

Biológiai terápiával kezelt Juvenilis Idiopathias
Arthritisztes betegek vizsgálata az
Országos Mozgásszervi Intézetben

Doktori értekezés

Dr. Orbán Ilonka

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Kiss Emese Virág, D.Sc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Kriván Gergely, Ph.D., osztályvezető főorvos
Dr. Sümege Viktória, Ph.D., egyetemi adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Szabó Attila, D.Sc., egyetemi tanár
Tagok: Dr. Géher Pál, Ph.D., egyetemi tanár
Dr. Tarr Tünde, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Szentesi Margit, Ph.D., főorvos

Budapest
2023

1. BEVEZETÉS

1.1 Juvenilis Idiopathias arthritis elnevezése

A Juvenilis Idiopathias Arthritis (JIA), a leggyakoribb gyermekkori chronicus ízületi gyulladáson megbetegedés, mely kezelés nélkül rokkantsághoz vezet. Egy ismeretlen eredetű heterogén betegségcsoport, a 16-ik születésnap előtt kezdődik, az arthritis legalább hat hétig fennáll és hátterében más betegséget igazolni nem lehet. 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 Edmonton-i kritériumok érvényesek a diagnózis felállítására. Pontos meghatározott definíciók és kizárási kritériumok együttes figyelembevételével hét alcsoport különíthető el: szisztémás, oligoarticularis perzisztáló és extendáló, reumafaktor negatív és pozitív polyarticularis forma, arthritis psoriatica, enthesitis asszociált és nem differenciált forma.

1.2 Epidemiológia

A JIA ritka megbetegedés, általában nemzetközi adatok alapján 10.000 gyermekre 1-2 beteggel lehet számolni. Magyarországon kb. 2000 gyermeket érint a betegség, incidenciája 0,01%.

1.3 Etiopathogenesis

Komplex autoimmun megbetegedés, a kóros immunválasz kialakításában genetikai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak. JIA-s betegek teljes genomszűrése alkalmával igazolták, hogy a JIA-ban a DRB1 régió mutat legszorosabb asszociációt a betegséggel. A gének közül egyesek kor specifikusan hat éves korban kapcsolódnak be a JIA pathogenesisébe, mint például a HLA B27 és a DRB1*04 gén. Szinte minden altípusban fokozottan termelődik a TNF alpha citokin. A nem szisztémás formákra a regulatorikus T sejtek, CD4+ T helper (Th) működés zavara, B sejt maturáció jellemző. Az enthesitis asszociált arthritis esetén a TNF alpha mellett az IL (Interleukin) 17- n keresztül az IL 23 okoz gyulladást. A szisztémás formában a veleszületett immunitás folyamatos aktivációja zajlik, az IL 1, IL 6, IL 18 okozza az arthritist és a szisztémás tüneteket.

1.4 Klinikai tünetek, diagnózis, differenciáldiagnózis

A klinikai kép a gyermek korától, a betegség alcsoportjától függően másképpen jelentkezhet. A JIA az arthritisen kívül extraarticularis tünetekkel is járhat, melyek közül legfontosabbak: uveitis, pericarditis, láz, bőrjelenség. Sajátos JIA-ra specifikus laboratóriumi, genetikai vagy egyéb vizsgálat hiányában a JIA-t el kell különíteni minden más betegségtől, mely arthritisszel és ennek következményeivel jár.

1.5 Kezelés

A JIA-s betegek kezelésére nincs egy egységes irányelv, és elmondható, hogy a gyógyszeres terápia mellett team munkát igényel. Gyógyszeres kezelést illetően a nem-steroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID), intra-articularis, és/vagy szisztémás steroid kezelések mellett világszerte elfogadott a methotrexate (MTX) mint konvencionális betegségmódosító terápia. Azon betegek részére, akik nem reagálnak MTX kezelésre, illetve MTX mellett mellékhatások lépnek fel, a közepes és magas aktivitású polyarticularis kórlefolyású JIA-s betegek részére a biológiai terápiák jelentenek további kezelési lehetőséget. A kezelés hatékonysága különböző összetett indexek alapján objektíven megítélhető. A legelterjedtebb mérési eszközök a következők:

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

A JIA minden altípusára érvényes és az alábbiakból tevődik össze:

1. Orvos összesített értékelése a betegség aktivitásáról egy 100mm-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 önmagát;
3. Aktív ízületek száma, mely a duzzadt ízületet jelenti, illetve duzzanat hiányában a nyomásérzékeny ízületet, 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

1.5.2 Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR) / Juvenilis Arthritis Többszemponú Kérdőív (JATAK)

A CHAQ-nál átfogóbb képet ad a JIA-s beteg állapotáról a JAMAR. A JATAK 16 fejezetben tesz fel kérdéseket a 7-18 év közötti gyermek, 2-18 év közötti gyermek és szülei részére, de JIA-s felnőtteknél is validált.

1. A négy héttel korábbi funkcionális képességekre 16 kérdéssel kérdezz 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 fájdalom skála 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 betegség aktivitás VAS skálán;

7. Vizit napján hogyan értékeli a betegséget: tünetmentes, folyamatosan jelentkeznek 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 kérdezz, majd, ha igen a válasz további válaszok lehetségesek a gyógyszer milyenségére, gyógyszer mellékhatására, a rendszerességre vonatkozóan;
10. A betegség okozta problémákra vonatkozik az iskolában, az egyetemen, munkahelyen;
11. Egy hónappal korábbi életminőség értékelés a fizikai és pszichoszociális hogylétről 5-5 kérdésben négy lehetséges válasszal (ahol a soha=0; néha=1; gyakran=2; minden nap=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;
12. A beteg közérzete egy VAS skálán, a vizsgálat pillanatában;
13. A beteg megelégedettségét jelzi igennel vagy nemmel, ha a következő hónapokban a vizsgálat napján észlelteknek megfelelő állapot megmaradna;

1.5.3 Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)/ Juvenilis arthritis aktivitási pontszám

A JADAS a betegség aktivitás megítélésére alkalmas egy adott időpontban. Az aktivitás mértéke abszolút számban fejezhető ki. 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 érzi magát;
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 protein szint, mindegyik élettani határon belüli értéke 0-10 közötti érték lehet;

A vizsgált ízületi szám szerint többféle JADAS index létezik. Gyermeekreumatológusok körében legelterjedtebb JADAS10 (0-10 ízület) ez utóbbi maximális értéke aszerint változik, hogy a vörösvérsejt süllyedést vagy C-reaktív protein szint értéket tartalmazza-e a vizsgálat, ha nem Clinical (c) cJADAS10 értékről van szó, maximális pontszáma 0-30 között van, ha igen a JADAS10-ről van szó 0-40 közötti maximális értékkel.

1.5.4 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, szerositis, splenomegalia, nyirokcsomó megnagyobbodás);
3. Nincs aktív uveitis Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working group alapján;

4. Az akut fázis proteinek 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;

A fenti indexek bármelyike használható a célérték megítélésére, a terápia hatásossága hitelesen mérhető.

1.6 Prognózis

A JIA nem gyógyítható, de a patomechanizmus jobb megismerésével, a biotechnológiai módszerek, genetikai ismeretek fejlődésével, a biológiai terápiák 2000 évi megjelenésével és számának növekedésével az utóbbi időben sokat javult.

Munkám során az alábbi konkrét célokra kerestem a választ.

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, 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 mérőeszköz hazai verziójának alkalmazásával.
4. A hatékonyság hosszú távú megítélése methotrexate és/vagy első biológiai terápia mellett, 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 Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézetben (ORFI) jogutódja az Országos Mozgásszervi Intézet (OMINT), a Klinikai Immunológiai Felnőtt- és Gyermekeumatológiai osztályán és ambulanciáján 2002-től JIA polyarticularis kórlefolyású, legalább öt aktív ízület és további három mozgáskorlátozott ízület érintettségével járó JIA betegek kezelésére a methotrexate bázisterápia elégtelensége, illetve mellékhatása esetén biológiai terápiákat alkalmazunk. Ebben a megfigyeléses beavatkozással nem járó, prospektív vizsgálatban, olyan polyarticularis kórlefolyású első biológiai terápiában részesülő JIA-s betegek elemzését végeztem, akik a szokásos napi gyakorlatban JIA betegségük miatt, a magyar gyógyszerfelírási szabályok figyelembevételével, 2002.01.01-2020.01.01 közötti időszakban az ORFI-ban biológiai terápiában részesültek (methotrexate terápiával és/vagy anélkül). Adataikat kezdettől (2003) az Intézet JIA biológiai terápiás regiszterébe rögzítettük, szülői, illetve beteg beleegyezés után.

A vizsgált változók két csoportba bonthatók: Betegkövetés kezdetekor ismert változók (alapinformációk), valamint követési időszak változói.

Alapinformációként rendelkezésre állt a betegek neme, születési dátuma, a betegség kezdetének és a diagnózis dátumának időpontja, a betegség alcsoportja és hogy társult-e hozzá szembetegség. A betegség életkori kezdetét kategorizáltuk 6 év alatti és feletti csoportokba. A regiszterben rögzítettük az ACR Pedi mérési összetevőit, az ANA (antinuklearis antitest) és rheumatoid faktor (RF), HLA DRB1 és HLA B27 értékeket, a megelőző terápiát, amelybe jelenleg csak a methotrexate tartozott, a biológiai terápia fajtáját, a gyógyszerek elkezdésének és leállításának idejét, okát. Vizsgáltuk a methotrexate és biológiai terápia mellett kialakuló mellékhatásokat.

Követési időszak változók: Ismert volt az elindított biológiai kezelés fajtája etanercept, adalimumab és tocilizumab, a biológiai terápia hossza. A betegek nagyrésze etanercept terápiával kezdett, mert 2009-ig csak ez a biológiai terápia állt rendelkezésre. 2009-től növekedett az adalimumab terápiával kezelt betegek száma. A betegek tocilizumab terápiával történő kezelése 2018-ban kezdődött meg, a tocilizumab és a későbbiekben megjelenő más biológiai terápiákat nem vizsgáltuk. Elemzés során csak az első biológiai terápia megszakításáig követtük a betegeket. 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. A 2003-as naptári év, a biológiai terápia megjelenésének ideje. Ez előtt és után diagnosztizált betegek javulását külön elemeztük. A klinikai remisszió megítélésére az ACR 2011 kritériumait, a betegség aktivitás 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. A regiszter gyermekkortól hosszan követi végig a betegutakat, és ezáltal vizsgálható volt a felnőtt betegek súlyossági állapota 18. életévük betöltésekor, ACR Pedi, cJADAS, CHAQ érték alapján.

A statisztikai feldolgozás Fisher-féle egzakt és ANOVA teszttel történt. A biológiai terápiahossz elemzése, valamint a biológiai terápia kezdettől a különböző javulásokig (ACR Pedi javulási kritérium, cJADAS 10) eltelt időt Kaplan-Meier túlélés függvényvel vizsgáltuk. A javulás esetén az eltelt időkre az alapváltozók hatását Cox-féle arányos kockázat modell

segítségével is megvizsgáltuk. Eredményünket abban az esetben tekintettük szignifikánsnak, amennyiben a teszthez tartozó p-érték kisebb értéket vett fel, mint 0,05.

4. EREDMÉNYEK

4.1 Való életből nyert első biológiai terápiával kezelt JIA-s betegek regiszterben szereplő adatainak feldolgozása

1. Adataink alapján az első biológiai terápiában részesülő betegek több mint fele a betegség polyarticularis RF negatív formájával rendelkezett. 10.8%-a szenvedett gyulladós szembetegségben, 20% arányban az extendált oligoarticularis formában. A szembetegséggel társuló JIA-s betegek szignifikánsan magasabb arányban (19,5%) kaptak első biológiai terápiaként adalimumbot. A betegek 90,4 %-a megelőző methotrexate kezelésben részesült.
2. Megállapítottam, hogy a biológiai terápia kezdetét követő 5. év végén betegek több mint 25%-a perzisztens az első terápiájához. Biológiai terápiaváltást illetően, 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 váltók 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 HLA DRB1*03 gén (25%), ANA pozitív betegek aránya (79%) szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő. Remissziót elérők között nem volt HLA DRB1*03 génnel rendelkező beteg.
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.

4.2 Összefüggés vizsgálat a betegek neme, kora, betegség alcsoportjai, genetikai, immunológiai eltérései és a betegség kiindulási aktivitása között

5. Kimutattam, hogy az ANA pozitív betegeknél, a nők aránya (74%), az oligoarticularis extendált forma, a szemgyulladásban szenvedő betegek aránya, a HLA DRB1*08 alléllal rendelkező betegek aránya és a kiindulási JADAS10 érték szignifikánsan magasabb, a betegek átlag életkora a betegség kezdetekor és a diagnóziskor is szignifikánsan alacsonyabb.
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 mint a férfiaknál.
7. A HLA DRB1*03 gén leggyakrabban az oligoarticularis extendált forma esetében, a HLA DRB1*04 gén a polyarticularis RF pozitív betegkörben volt a leggyakoribb.
8. Megerősítettem a HLA DRB1*04, HLA DRB1*07 allél gyakoriságát a betegség kezdetekor, a 6 évnél idősebbek körében. A férfiak szignifikánsan nagyobb arányban HLA B27 pozitívak, mint a nők. A betegek átlagéletkora a betegség kezdetekor és a diagnóziskor is szignifikánsan magasabb HLA B27 pozitívitás esetén. A HLA B27 pozitív betegek jelentős része, több mint 47%-a volt enthesitisszel társuló arthritis csoportba tartozó beteg.

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 mérőeszköz 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 hosszú távon Magyarországon az ACR Pedi 30%, 50%, 70%, 90%, 100 %-os javulást befolyásoló tényezőket. Megállapítottam hogy szignifikánsan gyorsabban érték el a különböző javulási szinteket, azok a betegek kiknél a betegség hat év alatt kezdődött, oligoarticularis extendált formába tartoztak, 2003 után diagnosztizáltak a betegségüket, megelőző methotrexate kezelésben részesültek, az ANA pozitív, 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 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.

4.4. 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 aktivitás alakulását. Megállapítottam, hogy magas aktivitásból indulva a biológiai terápiát követő 84. napon 50% az esélye annak, hogy a beteg elérje a közepes betegségaktivitási szintet, a 175. napon az alacsony aktivitási szintet és az 504. napon lesz 50% annak a valószínűsége, hogy a beteg elérje az inaktív állapotot. Az eredmények alapján szignifikánsan hamarabb érték el az alacsony betegségaktivitási szintet és közel szignifikánsan az inaktív betegség állapotot, akiknél a betegség 6 év alatt kezdődött, és akiket 2003 után diagnosztizáltak. Szembetegségben szenvedők szignifikánsan később érték el a közepes betegségaktivitási szintet. Cox-féle arányos kockázat modell alapján az inaktív állapotig eltelt időre szignifikáns hatása csak a diagnóziskori naptári évnak volt. A 2003 után diagnosztizáltak hamarabb érték el a cJADAS10 inaktív állapotot, mint a 2003 előtt diagnosztizáltak.

4.5 Felnőttkort elérő methotrexate és/vagy első biológiai terápiában részesülő JIA-s betegek értékelése ACR Pedi, CHAQ, cJADAS10 értékek alapján

13. Elsőként vizsgáltam Magyarországon a 18. életévüket betöltött JIA betegeknél, az ACR Pedi szerinti javulást. Megállapítottam, hogy 77%-ban történt javulás, 23%-ban nem történt javulás, a betegek 15,4%-a elérte 100%-os javulást. A betegek több mint fele, 54%-a, 50-70%-os javulást ért el. 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. CHAQ érték vizsgálata alapján a 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.

5. KÖVETKEZTETÉSEK

Jelen doktori munka során a napi gyakorlatban a terápiás hatás le mérésére és a betegség aktivitásának megítélésére használható honosított mérőeszközök felhasználásával, Magyarországon elsőként elemeztem hosszú távon, regiszter adatok alapján a biológiai terápiában részesülő JIA-s betegek való életből származó sokféle adatait. Az ACR Pedi százalékos javulás megítélésében az összetevők között szerepel a Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)/ Gyermekkori egészséget értékelő kérdőív. A kérdőív és generikus változata a Child Health Questionnaire (CHQ-PF50) /Gyermek Egészségügyi kérdőív magyar validálásában meghatározó szerepem volt. JIA ACR Pedi 30 kritérium rendszerét fogadja el a Food and Drug Administration (FDA) és az European Medicines of Agency (EMA) a III. fázisú gyógyszervizsgálatokban, a gyógyszerek törzskönyvezésekor, és a magyar finanszírozási eljárásrendben is benne van.

Az ACR 2021-es JADAS10 és cJADAS vágáspontok kialakítása az Epidemiology Treatment and Outcome of Childhood Arthritis (EPOCA), a Pharmachild és másik két gyógyszervizsgálatból származó nemzetközi betegadatok felhasználásával a valós klinikai életből történt. Az EPOCA vizsgálat első része a JAMAR kérdőív több nyelvű validálási folyamatát tartalmazta. A JAMAR kérdőív magyar nyelvre történő hitelesítésében meghatározó szerepem volt.

Munkám során megerősítettem, hogy a biológiai terápia hosszú távon hatásos és biztonságos. Hatékonysága, függ a JIA-ra jellegzetes fenotípusbeli különbségektől, a betegség kezdeti időpontjától, a diagnózis időpontjától, a megelőző methotrexate kezeléstől, a biológiai terápia elkezdési időpontjától, nem utolsó sorban a betegség genetikai, valamint immunológiai hátterétől.

Új eredmények:

1. Kimutattam, hogy az első biológiai terápiát a női betegek legnagyobb arányban (86%) mellékhatás miatt szakították meg. A hatástalanság miatt megszakított csoportban, az ANA pozitív betegek aránya és HLA DRB1*03 génnel rendelkezők (25%) aránya szignifikánsnak bizonyult. Remissziót elérők között nem volt olyan beteg, aki rendelkezett volna HLA DRB1*03 génnel. Egy terápiaváltó beteg sem rendelkezik HLA DRB1*14 genetikával. A terápiát váltók biológiai terápia indulásakor mért JADAS10 és cJADAS10 értékei átlagosan magasabbak, mint a nem váltók mérései.
2. Adataink alapján a biológiai terápiában részesülő betegek leggyakrabban előforduló HLA DRB1*11-es allél a nők között kétszer olyan gyakori gén, mint a férfiaknál.
3. Elsőként mutattam ki Magyarországon, hogy a 3. hónap és az első év ACR Pedi javulási arányai között jelentős növekedés tapasztalható, de 1 évet követően már nem tapasztalható jelentős változás az egyes arányokban.
3. Kimutattam, hogy a biológiai terápia kezdetétől számolva az 50%-os javulást szignifikánsan gyorsabban érik el: az extendált oligoarthritisben szenvedő betegek, a 2003 után diagnosztizált betegek, magas kezdeti cJADAS 10 score értékkel rendelkező betegek. Szignifikánsan hamarabb érik el az inaktív állapotot: a 2003 után diagnosztizált betegek és akiknél fiatalabb korban diagnosztizálták a betegséget.
4. Kimutattam, hogy a felnőttkort elérő betegek körében 77%-ban történt különböző szintű javulás, de 23%-ban nem történt javulás. A betegek háromnegyede továbbra is bizonyos fokú aktivitást mutat és mindegyik különböző fokú rokkantsági fokozattal rendelkezik. A magas cJADAS10 méréssel rendelkező 18 évesek átlagosan közel szignifikánsan idősebbek voltak a terápia megkezdésekor, míg az inaktív és alacsony méréssel rendelkezők fiatalabbak. Egy súlyos rokkantsági állapotban lévő beteg sem rendelkezik a HLA DRB1*11 génnel.

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

6.1 A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

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; 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 Adolesc Health*. 2019 Apr;3(4):255-263. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30027-6. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30819662.

Orbán I, Balogh Zs. Etanercept terápiával szerzett saját tapasztalataink gyermekkori arthritisekben *Magyar Reumatol*. 2003; 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; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The Hungarian version of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR). *Rheumatol Int*. 2018 Apr;38(Suppl1):243-250. doi: 10.1007/s00296-018-3955-y. Epub 2018 Apr 7. PMID: 29637341; PMCID: PMC5893673.

Orban I, Ruperto N, Balogh Z; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. The Hungarian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol*. 2001 Jul-Aug;19(4 Suppl 23):S81-5. PMID: 11510337.

Sevcic K, Orban I, Brodszky V, Bazso A, Balogh Z, Poor G, Kiss E. Experiences with tumour necrosis factor- α inhibitors in patients with juvenile idiopathic arthritis: Hungarian data from the National Institute of Rheumatology and Physiotherapy Registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jul;50(7):1337-40. doi: 10.1093/rheumatology/ker103. Epub 2011 Mar 3. PMID: 21372001.

6.2 A disszertációtól független közlemények

Orbán I, Balogh Zs. A Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular syndromáról *Magyar Reumatol*. 2005; 46: 31-39.

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