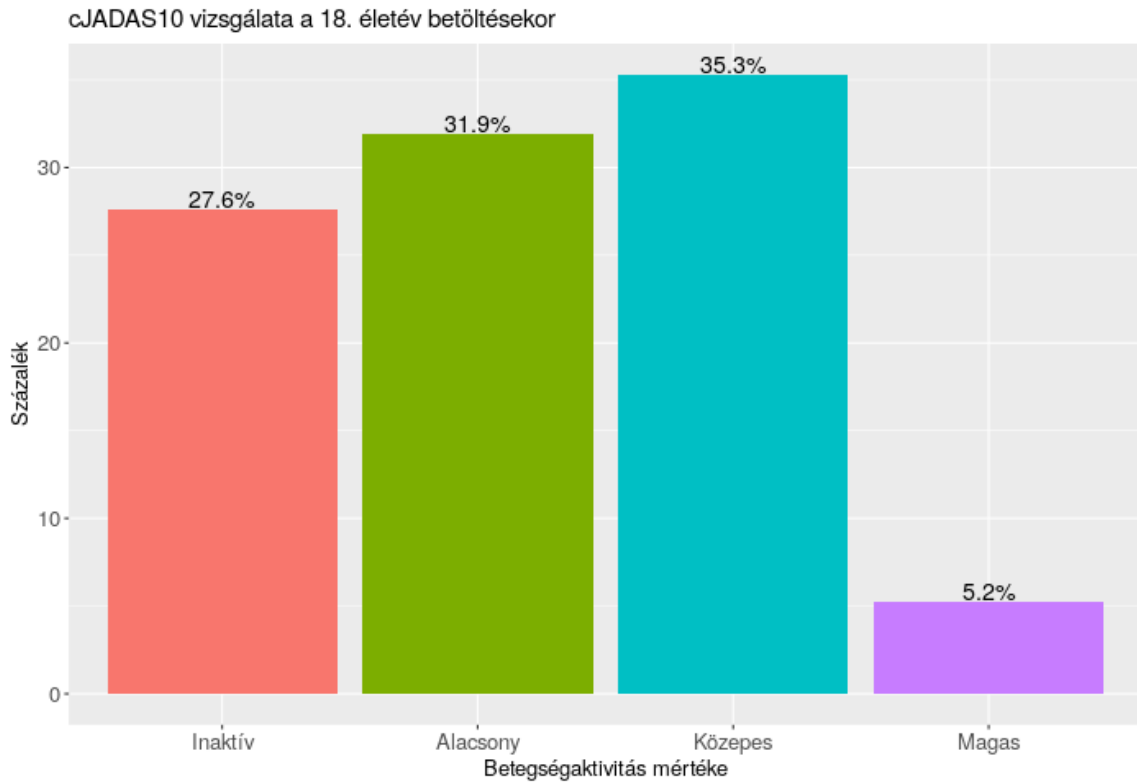
19. táblázat CHAQ szerinti rétegek statisztikai összehasonlítása

	Enyhe	Közepes	Súlyos	p-érték
Betegszám	59	47	9	
Kor a betegség kezdetekor (átlag (szórás))	7.36 (4.36)	7.74 (4.49)	5.33 (4.12)	0.325
6 év felettiek aránya a betegség kezdetekor (%)	38 (64.4)	33 (70.2)	4 (44.4)	0.316
Kor a diagnóziskor (átlag (szórás))	8.39 (4.40)	8.77 (4.64)	5.89 (4.34)	0.216
6 év felettiek aránya a diagnóziskor (%)	42 (71.2)	36 (76.6)	5 (55.6)	0.411
Kor a biológiai terápia kezdetekor (átlag szórás))	13.27 (3.24)	14.47 (2.43)	13.56 (3.71)	0.121
Neme = nő (%)	32 (54.2)	33 (70.2)	7 (77.8)	0.171
Betegség típusa (%)				0.287
Szisztémás	3 (5.1)	1 (2.1)	1 (11.1)	
Oligoarticularis extendált forma	5 (8.5)	8 (17.0)	3 (33.3)	
Polyarticularis-RF negatív	33 (55.9)	18 (38.3)	4 (44.4)	
Polyarticularis-RF pozitív	2 (3.4)	3 (6.4)	1 (11.1)	
Enthesitisszel társuló arthritis	9 (15.3)	7 (14.9)	0 (0.0)	
Arthritis psoriatica	6 (10.2)	8 (17.0)	0 (0.0)	
Nem differenciált arthritis	1 (1.7)	2 (4.3)	0 (0.0)	
Szembetegek (%)	9 (15.3)	4 (8.5)	2 (22.2)	0.314
HLA DRB1*01	7 (31.8)	7 (30.4)	2 (66.7)	0.505
HLA DRB1*03	2 (9.1)	2 (8.7)	0 (0.0)	1.000
HLA DRB1*04	3 (13.6)	3 (13.0)	1 (33.3)	0.639
HLA DRB1*07	2 (9.1)	2 (8.7)	0 (0.0)	1.000
HLA DRB1*08	5 (22.7)	6 (26.1)	1 (33.3)	1.000
HLA DRB1*09 nincs	22 (100.0)	23 (100.0)	3 (100.0)	NA
HLA DRB1*11	8 (36.4)	14 (60.9)	0 (0.0)	0.070
HLA DRB1*12	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.521
HLA DRB1*13	5 (22.7)	4 (17.4)	1 (33.3)	0.639
HLA DRB1*14	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (33.3)	0.122
HLA DRB1*15	3 (13.6)	2 (8.7)	0 (0.0)	0.761
HLA DRB1*16	3 (13.6)	3 (13.0)	0 (0.0)	1.000
HLA B27 pozitív	10 (41.7)	14 (48.3)	0 (0.0)	0.151
ANA pozitív	22 (59.5)	18 (52.9)	3 (60.0)	0.872
RF pozitív	2 (3.8)	3 (7.9)	1 (12.5)	0.337

#### 4.5.3 A cJADAS10 érték alapján történő vizsgálat 18. életévüket betöltött betegeknél

Megvizsgáltam, hogy a cJADAS10 értékek alapján milyen betegségaktivásban tartózkodtak a betegek a 18. életévük betöltésekor. 116 beteg adatait vizsgálva mindösszesen 6 betegnek (5,2%) volt magas a betegségaktivitása, 41 betegnek (35,3%) volt közepes betegségaktivitása, 37 betegnek (31,9%) volt alacsony betegségaktivitása és 32 (27,6%) betegnek volt inaktív a betegsége. A betegek 68%-a valamilyen szintű aktivitással küzd.





60. ábra A betegségaktivitás mértéke 18. életév betöltésekor, cJADAS10 mutató alapján (N = 116)

A cJADAS10 statisztikai vizsgálata során közel szignifikáns különbséget találtunk a betegeknek a biológiai terápia kezdetekori életkora szerint. A magas cJADAS10 értékkel rendelkezők átlagosan idősebbek voltak a terápia megkezdésekor, míg az inaktív és alacsony értékkel rendelkezők fiatalabbak (20. táblázat).

20. táblázat cJADAS10 mutató szerinti rétegek statisztikai összehasonlítása

	Inaktív	Alacsony	Közepes	Magas	p-érték
Betegszám	32	37	41	6	
Kor a betegség kezdetekor (átlag (szórás))	7.31 (4.16)	7.35 (4.54)	7.54 (4.54)	6.83 (4.79)	0.985
6 év felettek aránya a betegség kezdetekor (%)	22 (68.8)	22 (59.5)	29 (70.7)	3 (50.0)	0.564
Kor a diagnóziskor (átlag (szórás))	8.53 (4.31)	8.30 (4.59)	8.44 (4.66)	7.50 (4.97)	0.964
6 év felettek aránya a diagnóziskor (%)	25 (78.1)	25 (67.6)	30 (73.2)	4 (66.7)	0.765
Kor a biológiai terápia kezdetekor (átlag szórás))	13.41 (2.95)	13.32 (3.16)	14.05 (2.86)	16.50 (1.64)	0.083
Neme = nő (%)	16 (50.0)	25 (67.6)	28 (68.3)	4 (66.7)	0.376
Betegség típusa (%)					NA
Szisztémás	2 (6.2)	1 (2.7)	1 (2.4)	1 (16.7)	
Oligoarticularis extendált forma	4 (12.5)	2 (5.4)	8 (19.5)	2 (33.3)	
Polyarticularis-RF negatív	19 (59.4)	20 (54.1)	16 (39.0)	1 (16.7)	
Polyarticularis-RF pozitív	1 (3.1)	1 (2.7)	4 (9.8)	0 (0.0)	
Enthesitisszel társuló arthritis	5 (15.6)	4 (10.8)	6 (14.6)	1 (16.7)	
Arthritis psoriatica	1 (3.1)	7 (18.9)	5 (12.2)	1 (16.7)	
Nem differenciált arthritis	0 (0.0)	2 (5.4)	1 (2.4)	0 (0.0)	
Szembetegek (%)	6 (18.8)	3 (8.1)	4 (9.8)	2 (33.3)	0.199
HLA DRB1*01	3 (37.5)	4 (23.5)	8 (40.0)	1 (25.0)	0.760
HLA DRB1*03	1 (12.5)	2 (11.8)	1 (5.0)	0 (0.0)	0.756
HLA DRB1*04	1 (12.5)	3 (17.6)	3 (15.0)	0 (0.0)	1.000
HLA DRB1*07	1 (12.5)	1 (5.9)	1 (5.0)	1 (25.0)	0.437
HLA DRB1*08	2 (25.0)	4 (23.5)	4 (20.0)	2 (50.0)	0.688
HLA DRB1*09 nincs	8 (100.0)	17 (100.0)	20 (100.0)	4 (100.0)	NA
HLA DRB1*11	4 (50.0)	7 (41.2)	10 (50.0)	2 (50.0)	0.971
HLA DRB1*12	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.592
HLA DRB1*13	2 (25.0)	1 (5.9)	6 (30.0)	1 (25.0)	0.237
HLA DRB1*14	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	1 (25.0)	0.252
HLA DRB1*15	0 (0.0)	3 (17.6)	2 (10.0)	0 (0.0)	0.729
HLA DRB1*16	1 (12.5)	4 (23.5)	1 (5.0)	0 (0.0)	0.349
HLA B27 pozitív	3 (33.3)	6 (31.6)	14 (53.8)	1 (20.0)	0.365
ANA pozitív	13 (54.2)	16 (61.5)	13 (56.5)	2 (50.0)	0.954
RF pozitív	1 (3.2)	1 (3.1)	4 (12.9)	0 (0.0)	0.408

## 5. MEGBESZÉLÉS

A JIA ritka, potenciálisan súlyos betegség, amely kezelés nélkül rokkantsághoz vezet, sőt a szisztémás formákban ritkán halálozás is előfordulhat. A korán bevezetett betegségmódosító terápiák, főleg a methotrexate-bázisterápia 1986-tól történő széles körű elterjedése (Truckenbrodt H et al. 1986) és az ezredfordulón megjelenő biológiai terápiák (Lowell DJ et al. 2000, Ruperto N et al. 2008, 2012, Yokota S et al. 2008, De Benedetti F et al. 2012, Jacobson JL et al. 2018) forradalmasították a betegség kimenetelét (Giancane G et al. 2019).

Most, mikor a biológiai terápiák korát éljük, Magyarországon nem ismerünk olyan tanulmányt a JIA betegségről és a biológiai terápiára vonatkozóan, amely a való életből származó ILAR klasszifikáció szerint diagnosztizált JIA-betegek sokféle adatát tartalmazza, és immunológiai, genetikai eredményeit elemezve hosszú távon vizsgálja a betegség kimenetelét, több prediktív változó figyelembevételével. Röviddel az első nemzetközi regiszterek létrehozása után, 2003-tól mi is gyűjtöttük az adatokat. A német BiKeR (Biologika in der Kinderrheumatologie) regiszterben 2001-től dokumentálják a biológiai terápiában részesülő JIA-s betegek adatait (Horneff G et al. 2003). 2011-től európai uniós pályázat támogatásával, a PRINTO szervezésével hozták létre a Pharmachild regisztert, és több PRINTO-centrumból elkezdték az adatgyűjtést (Ruperto N et al. 2011, McErlane F et al. 2013). Az Orenzia (abatacept) postmarketing nemzetközi regiszter prospektíven követi a gyógyszer mellett esetlegesen kialakuló mellékhatásokat (Lowell DJ et al. 2023). Az ORFI/OMINT JIA-regiszter nagy előnye, hogy az adatok frissítésével a betegek a 18 éves életkor betöltése után is követhetők, és további kutatások tárgyát képezhetik.

### ***5.1 Való életből nyert, első biológiai terápiával kezelt JIA-s betegek regiszterben szereplő adatainak feldolgozása***

A tanulmány a való életből származó olyan JIA-s betegek prospektív elemzését tartalmazza, akik a magyar gyógyszerfelírási szabályok figyelembevételével, a 2002.01.01.–2020.01.01. közötti időszakban az ORFI-ban biológiai terápiában részesültek (methotrexate-terápiával és/vagy anélkül). Betegségük jóval a biológiaiterápia-éra előtt kezdődött, legrégebben 1970-ben, amikor még magáról a gyermekkori induló JIA betegségről is kevesen tudtak Magyarországon. Az első

magyar JIA-betegek gondozása országosan az ORFI-ban indult, és nagy valószínűséggel ezzel magyarázható, hogy a biológiai terápia elindítása a legtöbb esetben a betegek 22 éves kora után történt. A betegségkezdeti átlagéletkor 6,6 év, magasabb, mint a Pharmachild regiszterben (5,4 év), illetve alacsonyabb, mint a BiKeR és svéd regiszterben (7,6 év). A diagnózis felállítása idején az átlagéletkor 7,5 év, több, mint a Pharmachild regiszterben (6,2 év), és alacsonyabb, mint a svéd regiszterben (8,3 év) (Swart J et al. 2018). A betegség kezdetétől a diagnózisig eltelt napok átlaga 312,6, mediánja 304 nap. Az első biológiai terápiára a betegek 14,1 éves átlagéletkorában került sor. A legfiatalabb beteg 2, a legidősebb beteg 41 éves volt. A JIA nőknél gyakoribb betegség (Cassidy JT et al. 2005, Consolaro et al. 2018, Swart J et al. 2018). A vizsgálatban szereplő betegek közel 70%-a nő, 30,8%-a férfi. A női betegek átlagéletkora alacsonyabb volt a betegség kezdetekor (6,13) és a diagnóziskor (6,96) is, és hamarabb kezdik meg a biológiai terápiát, mint a férfiak (13,7 vs. 15 év). A 6 év feletti betegségkezdet a férfiak között gyakoribb, mint a nőknél (betegség kezdetekor: 68% és diagnóziskor: 72,8%). A vizsgált személyek több mint fele a betegség RF negatív polyarticularis formájával rendelkezett, ezt követően az oligoarticularis extendált (16,2%) forma fordult elő leggyakrabban. Ez a megállapítás megegyezik más kutatási eredményekkel. Általában a regiszterekben a polyarticularis-RF negatív forma a leggyakoribb, a mi regiszterünkben 51,8% ami lényegesen magasabb, mint a svéd, (24,6%), a BiKeR (29,9%) és a Pharmachild (26,4%) regiszterben, az abataceptmegfigyeléses regiszterben: 50,8% (Swart J et al. 2018). A regiszteradatokhoz hasonlóan más kutatások során is hasonló arányokra lehet számítani. A CHAQ funkcionális kérdőív validálási vizsgálatban részt vevő betegek között is az RF negatív polyarticularis forma fordult elő leggyakrabban (42%). A JAMAR kérdőív validálásakor, a dél-európai adatokhoz hasonlóan az oligoarticularis forma volt gyakoribb (Orbán I et al. 2001, 2018). Földrajzi övezetenként is változik (Consolaro A et al. 2019), illetve az adatok feldolgozásától is függ az alcsoportok gyakorisága. A svéd regiszterben a terápiától függetlenül szerepel minden JIA-s beteg (Magnusson B 2014). A magyarországi 2001-es feldolgozásban még nem szerepeltek biológiai terápiás betegek. Megvizsgáltuk a comorbiditások közül a gyulladásoz szembetegséget. A betegek 10,8%-a szenvedett gyulladásoz szembetegségben, nagyobb számban, mint a Pharmachild/BiKeR regiszterekben (5,2/6,2%), de az EPOCA studyból származó nyugat- és kelet-

európai, észak-amerikai adatokkal közel megegyező százalékban (Swart J et al. 2018, Consolaro A et al. 2019). Az egyes alcsoportokra nézve arányosan az extendált oligoarticularis alcsoportban volt a leggyakoribb az uveitis (20,37%). Megvizsgáltuk, és azt találtuk, hogy a biológiai terápia megkezdése előtt a betegek 90,4%-a részesült a világszerte elfogadott methotrexate-bázissterapiás kezelésben. Ez több, mint a Pharmachild, BiKeR és svéd regiszterben levő betegek 84,2/83,8/61,5 százalékos aránya (Swart et al. 2018). A betegek közel 70%-a (69,20%) az első biológiai terápia kezdetét megelőzően befejezte a methotrexate-kezelést. 85 betegnél (28,14%) a methotrexate-kezelés az első biológiai terápia kezdetét követően ért véget. Külön elemeztük azokat, akiknél a biológiai terápia előtt véget ért a megelőző methotrexate-kezelés, illetve akiknél nem ért véget. A befejezett methotrexate-kezeléseknél rövidebbek voltak methotrexate-terápia-hosszok, az átlagos methotrexate-terápia-hossz 615 nap volt. A methotrexate-kezelés befejezését követően átlagosan 505 nap telt el az első biológiai terápia bevezetéséig. Továbbá megvizsgáltuk a methotrexate-terápia befejezésének okait, és azt találtuk, hogy leggyakrabban a gastrointestinalis mellékhatás miatt, ezt követően hatástalanság és egyéb mellékhatás, illetve a májenzim-emelkedés miatt történt a terápia megszakítása. Remisszió miatt csak 1,91%-ban fejeződött be az „arany standard” terápia a biológiai terápia elkezdése előtt. Klotsche és mtsai. szerint a methotrexate-terápia befejezésének okai között leggyakrabban a hatástalanság szerepel, ezt követték a gastrointestinalis mellékhatások (Klotsche et al. 2021). 85 fő esetében, a betegek 28,14%-ában a methotrexate-kezelés az első biológiai terápia kezdetét követően ért véget. Az a 85 fő, akik nem fejezték be az első biológiai terápia előtt a methotrexate-kezelésüket, átlagosan jelentősen hosszabb ideig részesültek az előző szakaszhoz képest methotrexate-terápiában, az átlagos hossz 1587 nap volt (4,3 év). A következőkben felmértük a biológiai terápia típusát. A betegek közel háromnegyede (73,35%) etanercept-, több mint negyede (26,04%) adalimumabterápiában részesült legelőször. A BiKeR regiszter adatfeldolgozása alapján is az etanercept volt a leggyakrabban felírt biológiai terápia Németországban is, ezt követte az adalimumab (Thiele F et al. 2021, Horneff G et al. 2003). Magyarázható ez a biológiai terápiák megjelenésének időpontjával, kezdetben csak az etanercept (2000) és az adalimumab volt JIA-ban törzskönyveztve. Az ORFI-ban a legelső biológiai terápia röviddel az etanercept törzskönyvezése után (Lovell DJ et al. 2000, Orbán I és mtsai. 2003), 2002-ben került

beadásra. Eleinte minden beteg etanerceptterápiával kezdett, az adalimumabterápiával kezelt betegek száma 2009-től növekedett, az adalimumab törzskönyvezése után (Lovell DJ et al. 2008), ezzel párhuzamosan az etanerceptterápia visszaszorult. A betegek tocilizumabterápiával történő kezelése 2018-ban kezdődött meg, ezt a kevés betegszám miatt nem elemeztük. Bár a magyar betegek röviddel a gyógyszerek törzskönyvezése után elkezdheték a terápiát, a betegség kezdetétől az első biológiai terápiáig eltelt napok átlagos értéke 2709,8 nap volt (több mint 7 év), a diagnózistól az első biológiai terápiáig eltelt napok átlagos értéke pedig 2399,1 nap volt (4,7 év). Az eltelt napok száma az egyes betegek esetén nagymértékben eltér az átlagtól (a szórás több mint 6 év). Az egyes terápiás karok kiegyenlítettek voltak a betegek vizsgált változóira nézve, de a uveitisszel társuló JIA-s betegek szignifikánsan magasabb arányban kaptak első biológiai terápiaként adalimumabot (19,5%). Meg tudtuk erősíteni Ruperto N és mtsai. azon megállapítását, hogy az uveitis meghatározza az első biológiai terápia választást (Ruperto et al. 2011). A Kaplan–Meier-túlélésfüggvény segítségével megvizsgáltuk az első biológiai terápia hosszát. Az elemzés kimutatta, hogy 50% annak a valószínűsége, hogy a beteg a 954. (2,64 év) napon még részesül az első biológiai kezelésben. A terápián maradás a külföldi regiszteradatokkal egybecsengően az első biológiai terápia hatékonyságát és biztonságosságát igazolja. Az angol British Society for Rheumatology Biologics Register/BSRBR regiszter adatai alapján, a 18. életévüket betöltött betegek 42%-a ötéves megfigyeléses vizsgálat alapján még az első biológiai terápián van (Silman A et al 2003, McErlane F et al 2013). A német Juvenile Arthritis Methotrexate Biologics long term observation/JuMBO regiszterből származó adatok alapján, az elsőként etanercept biológiai terápiában részesülő 346 felnőtt JIA-s beteg 45%-a 6,5 év megfigyeléses idő alatt az első biológiai terápiáján volt (Minden K et al. 2012). A terápiahossz-elemzéseket több alapadatra is elvégeztük. Szignifikáns különbséget csupán a szembetegség esetén tapasztaltunk. A szembetegek esetén szignifikánsan hamarabb véget ért az első biológiai terápia, mint azoknál a betegeknél, akik nem szenvedtek gyulladással járó szembetegségben. A következőkben megvizsgáltuk a biológiai terápia befejezésének okait: a betegek 91%-a befejezte a vizsgálati időszak alatt (legalább 60 hónap/5 év) az első biológiai terápiáját, 82 beteg remisszió (27%) miatt, ezt követte a hatástalanság (50 beteg/16,44%), 42 (13,8%) betegnél mellékhatások miatt, 125 (41,1%) betegnél más indok miatt kellett megszakítani. 5 beteg graviditas miatt hagyta abba a

terápiát. Megerősítettük azt a nemzeti és nemzetközi regiszterekből is ismert tényt, hogy a TNF alpha gátlókkal kezelt JIA-s gyerekeknél és fiatal felnőtteknél a betegség hosszú távú kezelése során nem fordul elő nagyobb számú lymphoma vagy más tumoros megbetegedés. 2009-ben ez a feltevés komoly félelmet, nemzetközi tudományos vitát keltett (Diak P et al. 2010). Ezt követően született számos nemzeti és nemzetközi regiszter (11 nemzeti, 7 nemzetközi, Beukelman T et al. 2017) a gyógyszer mellékhatások megfigyelése céljából, de a mai napig nincs egy egységes állásfoglalás arról, hogy a biológiai terápia fokozná a malignitás rizikóját, sokkal inkább maga a JIA betegség hajlamosít erre (Swart J et al. 2018). Nem tudtuk megerősíteni azt a Pharmachild regiszterből származó megállapítást, hogy a súlyos fertőzések 1/5 arányban opportunistá fertőzések (herpes vírus, candida, mycobacterium) (Giancane G et al. 2020). Súlyos fertőzést nem regisztráltunk. Elsőként mutattuk ki, hogy a női betegek szignifikánsan nagyobb arányban abban a csoportban voltak jelen, ahol mellékhatások miatt történt a biológiai terápia megszakítása. Genetikai adatok esetében kimutattuk, hogy a terápia befejezési okai között szignifikánsan eltért a HLA DRB1\*03 génnel rendelkezők aránya. Egy HLA DRB1\*03 génnel rendelkező beteg sem ért el remissziót, és a terápiát hatástalanság miatt megszakító betegek között a HLA DRB1\*03 génnel rendelkezők aránya volt a legnagyobb. Az ANA pozitív betegek száma a hatástalanság miatt megszakító betegek között volt legmagasabb. Első ízben vizsgáltam Magyarországon a JIA-ban szenvedő betegeket a biológiaiterápia-váltással kapcsolatosan. A terápiát váltók között szignifikánsan nagyobb (kétszeres) a szembetegek aránya, mint a terápiát nem váltók között. A terápiát váltó és nem váltó betegek között szignifikánsan eltért a HLA DRB1\*14 alléllal rendelkezők aránya. Egy terápiaváltó beteg sem rendelkezik HLA DRB1\*14 génnel. Szignifikáns különbséget találtunk a terápiát váltó és nem váltó betegek JADAS10 és cJADAS10 mérései között. A terápiát váltóknál a biológiai terápia indulásakor mért JADAS10 és cJADAS10 értékek átlagosan magasabbak, mint a nem váltók méréseinél. Adataink alapján az első biológiai terápia után 28%-ban váltanak második biológiai terápiára a betegek. Kaplan–Meier-túlélésfüggvény alkalmazásával megállapítottam, hogy az első biológiai terápia elkezdésétől a harmadik év végére 84% volt annak a valószínűsége, hogy a beteg még nem váltott más biológiai terápiára. Ez a megállapítás is az első biológiai terápia biztonságosságára utal. Angol regiszteradatok alapján a betegek 23%-a vált 1,3 év után második biológiai terápiára (60% hatástalanság,

24% mellékhatás, más ok miatt 15%-ban). Arra nincs egyértelmű válasz, hogy TNF gátló vagy más hatásmechanizmusú biológiai terápiával ajánlatos a terápiát folytatni, pedig fontos szerepe lenne a kezelési útmutatók kidolgozásában, és az egyre bővülő biológiai terápiás érában az egészséggazdasági vonzata is tanulságos lehetne (Davies R et al. 2016, Otten MH et al. 2012, Ringold S et al. 2019, Kearsley-Fleet L et al. 2020).

## ***5.2 Az első biológiai terápiával kezelt JIA-betegek kora, neme, a betegség alcsoportjai, genetikai, immunológiai eltérései, a betegség kiindulási aktivitása közötti összefüggések vizsgálata***

Többváltozós statisztikai modell felhasználásával lehetséges a kapcsolatok vizsgálata oly módon, hogy egyszerre több változó hatását is figyelembe vegyük. Megállapítottam, hogy a betegség arthritis psoriatica, oligoarticularis extendált és polyarticularis-RF pozitív típusainál a nők szignifikánsan nagyobb arányban voltak jelen, míg az enthesitisszel társuló csoportnál a férfi betegek voltak többségben. A férfiaknál a betegségkezdeti és a diagnóziskori életkor magasabb. Ez a megállapítás egybecseng Packham JC et al. (2002) megállapításával. 261 felnőtt JIA-s elemzése során az ERA-s betegek betegségkezdeti életkora 10 év volt, a regiszterünkben 9,72 év. JIA-s betegek teljes genomszűrése alkalmával igazolták, hogy a JIA-ban a HLA DRB1 régió mutatja a legszorosabb asszociációt a betegséggel, és klinikai jelentősége is ennek van, a HLA B27 meghatározás mellett (Pralhad S et al. 2000, 2008, Nigrovic PA et al. 2018, Pazár B et al. 2008). A napi gyakorlatban az ORFI-ban lehetőség van perifériás vérből történő HLA DRB1 és HLA B27 gének vizsgálatára. A 334 betegből 131 betegnek volt HLA DRB1 és 165 betegnek HLA B27 meghatározása. Megállapítottam, hogy a biológiai terápiában részesülő és HLA DRB1 meghatározással rendelkező betegek leggyakoribb alléljai: HLA DRB1\*11 (53 fő), HLA DRB1\*01 (41 fő), HLA DRB1\*08 (30 fő) és HLA DRB1\*13 (25 fő), HLA DRB1\*03 és 04 (19-19 fő). Hasonló eredmény született korábban az ORFI-ban vizsgált 150 JIA-s beteg genetikai vizsgálatára alapján. A JIA-ban előforduló leggyakoribb allél a HLADRB1\*01, DRB1\*08, DRB1\*13 (Pazár B et al. 2008) volt. A biológiai terápiások közt leginkább előforduló HLA DRB1\*11-es allél a 2008-as vizsgálatunkban nem volt szignifikánsan gyakori. Megállapítottam a HLA DRB1\*11 gyakoriságát a biológiai terápiában részesülő magyar JIA-s betegekben, és hogy nők között kétszer olyan gyakori ez a gén, mint a férfiaknál, a HLA DRB1\*11 férfi és női betegeknél szignifikánsan eltér. A betegség kezdetekor 6 évnél fiatalabbak és



idősebbek esetén szignifikánsan eltért a \*04, \*07 HLA DRB1 allélokkal rendelkezők aránya, és közel szignifikánsan a \*11-es alléllal rendelkezőké. A \*04, \*07 hat év felettiekben, a \*11-es 6 év alattiakban fordult elő gyakrabban. Ez a megállapítás irodalmi adatokkal megegyező (Haas JP et al. 1994). A DRB1\*1104 a leggyakoribb altípus fiatal korban kezdődő formákban. A betegségcsoportokat összehasonlítva azt tapasztaltuk, hogy az egyes betegcsoportoknál szignifikánsan eltér a HLA DRB1\*03 és HLA DRB1\*04 előfordulási gyakorisága. HLA DRB1\*03 leggyakrabban az oligoarticularis extendált forma esetében fordult elő (34,6%), míg a HLA DRB1\*04 a polyarticularis-RF pozitív betegkörben volt a leggyakoribb (80%). Az oligoarticularis formára, mely általában fiatal életkorban kezdődik, kevésbé jellemző a DRB1\*04 és \*07 asszociáció, ezen géneknek az oligoarticularis perzisztáló formákban protektív szerepük lehet (Hollenboch JA et al. 2010). Irodalmi adatokkal egybecsengően szembetegség és HLA DRB1 esetén nem tapasztaltunk sehol sem szignifikáns kapcsolatot (Hollenboch JA et al. 2010). HLA B27 meghatározás összesen 165 (53 pozitív és 112 negatív) betegnél történt. A férfiak szignifikánsan nagyobb arányban HLA B27 pozitívak, mint a nők (32,1%). A betegek átlagéletkora a betegség kezdetekor és a diagnóziskor is szignifikánsan magasabb a HLA B27 pozitív betegek között. A 6 évnél idősebbek aránya szignifikánsan alacsonyabb a HLA B27 negatív génnel rendelkezők között. A HLA B27 pozitív betegek jelentős része, több mint 47%-a volt enthesitisszel társuló arthritis csoportba tartozó beteg, nem találtunk viszont érdemleges eltérést a szemgyulladásban szenvedő és nem szenvedő betegek között. A 235 ANA-méréssel rendelkező betegből 143 (61%) pozitív és 92 (39%) negatív eset fordult elő. A pozitív ANA-méréssel rendelkező betegek között a nők aránya (74%) szignifikánsan magasabb a negatív ANA értékkel rendelkező betegekhez (59%) képest. Az ANA pozitív betegek átlagéletkora a betegség kezdetekor és a diagnóziskor is szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az ANA negatív betegeké. A 6 évnél idősebbek aránya a betegség kezdetekor és a diagnóziskor is magasabb az ANA negatív betegekénél. A szemgyulladásban szenvedő betegek aránya a pozitív ANA-méréssel rendelkező betegek között szignifikánsan magasabb az ANA negatív betegekhez viszonyítva. A betegségcsoportok arányában is szignifikánsan különbözött az ANA negatív és pozitív betegkör. Az ANA pozitív és negatív csoportban is legnagyobb arányban a polyarticularis-RF negatív csoportba tartozó betegek voltak jelen, viszont az ANA pozitív csoportban az oligoarticularis extendált formában

szenvedő betegek voltak magasabb arányban. Ez az eredmény erősíti azt az új JIA-osztályozási koncepciót – a korai kezdetű ANA pozitív alcsoport kialakítását, melyhez az ANA pozitív polyarticularis-RF negatív betegek is tartozhatnak –, hogy az ízületek száma nem befolyásolja a JIA-alcsoportbesorolást (Martini A et al. 2003, 2018). Továbbá szignifikáns különbséget találtunk a betegek pozitív ANA értékei és a HLA DRB1\*08, valamint a HLA B27 pozitivitása között. A HLA DRB1\*08 alléllal rendelkező betegek aránya magasabb az ANA pozitív betegeknél, míg a HLA B27 pozitív betegek aránya az ANA negatív betegeknél volt magasabb, az ANA negatív csoportban az enthesitisszel társuló arthritis csoportba tartozó betegek aránya is magasabb volt. A 286 RF-méréssel rendelkező betegnek jelentős része volt RF negatív, összesen 270 beteg (94%). Az RF pozitív betegek átlagéletkora a betegség kezdetekor és a diagnóziskor is szignifikánsan magasabb volt, mint az RF negatív betegeké. A 6 évnél idősebbek aránya a betegség kezdetekor és a diagnóziskor is magasabb az RF pozitív mérésel rendelkező betegeknél. A betegek RF-mérései és a HLA DRB1\*04 előfordulása között szignifikáns kapcsolatot találtunk. A HLA DRB1\*04 génnel rendelkezők aránya a pozitív RF-méréssel rendelkező betegek között szignifikánsan magasabb, mint az RF negatív betegek között. Nem találtunk szignifikáns kapcsolatot a kiindulási betegségaktivitási indexek és a betegek kora, valamint neme között. Szignifikáns különbséget találtunk a betegek vörösvértest-süllyedési értékei és a betegség típusa között. A szisztémás alcsoportba tartozó betegeknél voltak a legmagasabb vörösvértest-süllyedési értékeik. A JADAS10 értékek a szisztémás alcsoportú betegeknél, míg a cJADAS10 értékek a polyarticularis-RF pozitív alcsoportú betegeknél voltak a legnagyobbak. A szemgyulladás és a kiindulási betegségaktivitási indexek között szintén nem találtunk szignifikáns különbséget. A vizsgált 282 beteg közül 202 betegnek volt ismert az ANA adata, és 249-nek az RF adata. A pozitív ANA-méréssel rendelkező betegek a betegkövetés kezdetekor ismert vörösvértest-süllyedési és JADAS10-mérései szignifikánsan nagyobbak voltak, mint az ANA negatív betegek mérései. Nem találtunk szignifikáns különbséget a betegek RF-mérései és a kiindulási betegségaktivitási indexek között. Összesen 114 beteg rendelkezett mindhárom kiindulási betegségaktivitási és HLA DRB1 méréssel, és 137 beteg esetén volt ismert a HLA B27 érték. Közel szignifikáns különbséget találtunk a HLA DRB1\*03 esetén a JADAS10- és a cJADAS10-mérések, valamint a HLA DRB1\*08 esetén a vérsüllyedés értéke között.

Azoknál a betegeknél, akik nem rendelkeznek HLA DRB1\*03 allállal, közel szignifikánsan magasabb a biológiai terápia indításakor a JADAS10 érték, mint azoknál a betegeknél, akik rendelkeznek vele, a HLA DRB1\*08 értékkel rendelkezőknél a vörösvértest-süllyedés értéke magasabb. A HLA B27 gén és a kiindulási betegségaktivitási indexek között nem találtunk érdemleges különbséget.

### ***5.3 Az első biológiai terápia hatékonyságának hosszú távú elemzése az ACR Pedi javulási kritériumai alapján, methotrexate- és/vagy első biológiai terápia mellett, a CHAQ JIA specifikus életminőség-mérő eszköz hazai verziójának alkalmazásával***

A Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)/Gyermekkorai egészséget értékelő kérdőív magyar nyelvre történő validálásával meghatározható volt a biológiai terápia hatékonysága, az ACR Pedi 30%-, 50%-, 70%-, 90%-, 100%-os kritériumrendszere alapján (Giannini EH et al. 1997, Ruperto N et al. 2001, Orbán I et al. 2001, Wallace CA et al. 2011). A kérdőív magyar nyelvű hitelesítésében meghatározó szerepem volt. A CHAQ kérdőív validált magyar verziója JIA specifikus hiteles mérőeszköz. A JIA ACR Pedi 30 kritériumrendszerét fogadja el a Food and Drug Administration (FDA) és a European Medicines of Agency (EMA) a III. fázisú gyógyszervizsgálatokban, a gyógyszerek törzskönyvezésekor, és a magyar finanszírozási eljárásrendben is benne van. Megvizsgáltuk, hogy a betegek a biológiai terápia kezdetét követően milyen arányban teljesítették az ACR Pedi javulási kritérium feltételeit a 3. hónapban, az 1., a 2. és a 3. évben. Összehasonlítottuk az egyes időszakokban azokat, akik elérték legalább 30%-os ACR Pedi javulást, azokkal, akik nem. A 2003 után diagnosztizáltak szignifikánsan elérték a 30%-os javulást a 3. hónapra és az 1. év végére. A vizsgált időpontokban (3. hó, 1. év, 2. év, 3. év) a JADAS10 és cJADAS10 értékek szignifikánsan magasabbak voltak azoknál a betegeknél, akik elérték a legalább 30%-os ACR Pedi javulást. Megvizsgáltuk az ACR Pedi 30%-, 50%-, 70%-, 90%-, 100%-os javulást meghatározó tényezőket methotrexate- és/vagy első biológiai terápia mellett, a beteg neme, betegségkezdetkori életkora (6 év alatt és felett), betegségaltípusa, szembetegség, ANA, RF, HLA DRB1\*11, HLA B27, a diagnózis éve (2003 előtt, 2003 után diagnosztizált) és az induló methotrexate- (részessült, nem részessült) kezelés alapján. A beteg neme szerint nem tapasztaltunk különbséget a százalékos javulás egyik esetében sem. A korcsoportok között szignifikáns különbséget találtunk az 50%-os ACR Pedi

javulás elérési idejében, és közel szignifikáns eredményt a 30%- és a 70%-os elérési idejében. Azok a betegek, akiknél a betegség hatéves kor alatt kezdődött, gyorsabban elérték a fenti százalékokat. A betegségalcsoportoknál szignifikáns különbséget kaptunk a 30%- és 50%-os ACR Pedi javulások elérési idejében, és közel szignifikáns különbséget a 70%-os elérési idejében. Mindegyik esetben az oligoarticularis extendált formában szenvedő betegek érték el leghamarabb az adott javulási küszöböt. Nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget a szembetegek és a szembetegséggel nem rendelkezők között egyik javulási index esetén sem. A diagnózis éve alapján csoportosítva azt tapasztaltuk, hogy a 2003 előtt diagnosztizált betegek szignifikánsan később érték el minden ACR Pedi javulási százalékot, és közel szignifikánsan később a remissziót. Véleményem szerint ennek hátterében annak az időablaknak (diagnózis felállítása és a biológiai terápia elkezdése közötti időszak) a kihagyása áll, amely terápiás lehetőséget kínál, ezt az időintervallumot nem kihasználva késik a terápiás eredmény. A megelőző methotrexate-kezelésnek is kedvező volt a hatása a 30%-, 50%-, 70%- és 90%-os ACR Pedi javulások esetén, de a remissziót nem befolyásolta. Azon betegek, akik részesültek a biológiai terápia előtt methotrexate-kezelésben, hamarabb érték el ezeket a javulási értékeket. Nem befolyásolta a remissziót az ANA értéke, de szignifikáns különbséget kaptunk a 30%- és 50%-os javulások esetén. A pozitív ANA-betegek szignifikánsan gyorsabban érték el ezeket a javulási szinteket, mint a negatív ANA-betegek. RF esetén nem volt szignifikáns különbség a javulásban, bár a negatív RF-betegek mindegyik esetben gyorsabban érték el a javulást, ám a különbség nem volt szignifikáns, és a remissziót nem befolyásolta. HLA B27 változóval vizsgált betegcsoportok között szintén csak a 30%-, 50%- és 70%-os javulásokban volt statisztikailag szignifikáns különbség. HLA B27 negatív betegek hamarabb érték el az adott javulási kritérium szintjét, de a remissziót nem befolyásolta. HLA DRB1\*11 változó esetén egyik javulásban sem tapasztaltunk szignifikáns különbséget. Cox-féle teljes modell alapján szignifikánsan gyorsabban érték el a 2003 után diagnosztizáltak az 50%-os ACR Pedi javulási kritériumot, mint a 2003 előtt diagnosztizáltak, a korábban methotrexate-kezelésben részesültek, mint azok, akik nem részesültek methotrexate-kezelésben a biológiai terápia előtt. Tovább finomítva a modellt a cJADAS10 mutatónak szignifikáns volt a hatása. Minél magasabb az értéke, várhatóan annál hamarabb éri el a beteg az 50%-os javulási értéket. Az alcsoportok közül az oligoarticularis extendált

forma bizonyult szignifikánsnak. Az oligoarticularis extendált formában szenvedő betegek szignifikánsan gyorsabban érték el az 50%-os javulási indexet, mint az arthritis psoriatica betegségben szenvedők. A kor, nem, szembetegség esetén nem volt szignifikáns különbség a csoportok között. A 100%-os ACR Pedi javulás elérésének modellezésénél csak a diagnózis éve (2003 után diagnosztizáltak) változónak volt a hatása szignifikáns.

#### ***5.4. Hatékonyság hosszú távú megítélése methotrexate- és/vagy első biológiai terápia mellett és a cJADAS10 elemzése alapján, az idő múlásával az oligoarticularis extendált és az RF negatív polyarticularis alcsoportú betegeknél***

A betegségaktivitás megítélésének prognosztikai jelentősége van. A nem kontrollált aktív betegség az idők folyamán ízületi károsodáshoz, rokkantsághoz vezet. Az elemzéshez a legújabb 2021 ACR cJADAS vágáspontokat használtam fel. Az EPOCA vizsgálatban való részvételemmel hozzájárultam az extendált oligoarticularis és az RF negatív polyarticularis formáknál a való életből származó cJADAS10 és JADAS10 aktivitási indexek vágáspontjainak kialakításához (Orbán et al. 2018, Consolaro A et al. 2019, Trincinati Ch et al. 2021). Kaplan–Meier-analízis segítségével megvizsgáltuk, hogy a betegek a magas betegségaktivitásból indulva milyen gyorsan érik el a közepes, alacsony és inaktív állapotot. Megállapítottuk, hogy a biológiai terápiát követő 84. napon 50% annak az esélye, hogy a beteg eléri a közepes betegségaktivitási szintet, a 175. napon szintén 50% annak az esélye, hogy az alacsony aktivitási szintet éri el, és az 504. napon lesz 50% annak a valószínűsége, hogy a beteg eléri az inaktív állapotot. Az ACR Pedi javulási kritériumhoz hasonlóan megvizsgáltuk cJADAS10 állapotának alakulását befolyásoló tényezőket (kivéve az RF pozitív csoportot). Az eredmények alapján szignifikánsan hamarabb érték el az alacsony betegségaktivitási szintet, és közel szignifikánsan az inaktív betegségállapotot, akiknél a betegség 6 éves kor alatt kezdődött, és akiket 2003 után diagnosztizáltak. A szembetegségben szenvedők szignifikánsan később érték el a közepes betegségaktivitási szintet. Más adatokban nem volt szignifikáns eltérés a különböző betegségaktivitási szintek elérésében. Cox-féle arányos kockázat modellel modellezve az inaktív állapotig eltelt időket, szignifikáns hatása csak a diagnóziskori naptári évnak volt. A 2003 után diagnosztizáltak hamarabb érték el a cJADAS10 inaktív állapotot, mint a 2003 előtt diagnosztizáltak.

### 5.5 *A felnőttkort elérő, methotrexate- és/vagy első biológiai terápiában részesülő JIA-s betegek értékelése ACR Pedi, CHAQ, cJADAS10 értékek alapján*

A regiszter egyedülálló módon hosszan követi végig a betegek életútját, így megvizsgálható volt, hogy a betegek milyen súlyossági állapotban vannak 18. életévük betöltésekor. A betegek 77%-a ért el javulást, 24 betegnél (23%) az adatok alapján nem történt javulás, 2 beteg ért el 30%-os, 19 beteg (18,2%) 50%-os, 37 beteg (35,6%) 70%-os, 6 beteg (6%) 90%-os és 16 beteg (15,4%) 100%-os javulási küszöböt. Az ACR Pedi javulási szinteket elérő betegek között, a korábban vizsgált változók tekintetében, szignifikáns különbséget egyik vizsgált változó esetében sem találtunk, de a betegek nemére közel szignifikáns értéket kaptunk. A 100%-os javulást elérők között a férfiak voltak többségben. cJADAS10 alapján a betegek 32%-a inaktív, 68%-a aktív: 28% alacsony, 35% közepes, 5% magas aktivitású. Külön megvizsgáltam a 18. életévüket betöltött betegek CHAQ értékeit. Az elemzés alapján a betegek valamilyen fokú rokkantsággal rendelkeznek: 7,8%-uk súlyos, 40,9%-uk közepes, 51,3%-uk enyhe súlyosságú rokkantsági állapotban van 18 éves korában. A CHAQ értékek elemzése során közel szignifikáns különbséget találtunk a HLA DRB1\*11 gén esetén. Egy súlyos rokkantsági állapotban lévő beteg sem rendelkezik a HLA DRB1\*11 génnel. A magas cJADAS10 értékkel rendelkezők átlagosan idősebbek voltak a terápia megkezdésekor, míg az inaktív és alacsony méréssel rendelkező fiatalabbak.

Hátránya ennek az elemzésnek, hogy a betegcsoportok betegszámában egyes elemzéseknél eltérnek, voltak meglehetősen alacsony betegszámú alcsoportok, amelyek hatással lehetnek a kapcsolatvizsgálatra. A vizsgált időszakban első biológiai terápiaként csak két TNF gátlóval (etanercept, adalimumab) voltak bővebb tapasztalatok, és csak két TNF alpha terápiára terjed ki az elemzés. Az eltelt idő alatt a JIA-ban is törzskönyvezett, más biológiai terápiákkal kapcsolatos információk hiányoznak a tanulmányból. A bemutatott eredmények egy centrumból születtek, nem általánosíthatók az egész országra.

## 6. KÖVETKEZTETÉSEK

### 6.1 *Való életből nyert első biológiai terápiával kezelt JIA-s betegek regiszterben szereplő adatainak feldolgozása*

1. Az első biológiai terápiában részesülő 334 JIA-s beteg demográfiai adatainak feldolgozása alapján, megállapítottam, hogy a betegek közel 70%-a nő, 30,8%-a férfi. A női betegek átlagéletkora alacsonyabb volt a betegség kezdetekor (6,13) és a diagnóziskor (6,96) is, és hamarabb kezdik meg a biológiai terápiát, mint a férfiak (13,7 vs. 15 év). A betegek több mint fele a betegség polyarticularis-RF negatív formájával rendelkezett. A betegek 10,8%-a szenvedett gyulladásoos szembetegségben, 20%-os arányban az extendált oligoarticularis formában. A szembetegséggel társuló JIA-s betegek szignifikánsan magasabb arányban (19,5%) kaptak első biológiai terápiaként adalimumabot. A betegek nagy része (90,4%) megelőző methotrexate-kezelésben részesült, és kedvező volt a hatása a 30%-, 50%-, 70%- és 90%-os ACR Pedi javulások esetén.
2. Elsőként vizsgáltam Magyarországon a biológiai terápián maradáást JIA-ban. A biológiai terápia kezdetét követő 5. év végén (327 betegév) a betegek több mint 25%-a perzisztens az első terápiájához. 84% volt a valószínűsége, hogy a beteg a harmadik év végére még nem váltott más biológiai terápiára. Egy terápiaváltó beteg sem rendelkezett HLA DRB1\*14 genetikával. A váltóknak a biológiai terápia indulásakor mért JADAS10 és cJADAS10 értékei átlagosan magasabbak, mint a nem váltók értékei. A szembetegek aránya szignifikánsan nagyobb (kétszeres) a nem váltókhoz képest.
3. Kimutattam, hogy az első biológiai terápiát a női betegek legnagyobb arányban (86%) mellékhatás miatt szakították meg. A hatástalanság miatt megszakított csoportban legnagyobb arányban a HLA DRB1\*03 gén (25%) fordult elő. A remissziót elérők között nem volt olyan beteg, aki rendelkezett volna HLA DR B1\*03 génnel. Az ANA pozitív betegek aránya is a hatástalanság miatt megszakított betegek csoportjában volt a legmagasabb (79%).
4. Megállapítottam, hogy a biológiai terápia befejezésének leggyakoribb oka a remisszió volt. A TNF alpha gátlókkal kezelt JIA-s gyerekeknél és fiatal felnőtteknél a betegség hosszú távú kezelése során nem fordult elő lymphoma vagy más tumoros

megbetegedés, és súlyos fertőzést sem regisztráltunk.

## **6.2 Összefüggés-vizsgálat a betegek neme, kora, a betegség alcsoportjai, genetikai, immunológiai eltérései és a betegség kiindulási aktivitása között**

5. Kimutattam, hogy az ANA pozitív betegeknel a nők aránya (74%) szignifikánsan magasabb, a betegek átlagéletkora a betegség kezdetekor és a diagnóziskor is szignifikánsan alacsonyabb, szignifikánsan magasabb az oligoarticularis extendált forma, a szemgyulladásban szenvedő betegek aránya, a HLA DRB1\*08 alléllal rendelkező betegek aránya és a kiindulási JADAS10 érték, az ANA negatív betegekhez képest.
6. Megállapítottam a biológiai terápiában részesülő betegek leggyakoribb alléljait: HLA DRB1\*11, HLA DRB1\*01, HLA DRB1\*08 és HLA DRB1\*13, HLA DRB1\*03, HLA DRB1\*04. A leginkább előforduló allél, a HLA DRB1\*11 a nők között kétszer olyan gyakori gén, mint a férfiaknál.
7. A HLA DRB1\*03 gén az oligoarticularis extendált forma esetében, a HLA DRB1\*04 gén a polyarticularis-RF pozitív betegkörben volt a leggyakoribb. Azoknál a betegeknel, akik nem rendelkeztek HLA DRB1\*03 alléllal, a biológiai terápia indításakor a JADAS10 és cJADAS10 érték közel szignifikánsan magasabb volt, mint azoknál, akik rendelkeztek vele.
8. Megerősítettem a HLA DRB1 \*04 és a HLA DRB1\*07 allél gyakoriságát a betegség kezdetekor, a 6 évnél idősebbek körében. Közel szignifikánsan gyakoribb volt a HLA DRB1\*11-es allél a 6 évnél fiatalabb korban kezdődő betegségnél. A férfiak szignifikánsan nagyobb arányban HLA B27 pozitívak, mint a nők. Megerősítettem, hogy a betegek átlagéletkora a betegség kezdetekor és a diagnóziskor is szignifikánsan magasabb HLA B27 pozitív esetén. A HLA B27 pozitív betegek jelentős része, több mint 47%-a volt az enthesitisszel társuló arthritis csoportjába tartozó beteg.



**6.3 *Az első biológiai terápia hatékonyságának hosszú távú elemzése az ACR Pedi javulási kritériumai alapján, methotrexate- és/vagy első biológiai terápia mellett, a CHAQ JIA specifikus életminőség-mérő eszköz hazai verziójának alkalmazásával***

9. Kimutattam, hogy az ACR Pedi százalékos javulás megítélésében az első 3 hónapban egy évig a javulási arány jelentős növekedést mutatott, de 1 évet követően már nem tapasztaltunk jelentős változást az egyes javulási arányokban.
10. Elsőként vizsgáltam az ACR Pedi 30%-, 50%-, 70%-, 90%-, 100%-os javulást befolyásoló tényezőket methotrexate- és/vagy első biológiai terápia mellett. Megállapítottam, hogy szignifikánsan gyorsabban érték el a különböző javulási szinteket azok a betegek, akiknél a betegség hat év alatt kezdődött, oligoarticularis extendált formába tartoztak, 2003 után diagnosztizáltak a betegségüket, megelőző methotrexate-kezelésben részesültek, valamint az ANA pozitív és a HLA B27 negatív betegek. Cox-féle teljes modell alapján szignifikánsan gyorsabban érték el az 50%-os ACR Pedi javulási kritériumot a 2003 után diagnosztizált betegek, mint a 2003 előtt diagnosztizáltak. A korábban methotrexate-kezelésben részesültek is szignifikánsan gyorsabban érték el a kívánt értéket, mint azok, akik nem részesültek methotrexate-kezelésben a biológiai terápia előtt. Minél magasabb a kiinduló cJADAS értéke, várhatóan annál hamarabb éri el a beteg az 50%-os javulási értéket. Az alsóportok közül az oligoarticularis extendált forma bizonyult szignifikánsnak. Az oligoarticularis extendált formában szenvedők szignifikánsan gyorsabban érték el az 50%-os javulási indexet, mint az arthritis psoriatica betegségben szenvedők. A 100%-os ACR Pedi javulás elérésének modellezésénél csak a diagnózis éve (2003 után diagnosztizáltak) változónak volt a hatása szignifikáns.
11. A remissziót nem befolyásolta a megelőző methotrexate-kezelés, az ANA és RF pozitív/negatív tulajdonság, HLA B27 jelenléte vagy hiánya.

**6.4 *Hatékonyság hosszú távú megítélése methotrexate- és/vagy első biológiai terápia mellett és cJADAS10 elemzése alapján, az idő múlásával az extendált oligoarticularis és RF negatív polyarticularis formákban***

12. Elsőként vizsgáltam Magyarországon az ACR 2021 cJADAS10 vágáspontok alapján az extendált oligoarticularis és RF negatív polyarticularis formák aktivitásalakulását.

Az ACR 2021 cJADAS10 vágáspontok alapján, a biológiai terápiát követő 84. napon 50% annak az esélye, hogy a beteg eléri a közepes betegségaktivitási szintet, a 175. napon az alacsony aktivitási szintet, és az 504. napon lesz 50% annak a valószínűsége, hogy a beteg eléri az inaktív állapotot. Az eredmények alapján szignifikánsan hamarabb érték el az alacsony betegségaktivitási szintet, és közel szignifikánsan az inaktív betegségállapotot, akiknél a betegség 6 év alatt kezdődött, és akiket 2003 után diagnosztizáltak. Szembetegségben szenvedők szignifikánsan később érték el a közepes betegségaktivitási szintet. Más adatokban nem volt szignifikáns eltérés a különböző betegségaktivitási szintek elérésében. Cox-féle arányos kockázat modellel modellezve az inaktív állapotig eltelt időket, szignifikáns hatása csak a diagnóziskori naptári évnek volt. A 2003 után diagnosztizáltak hamarabb érték el a cJADAS10 inaktív állapotot, mint a 2003 előtt diagnosztizáltak.

#### ***6.5 A felnőttkort elérő methotrexate- és/vagy első biológiai terápiában részesülő JIA-s betegek értékelése ACR Pedi, CHAQ és cJADAS10 értékek alapján***

13. Elsőként vizsgáltam Magyarországon a felnőttkorra történő ACR Pedi javulást. Megállapítottam, hogy a 18. életévüket betöltött betegeknél 77%-ban történt valamilyen szintű javulás, de 23%-ban nem történt javulás, a betegek 15,4%-a elérte a 100%-os javulást. A betegek több mint fele, 54%-a 50–70%-os javulást ért el. Az ACR Pedi 50%-os, 70%-os javulási szinteket elérő, illetve a javulást el nem érők között magasabb volt a nők aránya, míg a 100%-os javulást elérők között a férfiak voltak többségben.
14. Megállapítottam, hogy a cJADAS10 értékek alapján a 18. életévük betöltésekor a betegek 72,4%-a még aktív (32%-a inaktív, 28% alacsony, 35% közepes, 5% magas aktivitású). Kimutattam, hogy a magas cJADAS10 méréssel rendelkezők átlagosan közel szignifikánsan idősebbek voltak a terápia megkezdésekor, míg az inaktív és alacsony méréssel rendelkezők fiatalabbak.
15. A CHAQ érték vizsgálata alapján minden 18. életévét betöltő JIA-beteg 7,8%-a súlyos, 40,9%-a közepes, 51,3%-a enyhe súlyosságú rokkantsági állapotban van 18 éves korában. Egy súlyos rokkantsági állapotban lévő beteg sem rendelkezett a HLA DRB1\*11 génnel.

## 7. ÖSSZEFOGLALÁS

A JIA ritka, de súlyos betegség, amely kezelés nélkül rokkantsághoz vezet. Jelen doktori munka során célom volt a való életből nyert első biológiai terápiával kezelt JIA-s betegek demográfiai, immunológiai, genetikai adatai, valamint a betegségalcsoportok és a betegségkiindulási aktivitások közötti összefüggések vizsgálata. Az ACR Pedi és a cJADAS10 értékek alapján hosszú távon vizsgáltam a biológiai terápia hatékonyságát, biztonságosságát, a betegség aktivitásának kimenetelét, külön elemeztem a 18. életévig történő ACR Pedi javulást, a felnőttkort elérő betegek aktivitási szintjét és CHAQ szerinti rokkantsági állapotot. A dolgozat olyan polyarticularis kórlefoyasú, első biológiai terápiában részesülő JIA-s betegek prospektív elemzését tartalmazza, akik a szokásos napi gyakorlatban, JIA betegségük miatt, a magyar gyógyszerfelírási szabályok figyelembevételével, a 2002.01.01.–2020.01.01. közötti időszakban az ORFI-ban biológiai terápiában részesültek. A napi gyakorlatban a terápiás hatás lemerésére és a betegség aktivitásának megítélésére használható mérőeszközök felhasználásával, elsőként elemeztem hosszú távon Magyarországon a biológiai terápiában részesülő JIA-s betegek való életből származó sokféle adatait, melyek nemzetközi összehasonlításra és további kutatásokra alkalmasak. Megerősítettem, hogy a biológiai terápia hosszú távon hatásos és biztonságos. Hatékonysága függ a JIA-ra jellemző fenotípusbeli különbségektől, a betegség kezdeti időpontjától, a diagnózis időpontjától, a megelőző methotrexate-kezeléstől, a biológiai terápia elkezdési időpontjától, nem utolsósorban a betegség genetikai, valamint immunológiai hátterétől.

## **SUMMARY**

Study on Juvenile Idiopathic Arthritis patients treated with biological therapy at the National Musculoskeletal Institute

JIA is a rare but serious condition that, if left untreated, can lead to disability. My goal for my PhD research was to look into the relationship between demographics, disease subgroups, the genetic and immunological background of the disease, disease baseline activity of JIA patients treated with biologic therapy from the early beginning, using data from my real-world clinical experience. I investigated the efficacy and safety of the first biologic therapy in the long term using ACR Pedi and cJADAS10 values, as well as the outcome of disease activity, the improvement of ACR Pedi up to 18 years of age, and the activity level and disability status according to CHAQ of patients who reached adulthood.

My thesis contains a prospective analysis of the disease progression of the JIA patients with a polyarticular course, receiving the first biological therapy in the National Musculoskeletal Institute between January 1, 2002 and December 31, 2020, taking into consideration Hungarian prescribing guidelines.

In the every practice, I was the first in Hungary to analyze the data of a wide range of real-life JIA patients getting biological therapy, utilizing measuring methods that can be used to measure therapeutic effect and judge disease activity, which are suitable for international comparison and further research. I confirmed that biological therapy is effective and safe in the long term. Its effectiveness depends on the phenotype differences characteristic of JIA, the onset of the disease, the time of diagnosis, the previous methotrexate treatment, the start date of biological therapy, not least the genetic and immunological background of the disease.

## 8. IRODALOMJEGYZÉK

Adrovic A, Yildiz M, Köker O, Şahin S, Barut K, Kasapçopur Ö. (2020). Biologics in juvenile idiopathic arthritis-main advantages and major challenges: A narrative review. *Archives of Rheumatology*, 36(1), 146-157. doi: 10.46497/Archives of Rheumatology. 2021.7953.

Alexeeva E, Horneff G, Dvoryakovskaya T, Denisova R, Nikishina I, Zholobova E, Malievskiy V, Santalova G, Stadler E, Balykova L, Spivakovskiy Y, Kriulin I, Alshevskaya A, Moskalev A. (2021). Early combination therapy with etanercept and methotrexate in JIA patients shortens the time to reach an inactive disease state and remission: results of a double-blind placebo-controlled trial. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 19(1), 5. doi: 10.1186/s12969-020-00488-9.

Aljaberi N, Tronconi E, Schulert G, Grom AA, Lovell DJ, Huggins JL, Henrickson M, Brunner HI. (2020). The use of S100 proteins testing in juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory diseases in a pediatric clinical setting: a retrospective analysis. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 18(1),7. doi: 10.1186/s12969-020-0398-2.

Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, Colbert RA, Feldman BM, Holland GN, Ferguson PJ, Gewanter H, Guzman J, Horonjeff J, Nigrovic PA, Ombrello MJ, Passo MH, Stoll ML, Rabinovich CE, Sen HN, Schneider R, Halyabar O, Hays K, Shah AA, Sullivan N, Szymanski AM, Turgunbaev M, Turner A, Reston J. (2019). 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care Research* (Hoboken), 71(6), 703-716. doi: 10.1002/acr.23871.

Baildam E. (2012). A commentary on TREAT: the trial of early aggressive drug therapy in juvenile idiopathic arthritis. *BMC Medicine*, 10,59. doi: 10.1186/1741-7015-10-59.

Balogh Zs. (2008). Gyermekreumatológiai kórképek. In Poór Gyula (Ed.), *A reumatológia tankönyve* (pp. 201-209.), Medicina könyvkiadó ZRT.

Barnes MG, Grom AA, Thompson SD, Griffin TA, Luyrink LK, Colbert RA, Glass DN. (2010) Biologic similarities based on age at onset in oligoarticular and polyarticular subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 62(11), 3249-58. doi: 10.1002/art.27657.

Barron KS, Silverman ED, Gonzales JC, Owerbach D, Reveille JD. (1992). DNA analysis of HLA DR, DQ, and DP alleles in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 19(10), 1611-6.

Barut K, Adrovic A, Sahin S, Tarcin G, Tahaoglu G, Koker O, Yildiz M, Kasapcopur O. (2019). Prognosis, complications and treatment response in systemic juvenile idiopathic arthritis patients: A single-center experience. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 22(9), 1661-1669.

Becker I, Horneff G. (2017). 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 Research (Hoboken)*, 69(4), 552-560. doi: 10.1002/acr.22961.

Beukelman T, Anink J, Berntson L, Duffy C, Ellis JA, Glerup M, Guzman J, Horneff G, Kearsley-Fleet L, Klein A, Klotsche J, Magnusson B, Minden K, Munro JE, Niewerth M, Nordal E, Ruperto N, Santos MJ, Schanberg LE, Thomson W, van Suijlekom-Smit L, Wulffraat N, Hyrich K. (2017). A survey of national and multinational registries and cohort studies in juvenile idiopathic arthritis: challenges and opportunities. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 15(1), 31. doi: 10.1186/s12969-017-0161-5.

Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Martini A, Rabinovich CE, Ruperto N. (2011). 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 Research (Hoboken)*, 63(4), 465-82. doi: 10.1002/acr.20460.

Boros C, Whitehead B. (2010). Juvenile idiopathic arthritis. *Australian Family Physician*, 39(9), 630-6.

Bovis F, Consolaro A, Pistorio A, Garrone M, Scala S, Patrone E, Rinaldi M, Villa L, Martini A, Ravelli A, Ruperto N. (2018). Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR) in 54 languages across 52 countries: review of the general methodology. *Rheumatology International*, 38(Suppl 1), 5-17. doi: 10.1007/s00296-018-3944-1.

Brunner HI, Foeldvari I, Alexeeva E, Ayaz NA, Calvo Penades I, Kasapcopur O, Chasnyk VG, Hufnagel M, Žuber Z, Schulert G, Ozen S, Rakhimyanova A, Ramanan A, Scott C, Sozeri B, Zholobova E, Martin R, Zhu X, Whelan S, Pricop L, Martini A, Lovell D, Ruperto N. (2023). Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) and Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(1), 154-160. doi: 10.1136/ard-2022-222849.

Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, et al. (2018). Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77 (1), 21-29.

Ross E. Petty, James T. Cassidy. (2001). The Juvenile Idiopathic Arthritis. In Cassidy & Petty. (Ed.) *Textbook of Pediatric Rheumatology*, (pp. 214-217). W.B. Saunders Company.

Cattalini M, Soliani M, Caparello MC, Cimaz R. (2019). Sex Differences in Pediatric Rheumatology. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 56(3), 293-307. doi: 10.1007/s12016-017-8642-3.

Cimaz R, Maioli G, Calabrese G. (2020). Current and emerging biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 20(7), 725-740. doi: 10.1080/14712598.2020.1733524.

Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Malattia C, Pederzoli S, Davi S, Martini A, Ravelli A. (2012). Paediatric Rheumatology International Trials Organization. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis & Rheumatology*, 64(7), 2366-74. doi: 10.1002/art.34373.

Consolaro A, Giancane G, Alongi A, van Dijkhuizen EHP, Aggarwal A, Al-Mayouf SM, Bovis F, De Inocencio J, Demirkaya E, Flato B, Foell D, Garay SM, Lazăr C, Lovell DJ, Montobbio C, Miettunen P, Mihaylova D, Nielsen S, Orban I, Rumba-Rozenfelde I, Magalhães CS, Shafaie N, Susic G, Trachana M, Wulffraat N, Pistorio A, Martini A, Ruperto N, Ravelli A. (2019). Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Phenotypic variability and disparities in treatment and outcomes of childhood arthritis throughout the world: an observational cohort study. *Lancet Child & Adolescent Health*, 3(4), 255-263. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30027-6.

Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, Davi S, Calandra S, Lanni S, Ravelli A. (2016). Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 14(1), 23. doi: 10.1186/s12969-016-0085-5.

Consolaro A, Negro G, Chiara Gallo M, Bracciolini G, Ferrari C, Schiappapietra B, Pistorio A, Bovis F, Ruperto N, Martini A, Ravelli A. (2014). Defining criteria for disease activity states in nonsystemic juvenile idiopathic arthritis based on a three-variable juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis Care & Research (Hoboken)*, 66(11), 1703-9. doi: 10.1002/acr.22393.

Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, Malattia C, Viola S, Martini A, Ravelli A. (2009). Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Development and validation of a composite disease activity score for



juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 61(5), 658-66. doi: 10.1002/art.24516.

Consolaro A, Ruperto N, Filocamo G, Lanni S, Bracciolini G, Garrone M, Scala S, Villa L, Silvestri G, Tani D, Zolessi A, Martini A, Ravelli A. (2012). Seeking insights into the epidemiology, treatment and outcome of childhood arthritis through a multinational collaborative effort: introduction of the EPOCA study. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 10(1), 39. doi: 10.1186/1546-0096-10-39.

Conti F, Pontikaki I, D'Andrea M, Ravelli A, De Benedetti F. (2018). Patients with juvenile idiopathic arthritis become adults: the role of transitional care. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 36(6), 1086-1094.

Davies R, Carrasco R, Foster HE, Baildam EM, Chieng SEA, Davidson JE, Ioannou Y, Wedderburn LR, Thomson W, Hyrich KL. (2016). Treatment prescribing patterns in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): Analysis from the UK Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS). *Seminars Arthritis Rheumatism*, 46(2), 190-195. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.06.001.

De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, Cuttica R, Ravelli A, Schneider R, Woo P, Wouters C, Xavier R, Zemel L, Baildam E, Burgos-Vargas R, Dolezallova P, Garay S. M, Merino R, Joos R, Grom A, Wulffrat N, Zuber Z, Zulian F, Lowel D, Martini A. (2012). Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *The New England Journal of Medicine*, 367, 2385-95.

De Silvestri A, Capittini C, Poddighe D, Marseglia GL, Mascaretti L, Bevilacqua E, Scotti V, Rebuffi C, Pasi A, Martinetti M, Tinelli C. (2017). HLA DRB1 alleles and juvenile idiopathic arthritis: Diagnostic clues emerging from a meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*, 16(12), 1230-1236. doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.007

Dempster H, Porepa M, Young N, Feldman BM. (2001). The clinical meaning of functional outcome scores in children with juvenile arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 44(8), 1768-74. doi: 10.1002/1529-0131(200108)44:8<1768: AID-ART312>3.0.CO;2-Q.

Dent PB, Walker N. (1998). Intra-articular corticosteroids in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Current Opinion Rheumatology*, 10, 475-80.

Diak P, Siegel J, La Grenade L, Choi L, Lemery S, McMahon A. (2010). Tumor necrosis factor-alpha blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis & Rheumatology*, 62(8), 2517-24. doi: 10.1002/art.27511.

England BR, Tiong BK, Bergman MJ, Curtis JR, Kazi S, Mikuls TR, O'Dell JR, Ranganath VK, Limanni A, Suter LG, Michaud K. (2019). Update of the American College of Rheumatology Recommended Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures. *Arthritis Care & Research (Hoboken)*, 71(12), 1540-1555. doi: 10.1002/acr.24042. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31709779; PMCID: PMC6884664.

Egészségügyi minisztérium (EüM) rendelet 31/2010 (V.13).12. melléklet. A juvenilis idiopathias arthritis diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendje.

Felici E, Novarini C, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Magnani A, Bozzola E, Buoncompagni A, Martini A, Ravelli A. (2005). Course of joint disease in patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 32, 1805–10.

Filocamo G, Consolaro A, Schiappapietra B, Dalpra S, Lattanzi B, Magni-Manzoni S, Ruperto N, Pistorio A, Pederzoli S, Civino A, Guseinova D, Masala E, Viola S, Martini A, Ravelli A. (2011). A new approach to clinical care of juvenile idiopathic arthritis: the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report. *The Journal of Rheumatology*, 38(5), 938-953. doi: 10.3899/jrheum.100930.

Foster HE, Kay LJ, Friswell M, Coady D, Myers A. (2006). Musculoskeletal screening examination (pGALS) for school-age children based on the adult GALS screen. *Arthritis & Rheumatology*, 55(5), 709-16. doi: 10.1002/art.22230.

Garner AJ, Saatchi R, Ward O, Hawley DP. (2021). Juvenile Idiopathic Arthritis: A Review of Novel Diagnostic and Monitoring Technologies. *Healthcare (Basel)*, 9(12), 1683. doi: 10.3390/healthcare9121683.

Garrison LP Jr, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. (2007). Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health*, 10(5), 326-35. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00186.x

Gerd Horneff, Ingrid Becker. (2014). Definition of improvement in juvenile idiopathic arthritis using the Juvenile Arthritis Disease Activity Score, *Rheumatology*, 53 (7), 1229–1234. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket470>

Gergely P Ifj. (2008). Laboratóriumi vizsgálatok. In Poór Gyula (Ed.) *A Reumatológia tankönyve* (pp. 69-80), Medicina könyvkiadó ZRT.

Giancane G, Alongi A, Ravelli A. (2017). Update on the pathogenesis and treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, 29(5), 523-529. doi: 10.1097/BOR.0000000000000417.

Giancane G, Consolaro A, Lanni S, Davì S, Schiappapietra B, Ravelli A. (2016). Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *Rheumatology and Therapy*. *Rheumatology and Therapy*, (3)2, 187-207. doi: 10.1007/s40744-016-0040-4.

Giancane G, Horneff G, Magnusson B, Hofer M, Alexeeva E, Panaviene V, Bader-Swart Meunier B, Anton J, Nielsen S, De Benedetti F, Kamphuis S, Staņēviča V, Tracahana M, Ailioaie LM, Tsitsami E, Klein A, Minden K, Foeldvari I, Haas JP, Klotsche J, Horne AC, Consolaro A, Bovis F, Bagnasco F, Pistorio A, Martini A, Wulffraat N, Ruperto N. (2018). Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), BiKeR and the board of the Swedish Registry. Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries. *Arthritis Research and Therapy*, 20(1), 285. doi: 10.1186/s13075-018-1780-z.

Giancane G, Muratore V, Marzetti V, Quilis N, Benavente BS, Bagnasco F, Alongi A, Civino A, Quartulli L, Consolaro A, Ravelli A. (2019). Disease activity and damage in

juvenile idiopathic arthritis: methotrexate era versus biologic era. *Arthritis Research and Therapy*, 21(1), 168. doi: 10.1186/s13075-019-1950-7.

Giancane G, Ruperto N. (2019). Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Treatment of juvenile idiopathic arthritis: what's new? *Current Opinion in Rheumatology*, 31(5), 428-435. doi: 10.1097/BOR.0000000000000632.

Giancane G, Swart JF, Castagnola E, Groll AH, Horneff G, Huppertz HI, Lovell DJ, Wolfs T, Herlin T, Dolezalova P, Sanner H, Susic G, Sztajn bok F, Maritsi D, Constantin T, Vargova V, Sawhney S, Rygg M, K Oliveira S, Cattalini M, Bovis F, Bagnasco F, Pistorio A, Martini A, Wulffraat N, Ruperto N. (2020). Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Opportunistic infections in immunosuppressed patients with juvenile idiopathic arthritis: analysis by the Pharmachild Safety Adjudication Committee. *Arthritis Research and Therapy*, 22(1), 71. doi: 10.1186/s13075-020-02167-2.

Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, Fink CW, Newman AJ, Cassidy JTZL. (1992). Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *The New England Journal of Medicine*, 326, 1043-9.

Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. (1997) Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 40, 1202-9.

Glass DN, Giannini EH. (1999). Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis & Rheumatism*, 42(11), 2261-2268.

Glerup M, Herlin T, Twilt M. (2017). Clinical Outcome and Long-term Remission in JIA. *Current Rheumatology Reports*, 19(12), 75. doi: 10.1007/s11926-017-0702-4.

Grom AA, Horne A, De Benedetti F. (2016). Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nature Reviews Rheumatology*, 12(5), 259-68. doi: 10.1038/nrrheum.

Guillaume S, Prieur AM, Coste J, Job-Deslandre C. (2000). Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 43(8), 1858-65. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1858: AID-ANR23>3.0.CO;2-A.

Guzman J, Oen K, Tucker LB, Huber AM, Shiff N, Boire G, Scuccimarri R, Berard R, Tse SM, Morishita K, Stringer E, Johnson N, Levy DM, Duffy KW, Cabral DA, Rosenberg AM, Larché M, Dancey P, Petty RE, Laxer RM, Silverman E, Miettunen P, Chetaille AL, Haddad E, Houghton K, Spiegel L, Turvey SE, Schmeling H, Lang B, Ellsworth J, Ramsey S, Bruns A, Campillo S, Benseler S, Chédeville G, Schneider R, Yeung R, Duffy CM. (2015). ReACCh-Out investigators. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(10), 1854-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205372.

Haas JP, Truckenbrodt H, Paul C, Hoza J, Scholz S, Albert ED. (1994). Subtypes of HLA DRB1\*03, \*08, \*11, \*12, \*13 and \*14 in early onset pauciarticular juvenile chronic arthritis (EOPA) with and without iridocyclitis. *Clinical Experimental Rheumatology*, 12 Suppl 10, S7-14.

Hahn YS, Kim JG. (2010). Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Korean Journal Pediatric*, 53(11), 921-30. doi: 10.3345/kjp.2010.53.11.921.

Hersh A, von Scheven E, Yelin E. (2011). Adult outcomes of childhood-onset rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, 7(5), 290-5. doi: 10.1038/nrrheum.

Hersh AO, Prahalad S. (2017). Genetics of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 43(3), 435-448. doi: 10.1016/j.rdc.2017.04.007.

Hersh AO, Prahalad S. (2015). Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*, 64, 113-24. doi: 10.1016/j.jaut.2015.08.002.

Hodinka L. (2019). Célzott terápia. In Szekanecz Z./Nagy Gy. (Ed.) Reumatológia (pp 277-317), Medicina Könyvkiadó ZRT.

Hollenbach JA, Thompson SD, Bugawan TL, Ryan M, Sudman M, Marion M, Langefeld CD, Thomson G, Erlich HA, Glass DN. (2010). Juvenile idiopathic arthritis and HLA class I and class II interactions and age-at-onset effects. *Arthritis & Rheumatology*, 62(6), 1781-91. doi: 10.1002/art.27424

Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, Girschick HJ, Michels H, Moebius D, Schmeling H. (2009). German and Austrian Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(4), 519-25. doi: 10.1136/ard.2007.087593.

Horneff G, Klein A, Ganser G, Sailer-Höck M, Günther A, Foeldvari I, Weller-Heinemann F. (2017). Protocols on classification, monitoring and therapy in children's rheumatology (PRO-KIND): results of the working group Polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 15(1), 78. doi: 10.1186/s12969-017-0206-9.

Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Girschick HJ, Hospach T, Huppertz HI, Keitzer R, Küster RM, Michels H, Moebius D, Rogalski B, Thon A. (2004). Paediatric Rheumatology Collaborative Group. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 63(12), 1638-44. doi: 10.1136/ard.2003.014886.

Hyrich KL, Lal SD, Foster HE, Thornton J, Adib N, Baildam E, Gardner-Medwin J, Wedderburn LR, Chieng A, Davidson J, Thomson W. (2010). Disease activity and disability in children with juvenile idiopathic arthritis one year following presentation to paediatric rheumatology. Results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatology (Oxford)*, 49(1), 116-22. doi: 10.1093/rheumatology/kep352

Ilowite NT, Prather K, Lokhnygina Y, Schanberg LE, Elder M, Milojevic D, Verbsky JW, Spalding SJ, Kimura Y, Imundo LF, Punaro MG, Sherry DD, Tarvin SE, Zemel LS, Birmingham JD, Gottlieb BS, Miller ML, O'Neil K, Ruth NM, Wallace CA, Singer DD, Sandborg C. (2014). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of rilonacept in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken)*, 66, 2570-9.

Jacobson JL, Pham JT. (2018). Juvenile Idiopathic Arthritis: A Focus on Pharmacologic Management. *Journal Pediatric Health Care*, 32(5), 515-528. doi: 10.1016/j.pedhc.2018.02.005.

Kearsley-Fleet L, Davies R, Baildam E, Beresford MW, Foster HE, Southwood TR, Thomson W, Hyrich KL. (2016). Factors associated with choice of biologic among children with Juvenile Idiopathic Arthritis: results from two UK paediatric biologic registers. *Rheumatology (Oxford)*, 55(9), 1556-65. doi: 10.1093/rheumatology/kev429.

Kearsley-Fleet L, Heaf E, Davies R, Baildam E, Beresford MW, Foster HE, Southwood TR, Thomson W, Hyrich KL. (2020). BCRD and BSPAR-ETN study groups. Frequency of biologic switching and the outcomes of switching in children and young people with juvenile idiopathic arthritis: a national cohort study. *Lancet Rheumatology*, 2(4), e217-e226. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30025-4

Klotsche J, Klein A, Niewerth M, Hoff P, Windschall D, Foeldvari I, Haas JP, Horneff G, Minden K. (2021). Re-treatment with etanercept is as effective as the initial firstline treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 23(1), 118. doi: 10.1186/s13075-021-02492-0. PMID: 33863349; PMCID: PMC8050932.

Lovell DJ, Brunner HI, Reiff AO, Jung L, Jarosova K, Němcová D, Mouy R, Sandborg C, Bohnsack JF, Elewaut D, Gabriel C, Higgins G, Kone-Paut I, Jones OY, Vargová V, Chalom E, Wouters C, Lagunes I, Song Y, Martini A, Ruperto N. (2020). Long-term outcomes in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis receiving adalimumab with or without methotrexate. *RMD Open*, 6(2), e001208. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001208.

Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace CA, Whitmore J, Finck BK. (2000). Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *New England Journal of Medicine*, 342(11), 763-9. doi: 10.1056/NEJM200003163421103. PMID: 10717011.

Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA, Chon Y, Lin SL, Baumgartner SW, Giannini EH. (2008). Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 58(5), 1496-504. doi: 10.1002/art.23427.

Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, Nemcova D, Mouy R, Sandborg C, Bohnsack J, Elewaut D, Foeldvari I, Gerloni V, Rovensky J, Minden K, Vehe RK, Weiner LW, Horneff G, Huppertz HI, Olson NY, Medich JR, Carcereri-De-Prati R, McIlraith MJ, Giannini EH, Martini A. (2008). Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Pediatric Rheumatology International Trials Organisation. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 359(8), 810-20. doi: 10.1056/NEJMoa0706290

Lovell DJ. (1997). Ten years of experience with methotrexate. Past, present and future. *Revue du Rhumatisme, Engl Ed.* 64(10Suppl), 186S-8S.

Lovell DJ, Brunner HI, Ringold S, Weiss PF, Martin N, Consolaro A, Bovis F, Ruperto N. (2018). The American English version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International*, 38 (Suppl 1), 35-42. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-3984-6>

Macaubas C, Nguyen KD, Peck A, Buckingham J, Deshpande C, Wong E, Alexander HC, Chang SY, Begovich A, Sun Y, Park JL, Pan KH, Lin R, Lih CJ, Augustine EM, Phillips C, Hadjinicolaou AV, Lee T, Mellins ED. (2012). Alternative activation in systemic juvenile idiopathic arthritis monocytes. *Clinical Immunology*, 142(3), 362-72. doi: 10.1016/j.clim.2011.12.008.



Magni-Manzoni S, Ruperto N, Pistorio A, Sala E, Solari N, Palmisani E, Cugno C, Bozzola E, Martini A, Ravelli A. (2008). Development and validation of a preliminary definition of minimal disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 59(8), 1120-7. doi: 10.1002/art.23916.

Magnusson B. (2014). Board of Registry. The Swedish paediatric JIA-registry. *Pediatric Rheumatology*, 12, P5.

Mahmud SA, Binstadt BA. Autoantibodies in the Pathogenesis, Diagnosis, and Prognosis of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Frontiers in Immunology*, 9, 3168. doi: 10.3389/fimmu.2018.03168.

Martin N, Davidson J, Anderson C, Consolaro A, Bovis F, Ruperto N. (2018). Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The British English version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International*, 38(Suppl 1), 67-73. doi: 10.1007/s00296-018-3985-5.

Martini A. (2003). Are the number of joints involved or the presence of psoriasis still useful tools to identify homogeneous disease entities in juvenile idiopathic arthritis? *The Journal of Rheumatology*, 30(9), 1900-3.

Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, Ilowite NT, Khubchandani R, Laxer RM, Lovell DJ, Petty RE, Wallace CA, Wulffraat NM, Pistorio A, Ruperto N. (2019). Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *The Journal of Rheumatology*, 46(2), 190-197. doi: 10.3899/jrheum.180168

McErlane F, Beresford MW, Baildam EM, Chieng SE, Davidson JE, Foster HE, Gardner-Medwin J, Lunt M, Wedderburn LR, Thomson W, Hyrich KL. (2013). Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS). Validity of a three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score in children with new-onset juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(12), 1983-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202031

McErlane F, Foster HE, Davies R, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL. (2013). Biologic treatment response among adults with juvenile idiopathic arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*, 52(10), 1905-13. doi: 10.1093/rheumatology/ket248.

Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schöntube M, Zink A. (2002). Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 46(9), 2392-401. doi: 10.1002/art.10444.

Minden K, Niewerth M, Zink A, Seipelt E, Foeldvari I, Girschick H, Ganser G, Horneff G. (2012). Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JuMBO. *Rheumatology (Oxford)*, 51(8), 1407-15. doi: 10.1093/rheumatology/kes019.

Murray KJ, Moroldo MB, Donnelly P, Prahalad S, Passo MH, Giannini EH, Glass DN. (1999). Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles. *Arthritis & Rheumatology*, 42(9), 1843-53. doi: 10.1002/1529-0131(199909)42:9<1843:AID-ANR8>3.0.CO;2-M.

Nigrovic PA, Raychaudhuri S, Thompson SD. (2018). Review: Genetics and the Classification of Arthritis in Adults and Children. *Arthritis Rheumatol*, 70(1), 7-17. doi: 10.1002/art.40350.

Okamoto N, Yokota S, Takei S, Okura Y, Kubota T, Shimizu M, Nozawa T, Iwata N, Umebayashi H, Kinjo N, Kunishima T, Yasumura J, Mori M. (2019). Clinical practice guidance for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 2018. *Modern Rheumatology*, 29(1), 41-59. doi: 10.1080/14397595.2018.1514724.

Ombrello MJ, Arthur VL, Remmers EF, Hinks A, Tachmazidou I, Grom AA, Foell D, Martini A, Gattorno M, Özen S, Prahalad S, Zeff AS, Bohnsack JF, Ilowite NT, Mellins ED, Russo R, Len C, Hilario MO, Oliveira S, Yeung RS, Rosenberg AM, Wedderburn LR, Anton J, Haas JP, Rosen-Wolff A, Minden K, Tenbrock K, Demirkaya E, Cobb J, Baskin E, Signa S, Shuldiner E, Duerr RH, Achkar JP, Kamboh MI, Kaufman KM, Kottyan LC, Pinto D, Scherer SW, Alarcón-Riquelme ME, Docampo E, Estivill X, Gül

A. British Society of Pediatric and Adolescent Rheumatology (BSPAR) Study Group, Inception Cohort of Newly Diagnosed Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (ICON-JIA) Study Group, Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS) Group. Randomized Placebo Phase Study of Rilonacept in sJIA (RAPPORT) Investigators, Sparks-Childhood Arthritis Response to Medication Study (CHARMS) Group, Biologically Based Outcome Predictors in JIA (BBOP) Group; Langefeld CD, Thompson S, Zeggini E, Kastner DL, Woo P, Thomson W. (2017). Genetic architecture distinguishes systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of juvenile idiopathic arthritis: clinical and therapeutic implications. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(5), 906-913. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210324.

Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, Becker ML, Cron RQ, Feldman BM, Ferguson PJ, Gewanter H, Guzman J, Kimura Y, Lee T, Murphy K, Nigrovic PA, Ombrello MJ, Rabinovich CE, Teshler M, Twilt M, Klein-Gitelman M, Barbar-Smiley F, Cooper AM, Edelheit B, Gillispie-Taylor M, Hays K, Mannion ML, Peterson R, Flanagan E, Saad N, Sullivan N, Szymanski AM, Trachtman R, Turgunbaev M, Veiga K, Turner AS, Reston JT. (2022). 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Researches (Hoboken)*, 74(4), 521-537. doi: 10.1002/acr.24853.

Orbán I, Balogh Zs. (2005). A Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular syndromáról. *Magyar Reumatológia*, 46, 31-39.

Orbán I, Balogh Zs. (2006). Familiáris autoinflammatorikus szindrómák. *Magyar Immunológia*, 5(2), 12-20.

Orbán I, Balogh Zs. (2004). The first three hungarian cases of Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Arthropathy syndrome. *Clinical Experimental Rheumatology*, 22.

Orbán I, Balogh Zs. (2003). Etanercept terápiával szerzett saját tapasztalataink gyermekkori arthritisekben. *Magyar Reumatológia*, 44, 7-11.

Orbán I, Constantin T, Dérfalvi B, Sevcic K, Garan D, Káposzta R, Poór G, Kiss E, Panyi A, Consolaro A, Bovis F, Ruperto N. (2018). Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Hungarian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International*, 38(Suppl 1), 243-250. doi: 10.1007/s00296-018-3955-y.

Orban I, Ruperto N, Balogh Z. (2001). Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. The Hungarian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clinical and Experimental Rheumatology*, 19(4 Suppl 23), S81-5.

Otten MH, Prince FH, Anink J, Ten Cate R, Hoppenreijns EP, Armbrust W, Koopman-Keemink Y, van Pelt PA, Kamphuis S, Gorter SL, Dolman KM, Swart JF, van den Berg JM, Wulfraat NM, van Rossum MA, van Suijlekom-Smit LW. (2013). Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch National ABC Register. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(5), 721-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201060.

Packham JC, Hall MA. (2002). Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology (Oxford)*, 41(12), 1428-35. doi: 10.1093/rheumatology/41.12.1428.

Pazár B, Gergely P Jr, Nagy ZB, Gombos T, Pozsonyi E, Rajczy K, Balogh Z, Sevcic K, Orbán I, Szodoray P, Poór G. (2008). Role of HLA DRB1 and PTPN22 genes in susceptibility to juvenile idiopathic arthritis in Hungarian patients. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 26(6), 1146-52.

Peterson LS, Mason T, Nelson AM, O'Fallon WM, Gabriel SE. (1997). Psychosocial outcomes and health status of adults who have had juvenile rheumatoid arthritis: a controlled, population-based study. *Arthritis & Rheumatology*, 40(12), 2235-40. doi: 10.1002/art.1780401219.

Petty RE, Cassidy JT. (2011). Chronic arthritis in childhood. In Cassidy, Petty, Laxer, Lindsley (Ed.), *Textbook of Pediatric Rheumatology*, (pp. 211-235). W.B. Saunders Company.

Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, Maldonado-Cocco J, Suarez-Almazor M, Orozco-Alcala J, Prieur AM. (1998). Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *The Journal of Rheumatology*, 25(10), 1991-4.

Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P. (2004). International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of Rheumatology*, 31(2), 390-2.

Prahalad S, Glass DN. (2008). A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 6, 11. doi: 10.1186/1546-0096-6-11.

Prahalad S, Ryan MH, Shear ES, Thompson SD, Glass DN, Giannini EH. (2000). Twins concordant for juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 43(11), 2611-2. doi: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2611: AID-ANR33>3.0.CO;2-T.

Prakken B, Albani S, Martini A. (2011). Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*, 377(9783), 2138-49. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60244-4.

Prakken BJ, Martini A, Malattia C. (2018). Juvenile Idiopathic arthritis: pathogenesis and clinical aspects. In Alberto Martini, Eric Hachulla (Ed.), *Eular Textbook on Paediatric Rheumatology* (pp 23-41). BMJ Publishing group Ltd and European League Against Rheumatism („EULAR”).

Quartier P, Allantazz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, Bossuyt X, Boutten A, Bienvenu J, Duquesne A, Richer O, Chaussabel D, Mogenet A, Banchereau J, Treluyer JM, Landais P, Pascual V. (2011). 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). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70, 747-54.

Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, Akikusa JD, Al-Mayouf SM, Antón J, Avcin T, Berard RA, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cimaz R, De Benedetti F, Demirkaya E, Foell D, Itoh Y, Lahdenne P, Morgan EM, Quartier P, Ruperto N, Russo R, Saad-Magalhães C, Sawhney S, Scott C, Shenoi S, Swart JF, Uziel Y, Vastert SJ, Smolen JS. (2018). Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(6), 819-828. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213030.

Ravelli A, Martini A. (2007). Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*, 369(9563), 767-778. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8.

Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, Aricò M, Avcin T, Behrens EM, De Benedetti F, Filipovic L, Grom AA, Henter JI, Ilowite NT, Jordan MB, Khubchandani R, Kitoh T, Lehmborg K, Lovell DJ, Miettunen P, Nichols KE, Ozen S, Pachlopnik Schmid J, Ramanan AV, Russo R, Schneider R, Sterba G, Uziel Y, Wallace C, Wouters C, Wulffraat N, Demirkaya E, Brunner HI, Martini A, Ruperto N, Cron RQ. (2016). Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis & Rheumatology*, 68(3), 566-76. doi: 10.1002/art.39332.

Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, Colbert RA, Feldman BM, Ferguson PJ, Gewanter H, Guzman J, Horonjeff J, Nigrovic PA, Ombrello MJ, Passo MH, Stoll ML, Rabinovich CE, Schneider R, Halyabar O, Hays K, Shah AA, Sullivan N, Szymanski AM, Turgunbaev M, Turner A, Reston J. (2019). 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis,

Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Researches (Hoboken)*, 71(6), 717-734. doi: 10.1002/acr.23870.

Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Nigrovic PA, Robinson AB, Vehe RK. (2013). American College of Rheumatology. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis & Rheumatology*, 65(10), 2499-512. doi: 10.1002/art.38092.

Ringold S, Weiss PF, Colbert RA, DeWitt EM, Lee T, Onel K, Prahalad S, Schneider R, Sheno S, Vehe RK, Kimura Y. (2014). Juvenile Idiopathic Arthritis Research Committee of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Researches (Hoboken)*, 66(7), 1063-72. doi: 10.1002/acr.22259.

Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, Brik R, McCann L, Kasapcopur O, Rutkowska-Sak L, Schneider R, Berkun Y, Calvo I, Erguven M, Goffin L, Hofer M, Kallinich T, Oliveira SK, Uziel Y, Viola S, Nistala K, Wouters C, Cimaz R, Ferrandiz MA, Flato B, Gamir ML, Kone-Paut I, Grom A, Magnusson B, Ozen S, Sztajn bok F, Lheritier K, Abrams K, Kim D, Martini A, Lovell DJ. (2012). Two randomized trials of Canakinumab in systemic juvenile idiopathic Arthritis. *New England Journal of Medicine*, 367, 2396-406. doi: 10.1056/NEJMoa1205099.

Ruperto N, Brunner HI, Synoverska O, Ting TV, Mendoza CA, Spindler A, Vyzhga Y, Marzan K, Grebenkina L, Tirosh I, Imundo L, Jerath R, Kingsbury DJ, Sozeri B, Vora SS, Prahalad S, Zholobova E, Butbul Aviel Y, Chasnyk V, Lerman M, Nanda K, Schmeling H, Tory H, Uziel Y, Viola DO, Posner HB, Kanik KS, Wouters A, Chang C, Zhang R, Lazariciu I, Hsu MA, Suehiro RM, Martini A, Lovell DJ. (2021). Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a

double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. *Lancet*, 398(10315), 1984-1996. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01255-1.

Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, Wouters C, Silverman ED, Balogh Z, Henrickson M, Apaz MT, Baildam E, Fasth A, Gerloni V, Lahdenne P, Prieur AM, Ravelli A, Saurenmann RK, Gamir ML, Wulffraat N, Marodi L, Petty RE, Joos R, Zulian F, McCurdy D, Myones BL, Nagy K, Reuman P, Szer I, Travers S, Beutler A, Keenan G, Clark J, Visvanathan S, Fasanmade A, Raychaudhuri A, Mendelsohn A, Martini A, Giannini EH. (2007). Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 56(9), 3096-106. doi: 10.1002/art.22838.3096-106.

Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, Abud-Mendoza C, Burgos-Vargas R, Gerloni V, Melo-Gomes JA, Saad-Magalhães C, Sztajn bok F, Goldenstein-Schainberg C, Scheinberg M, Penades IC, Fischbach M, Orozco J, Hashkes PJ, Hom C, Jung L, Lepore L, Oliveira S, Wallace CA, Sigal LH, Block AJ, Covucci A, Martini A, Giannini EH. (2008). Paediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*, 72(9636), 383-91. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60998-8.

Ruperto N, Martini A. (2011). Current medical treatments for juvenile idiopathic arthritis. *Frontiers in Pharmacology*, 2:60. doi: 10.3389/fphar.2011.00060.

Ruperto N, Martini A. (2010). Networking in paediatrics: the example of the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). *Archives of Disease in Childhood*, 96(6), 596-601. doi: 10.1136/adc.2010.188946

Ruperto N, Pistorio A, Ravelli A, Hasija R, Guseinova D, Filocamo G, Demirkaya E, Malattia C, Martini A. (2010). Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Criteria to define response to therapy in paediatric rheumatic



diseases. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 67 Suppl 1, 125-31. doi: 10.1007/s00228-010-0937-8.

Ruperto N, Ravelli A, Levinson JE, Shear ES, Murray K, Link Tague B, Martini A, Glass DN, Giannini EH. (1997). Long-term health outcomes and quality of life in American and Italian inception cohorts of patients with juvenile rheumatoid arthritis. II. Early predictors of outcome. *The Journal of Rheumatology*, 24(5), 952-8.

Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Malattia C, Cavuto S, Gado-West L, Tortorelli A, Landgraf JM, Singh G, Martini A. (2001). Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology. *Clinical Experimental Rheumatology*, 19(4 Suppl 23), S1-9.

Ruperto N, Roth J, Vastert SJ, van der Net J. (2018). Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. In Alberto Martini, Eric Hachulla (Ed.). *Eular Textbook on Paediatric Rheumatology* (pp. 43-61). BMJ Publishing Group Ltd. and European League Against Rheumatism („EULAR”).

Schoemaker CG, Swart JF, Wulffraat NM. (2020). Treating juvenile idiopathic arthritis to target: what is the optimal target definition to reach all goals? *Pediatric Rheumatology Online Journal*. 18(1), 34. doi: 10.1186/s12969-020-00428-7.

Sevcic K, Orban I, Brodszky V, Bazso A, Balogh Z, Poor G, Kiss E. (2011) Experiences with tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in patients with juvenile idiopathic arthritis: Hungarian data from the National Institute of Rheumatology and Physiotherapy Registry. *Rheumatology (Oxford)*, 50(7), 1337-40. doi: 10.1093/rheumatology/ker103.

Shoop-Worrall SJW, Verstappen SMM, Baidam E, Chieng A, Davidson J, Foster H, Ioannou Y, McErlane F, Wedderburn LR, Thomson W, Hyrich KL. (2017). How common is clinically inactive disease in a prospective cohort of patients with juvenile

idiopathic arthritis? The importance of definition. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(8), 1381-1388. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210511.

Silman A, Symmons D, Scott DG, Griffiths I. (2003). British Society for Rheumatology Biologics Register. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 62 Suppl 2(Suppl 2), ii 28-9. doi: 10.1136/ard.62.suppl\_2.ii28.

Still GF. (1990). On a form of chronic joint disease in children. 1896. *Clinical Orthopaedics Related Research*, (259), 4-10.

Swart J, Giancane G, Horneff G, Magnusson B, Hofer M, Alexeeva E, Panaviene V, Bader-Meunier B, Anton J, Nielsen S, De Benedetti F, Kamphuis S, Staņēviča V, Trachana M, Ailioaie LM, Tsitsami E, Klein A, Minden K, Foeldvari I, Haas JP, Klotsche J, Horne AC, Consolaro A, Bovis F, Bagnasco F, Pistorio A, Martini A, Wulffraat N, Ruperto N. (2018). Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), BiKeR and the board of the Swedish Registry. Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries. *Arthritis Research & Therapy*, 20(1), 285. doi: 10.1186/s13075-018-1780-z.

Symmons DP, Jones M, Osborne J, Sills J, Southwood TR, Woo P. (1996). Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. *The Journal of Rheumatology*, 23(11), 1975-80.

Tan A, Strauss VY, Protheroe J, Dunn KM. (2018). Epidemiology of paediatric presentations with musculoskeletal problems in primary care. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 19(1), 40.

Thatayatikom A, Modica R, De Leucio A. (2022). Juvenile Idiopathic Arthritis. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

Thiele F, Klein A, Windschall D, Hospach A, Foeldvari I, Minden K, Weller-Heinemann F, Horneff G. (2021). Comparative risk of infections among real-world users of biologics

for juvenile idiopathic arthritis: data from the German BIKER registry. *Rheumatology International*, 41(4), 751-762. doi: 10.1007/s00296-020-04774-3.

Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. (2013). Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine*, 81(2), 112-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.09.003.

Trincianti C, Van Dijkhuizen EHP, Alongi A, Mazzoni M, Swart JF, Nikishina I, Lahdenne P, Rutkowska-Sak L, Avcin T, Quartier P, Panaviene V, Uziel Y, Pruunsild C, Vargova V, Vilaiyuk S, Dolezalova P, Ringold S, Garrone M, Ruperto N, Ravelli A, Consolaro A. (2021). Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Definition and Validation of the American College of Rheumatology 2021 Juvenile Arthritis Disease Activity Score Cutoffs for Disease Activity States in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 73(11), 1966-1975. doi: 10.1002/art.41879.

Truckenbrodt H, Ha R. (1986). Methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Arthritis & Rheumatology*, 29, 801-7.

Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N. (2011). Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Researches (Hoboken)*, 63(7), 929-36. doi: 10.1002/acr.20497.

Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil-KM, Zeff AS, Szer IS, Ringold S, Brunner HI, Schanberg LE, Sundel RP, Milojevic D, Punaro MG, Chira P, Gottlieb BS, Higgins GC, Ilowite NT, Kimura Y, Hamilton S, Johnson A, Huang B, Lovell DJ. (2011). Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 64(6), 2012-21. doi: 10.1002/art.34343.

Wallace CA, Huang B, Bandeira M, Ravelli A, Giannini EH. (2005). Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 52(11), 3554-62. doi: 10.1002/art.21389

Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. (2004). Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 31(11), 2290-4.

Ware JE Jr, Harris WJ, Gandek B, Rogers BW, Reese PR. (1997). MAP-R for windows: multitrait/multiitem analysis program-revised user's guide. Version 1.0 ed. Boston: Health Assessment Lab.

Woo P, Wedderburn LR. (1998). Juvenile chronic arthritis. *Lancet*, 351, 969-73.

Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T. (2008). Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*, 371(9617), 998-1006. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60454-7.

Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baildam EM, Oldershaw RA. (2021). Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 19(1), 135. doi: 10.1186/s12969-021-00629-8.

Zervou MI, Dimopoulou DG, Eliopoulos E, Trachana M, Pratsidou-Gkertsis P, Andreou A, Sidiropoulos P, Spandidos DA, Garyfallos A, Goulielmos GN. (2017). The genetics of juvenile idiopathic arthritis: Searching for new susceptibility loci. *Molecular Medicine Reports*, 16(6), 8793-8798. doi: 10.3892/mmr.2017.7733.

## 9. A DOKTORI ÉRTEKEZÉSHEZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

### 9.1 Saját publikációk jegyzéke

Consolaro A, Giancane G, Alongi A, van Dijkhuizen EHP, Aggarwal A, Al-Mayouf SM, Bovis F, De Inocencio J, Demirkaya E, Flato B, Foell D, Garay SM, Lazăr C, Lovell DJ, Montobbio C, Miettunen P, Mihaylova D, Nielsen S, Orban I, Rumba-Rozenfelde I, Magalhães CS, Shafaie N, Susic G, Trachana M, Wulffraat N, Pistorio A, Martini A, Ruperto N, Ravelli A. (2019). Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Phenotypic variability and disparities in treatment and outcomes of childhood arthritis throughout the world: an observational cohort study. *Lancet Child & Adolescent Health*, 3(4), 255-263. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30027-6.

Orbán I. (2005). Data about Hungarian patients, suffering from childhood on from inflammatory rheumatic diseases treated with etanercept *Clinical and Experimental Rheumatology*, 23,69.

Orbán I, Balogh Zs. (2003). Etanercept terápiával szerzett saját tapasztalataink gyermekkori arthritiszekben. *Magyar Reumatológia*, 44, 7-11.

Orbán I, Constantin T, Dérfalvi B, Sevcic K, Garan D, Káposzta R, Poór G, Kiss E, Ponyi A, Consolaro A, Bovis F, Ruperto N. (2018). Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Hungarian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatology International*, 38 (Suppl 1), 243-250. doi: 10.1007/s00296-018-3955-y.

Orbán I, Ruperto N, Balogh Z. (2001). Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. The Hungarian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clinical and Experimental Rheumatology*, 19(4 Suppl 23), S81-5.

Orbán I, Sevcic K, Kiss E. (2015). A juvenilis idiopathias arthritisről és kezelésének aktualitásáról. *Gyermekgyógyászat Továbbképző Szemle*, 20, 206-209.

Orbán I, Sevcic K, Kiss E, Poór Gy. (2019). Measurement of disease activity level over time in children with Juvenile Idiopathic arthritis under biologic treatment, using the

juvenile disease activity score. Hungarian data from the Juvenile Idiopathic Arthritis Registry of The National Institute of Rheumatology and Physiotherapy. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78, 1981-1982.

Orbán I. (2007). Gyermekkori Rheumatoid arthritis. *Gyermekorvos továbbképzés*, 101-106.

Pazár B, Gergely P Jr, Nagy ZB, Gombos T, Pozsonyi E, Rajczy K, Balogh Z, Sevcic K, Orbán I, Szodoray P, Poór G. (2008). Role of HLA-DRB1 and PTPN22 genes in susceptibility to juvenile idiopathic arthritis in Hungarian patients. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 26(6), 1146-52.

Sevcic K, Orbán I, Brodszky V, Bazso A, Balogh Z, Poor G, Kiss E. (2011). Experiences with tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in patients with juvenile idiopathic arthritis: Hungarian data from the National Institute of Rheumatology and Physiotherapy Registry. *Rheumatology (Oxford)*, 50(7), 1337-40. doi: 10.1093/rheumatology/ker103.

Sevcic K, Orbán I, Pálfi P, Kiss E. (2014). A juvenilis idiopathias arthritis klasszifikációja és terápiája. *Gyermekgyógyászat*, 65, 146-150.

## **9.2 A Doktori értekezéstől független közlemények**

Bazsó A, Sevcic K, Orbán I, Poór G, Balogh Z, Kiss E. (2010). Overlapping juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus: a case report. *Rheumatology International*, 31(5), 695-8. doi: 10.1007/s00296-010-1594-z.

Bazsó A, Sevcic K, Orbán I, Poór G, Kiss E, Balogh Z. (2009). Megacolon és ízületi gyulladás [Megacolon and arthritis]. *Orvosi Hetilap*, 150(23), 1083-7. Hungarian. doi: 10.1556/OH.2009.28637.

Constantin T, Ponyi A, Kálovics T, Orbán I, Dérfalvy B, Dicső F, Sallai Á, Karádi Z, Garami M. (2007). A juvenilis idiopathias inflammatorikus myopathiában szenvedő betegek klinikai jellemzői (panaszok, tünetek, kórlefolyás) juvenilis IIM-ben szenvedő betegek magyarországi regiszterének adatai alapján. *Gyermekgyógyászat*, 58, 8-18.

Constantin T, Ponyi A, Kálovics T, Orbán I, Molnár K, Dérfalvy B, Dicső F, Sallai A, Garami M, Balogh Z, Szalai Z, Fekete G, Dankó K. (2007). Juvenilis és felnőttkori dermatomyositisben szenvedő betegek kórlefolrásának jellegzetességei, illetve a kezelés és a későbbi kórlefolrás kapcsolatának vizsgálata. *Orvosi Hetilap*, 148(42), 1989-97. Hungarian. doi: 10.1556/OH.2007.2790 7

Constantin T, Ponyi A, Orbán I, Molnár K, Dérfalvi B, Dicső F, Kálovics T, Müller J, Garami M, Sallai A, Balogh Z, Szalai Z, Fekete G, Dankó K. (2006). National registry of patients with juvenile idiopathic inflammatory myopathies in Hungary-clinical characteristics and disease course of 44 patients with juvenile dermatomyositis. *Autoimmunity*, 39(3), 223-32. doi: 10.1080/08916930600622819.

Dohán J, Constantin T, Sevcic K, Orbán I, Márton G, Mosdósi B, Bausz M, Süveges I, Nagy ZZ. (2018). Humira kezeléssel szerzett tapasztalataink gyermekkori uveitis eseteiben. *Szemészet*, 155, (Suppl 1), 67.

Gergely P Jr, Pazár B, Nagy ZB, Gombos T, Rajczy K, Balogh Z, Orbán I, Sevcic K, Poór G. (2009). Structural polymorphisms in the mannose-binding lectin gene are associated with juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 36(4), 843-7. doi: 10.3899/jrheum.080681.

Kárpáti K, Gulácsi L, Balogh Zs, Orbán I, Péntek M, Brodszky V. (2007). Etanercept-kezelés költséghatékonysági elemzése juvenilis idiopathias arthritisben. *Interdisciplinaris Magyar Egészségügy*, 6.

Malik A, Sevcic K, Orbán I, Szabó A, Poór Gy, Kiss E. (2015). A szisztémás juvenilis idiopathias arthritis és a makrofágaktivációs szindróma. *Magyar Reumatológia*, 56, 76-84.

Martini G, Foeldvari I, Russo R, Cuttica R, Eberhard A, Ravelli A, Lehman TJ, de Oliveira SK, Susic G, Lyskina G, Nemcova D, Sundel R, Falcini F, Girschick H, Lotito AP, Buoncompagni A, Sztajn bok F, Al-Mayouf SM, Orbán I, Ferri C, Athreya BH, Woo P, Zulian F. (2006). Juvenile Scleroderma Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society. Systemic sclerosis in childhood: clinical and

immunologic features of 153 patients in an international database. *Arthritis & Rheumatology*, 54(12), 3971-8. doi: 10.1002/art.22207.

Orbán I, Balogh Zs. (2000). A Wilson kór reumatológiai vonatkozásairól egy eset kapcsán. *Magyar Reumatológia*, 41, 221-226.

Orbán I, Balogh Zs. (2005). A Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular syndromáról. *Magyar Reumatológia*, 46, 31-39.

Orbán I, Balogh Zs. (2006). Familiaris autoinflammatorikus syndromák. *Magyar Immunológia*, 5(2), 12-20.

Orbán I, Balogh Zs. (2004). The first three hungarian cases of Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Arthropathy syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 22.

Rojkovich B, Poór Gy, Koó É, Mikó I, Orbán I, Balogh Zs, Gömör B, Szabó L. (2000). Polychondritis recidivans sokszínű klinikai megjelenése hat eset kapcsán. *Orvosi Hetilap*, 141(25), 1397-1401.

Sevcic K, Balogh Zs, Orbán I. (2004). Csecsemőkori sarcoidosis. *Magyar Reumatológia*, 45, 217-220.

Sevcic K, Orbán I, Constantin T, Balogh Zs. (2009). Makrofág aktivációs szindróma szisztémás juvenilis idiopathias arthritisben. *Magyar Reumatológia*, 50, 180-183.

Sevcic K, Orbán I, Pálfi P, Kiss E. (2014). A juvenilis idiopathias arthritis klasszifikációja és terápiája. *Gyermekgyógyászat*, 65, 146-150.

Sütőné Orbán Ilnka, Dolinay T. (1993). Familiaris polyglobulia. *Gyermekgyógyászat*, 44, 404-407.

Sütőné Orbán Ilnka, Dolinay T, Tóth I. (1991). K vitamin hiányállapot csecsemőkorbán. *Magyar Pédiaeter*, 25, 125-129.



Ujfalussy I, Orbán I. (2013). Hasonlóságok és különbségek felnőtt- és gyermekkori arthritis psoriaticaban. Magyar Rheumatológia, 54, 74-78.

## 10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretném megköszönni Prof. Dr. Poór Gyula programvezetőnek, OMINT-ORFI-főigazgatónak és Prof. Dr. Kiss Emese Virág témavezetőmnek, ORFI-orvosigazgatónak a biztatást és a disszertáció elkészítéséhez nyújtott segítséget. Megköszönöm a Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) vezetőinek, Prof. Dr. Alberto Martininek és Prof. Dr. Nicola Rupertónak a bizalmát, támogatását a nemzetközi kutatások terén. Köszönöm az ORFI-ban működő Farkas Károly Alapítványnak, hogy tulajdonába fogadta a regisztert, és a Pfizer Aegrotus Közhasznú Alapítványnak a regiszter létrehozásában nyújtott anyagi támogatását, az Androméda Kft. informatikai munkáját. Köszönöm az ORFI Klinikai Immunológiai, Felnőtt- és Gyermekreumatológiai Osztály és ambulancia dolgozóinak a biológiai terápiás betegek ellátásában nyújtott segítséget, különösképpen Dr. Sevcic Krisztina, Dr. Bazsó Anna PhD főorvosok szakmai tanácsait, Dr. Nagy Eszternek, Dr. Rásonyi Ritának a genetikai és immunológiai vizsgálatokat. Köszönöm Szabó Brigitta főnővérnek a validálási munkákban nyújtott lelkes hozzáállását, a biológiai terápiában részesülő gyerekek iránti elkötelezettségét, Urbán Éva főnővér gyerekek iránti empátiáját. Nagyon köszönöm és kifejezetten hálás vagyok Dr. Balogh Zsolt főorvos éveken át tartó tanításáért, támogatásáért, Prof. Dr. Bálint Géza, Prof. Dr. Gömör Béla figyelméért. Külön köszönöm Prof. Dr. Susánszky Éva baráti biztatását, értékes javaslatait. Köszönöm Balázs Tamásnak, Oszlanczi Orsolyának a statisztikai feldolgozást, Várszegi Csillának és Petri Péternek a dolgozat és diák szerkesztését. Köszönöm a betegek és szüleik bizalmát. Hálásan köszönöm családom szeretetét és férjem, Dr. Sütő István Csaba türelmes, biztató támogatását.