

MTA doktori értekezés tézisei

**Kórlefolyást és prognózist meghatározó tényezők
vizsgálata szisztémás lupus erythematosusban**

Dr. Tarr Tünde



Debreceni Egyetem
Általános Orvostudományi Kar

Debrecen, 2025

1. Bevezetés

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) számos szervet érintő szisztémás autoimmun betegség. A betegségre jellemző a saját elleni tolerancia elvesztése, autoantitestek jelentkezése. Az egyik legfőbb patogenetikai lépés az immunkomplex képződés és lerakódás a különböző szövetekben, szervekben. Leggyakrabban az ízületek, a bőr, savós hárttyák, vese, idegrendszer érintett. A lupuszt nagyon hosszú ideig rossz prognózisú kórképként tartotta számon a szakmai közvélemény, ugyanakkor mára a túlélési adatok jelentősen javultak. Mindez köszönhető a betegség korábbi felismerésének, differenciáltabb immunszuppresszív terápiának, megfelelő gondozásnak. A túlélési adatok javulásával párhuzamosan egyre fontosabbá váltak azon tényezők, amelyek még mindig negatív hatással lehetnek a betegség lefolyására, a betegek életkilátására. A nemzetközi irodalomban a betegség aktivitásán túl számos, a krónikus szervi károsodások kialakulását befolyásoló faktor került leírásra, emiatt vizsgáltuk meg gondozott betegeink körében a krónikus szervi károsodásokat befolyásoló tényezőket.

Az SLE alapvetően fiatal fertilis korú nők betegsége, de az esetek 10-20 %-ban gyermekkorban is kezdődhet. Általában a 16-18 éves kor előtt induló formát tekintjük gyermekkori lupusnak. A gyermekkorban induló forma több klinikai és laboratóriumi aspektusban is különbözhet a felnőttkori formától. A gyermekeknél gyakoribb lehet az akut súlyos betegségkezdés, irodalmi adatok szerint gyakoribb a vese, idegrendszer és hematológiai szövődményekkel induló forma. Hematológiai komplikációk szintén gyakoribbak lehetnek, a gyerekkori formában. Az ITP jelentkezése akár évekkal megelőzheti az SLE jelentkezését. Mivel magyar adatok a gyermek és felnőttkori formáról nem álltak rendelkezésre munkám során ezt is vizsgáltuk.

Az SLE-s betegek körében kb. 35 % a lupusz nefritisz (LN) előfordulási gyakorisága, amely a betegség prognózisát jelentősen befolyásolhatja. A vese érintett SLE-s betegeknél irodalmi adatok szerint gyakoribb a vég-stádiumú vesebetegség kialakulása és 5-8x a mortalitás az átlag populációhoz viszonyítva. Mivel lupusz nefritiszben tartós és folyamatos elváltozások érintik a vesét mind strukturálisan, mind funkcionálisan, minden LN-es betegnek krónikus vesebetegsége (CKD) van. A CKD progresszióját befolyásoló tényezőkről megoszlanak az irodalmi adatok, illetve a LN klinikai lefolyása sem egységes, emiatt ezek vizsgálatára is sor került.

Az SLE gyakran társul más autoimmun kórképekkel, leggyakrabban antifoszfolipid szindrómával. Mindkét betegség spektrumnak számos átfedő klinikai manifesztációja van, úgymint a hemolitikus anémia, trombocitopénia, leuko-limfopénia, neurológiai tünetek, vesekárosodás, kardiális eltérések vagy a livedo reticularis. A munkacsoportunk korábban már vizsgálta az SLE és APS közötti kapcsolatot, melyet jelen munkában tovább folytattunk. Feltérképeztük a kórlefolyás változását az APS-sel szövődött SLE-s betegeknél, valamint az antifoszfolipid antitestek nem trombotikus kardiális manifesztációkra gyakorolt hatását vizsgáltuk.

2. Célkitűzések

Az SLE heterogén betegség, számos tényező meghatározhatja a betegség prognózisát. A gyermekkori kezdet, férfi nem, krónikus szervi károsodások, lupusz nefritisz, neuropszichiátriai tünetek jelenléte, antifoszfolipid szindróma társulása ronthatják a betegség lefolyását. Ezek közül a munkacsoportommal a következő négy prognosztikai tényezővel foglalkoztunk:

1. Felnőtt- és gyermekkori SLE összehasonlítása

Célunk volt, hogy

1. országos gyermek SLE regiszterben szereplő gyerekkori SLE-sek adatait összehasonlítsuk a Debreceni Egyetem (DE) Általános Orvostudományi Kar (ÁOK) Klinikai Immunológiai Tanszéken gondozott felnőttkori SLE-s formával,
2. összehasonlítsuk a betegségkezdetet, a kórlefordulást, a klinikai és szerológiai eltéréseket, aktivitását és krónikus szervi károsodásokat,
3. felmérjük az alkalmazott immunszuppresszáns/moduláns kezeléseket,
4. vizsgáljuk a túlélési adatokat.

2. Krónikus szervi károsodások vizsgálata

Célunk volt, hogy

1. a gondozott SLE-s betegekben felmérjük a krónikus szervi károsodásokat, az azokra ható faktorokat,
2. összefüggést keressünk a krónikus szervi károsodások és az alkalmazott immunszuppresszív terápia között,
3. vizsgáljuk a krónikus szervi károsodások és a túlélés kapcsolatát.

3. Lupusz nefritisz vizsgálata

Célunk volt, hogy

1. vizsgáljuk az LN előfordulási gyakoriságát,
2. összehasonlítsuk az LN-es és nem LN-es betegek klinikai sajátosságait, terápiáját, túlélését, halál okait, és prognosztikai tényezőket keressünk,
3. összesen 30 évet vizsgálva két 15 éves periódust hasonlítsunk össze, hogyan változott a lupusz nefritisz klinikai képe és kezelési módja centrumunkban,
4. vizsgáljuk, hogy a különböző szövettani típusok esetén van-e különbség a lupusz nefritisz lefolyásában,
5. keressük azokat a prognosztikai faktorokat, amelyek befolyásolhatják a krónikus vesebetegség progresszióját és a végstádiumú vesebetegség kialakulását,
6. vizsgáljuk a komplett-, parciális remisszióban lévő betegek és a terápiára nem reagáló betegek közötti klinikai lefordulást, laboratóriumi paramétereket.

4. SLE-hez társuló antifoszfolipid szindróma hatása a betegség lefordulására és kardiális érintettségre

Célunk volt, hogy

1. felmérjük az 1989-2019 között SLE-vel diagnosztizált betegekben az antifoszfolipid antitestek és APS előfordulási gyakoriságát, az alkalmazott antikoaguláns és trombotika aggregációgátló kezelést,
2. felmérjük, hogy a 2004-2019 között diagnosztizált betegekben változott-e az SLE kórlefordulása a 2004 előtt diagnosztizált betegekhez képest, az antifoszfolipid antitestek jelenléte vagy az antifoszfolipid szindróma társulása esetén,
3. a két vizsgálati periódusban felmérjük az SLE szervi manifesztációit, trombotikus és nem trombotikus klinikai tüneteket, krónikus szervi károsodásokat, antitestek előfordulását, gyógyszeres terápiait, betegséglefordulást,
4. felmérjük az SLE és APS trombotikus és nem trombotikus kardiális eseményeit,
5. összefüggést keressünk az antifoszfolipid antitestek jelenléte és a kardiális eltérések között,

6. összehasonlítsuk a kardiális manifesztációkkal rendelkező és nem rendelkező betegek klinikai és laboratóriumi sajátosságait,
7. vizsgáljuk az aGAPSS pontszám és a kardiális manifesztációk közötti összefüggést mivel az aGAPSS pontszám az APS asszociált nem trombotikus klinikai tünetek kialakulására való prediktív értéke kevésbé ismert.

3. Betegek

Munkánk során valamennyi felnőtt SLE-s a DE ÁOK Belgyógyászati Intézet Klinikai Immunológiai Tanszéken gondozott beteg volt. Az egyes vizsgálatokban résztvevők száma aktuálisan az adatbázis szerint változott.

3.1. Felnőtt- és gyermekkori SLE összehasonlítása

A vizsgálatba 342 felnőtt korban induló SLE-s beteg adatait tekintettük át a betegek ambuláns megjelenései, osztályos kórlapok és számítógépes adatbázis segítségével. A felmérésből kizártuk az időskori és gyermekkori formát (a betegek diagnóziskori életkora 16-50 év közé esett). A gyermekek adatait 10 magyar centrumból gyűjtöttük össze egységes kérdőívek segítségével, amelyek tartalmazták a betegek demográfiai adatait, a klinikai manifesztációikat, az autoantitest profilokat, a kórlefolyás során alkalmazott immunszuppresszív kezelést, a betegség aktivitását és a krónikus szervi károsodásokat. Gyermekkori formának a 16 év alatt induló lupuszt tekintettük. A 10 centrum között szerepeltek gyermek immunológiai, reumatológiai és nefrológiai osztályok is. A betegség felismerése 2000-2010 között történt. Az összehasonlítás során a gyermekeket tovább osztottuk 10 év alatti prepubertás, 10 éves kor feletti pubertás korosztályokra.

3.2. Krónikus szervi károsodások felmérése

A vizsgálatba 357 SLE-s beteg adatait tekintettük át ambuláns megjelenések, osztályos kórrajzok, és a számítógépes adatbázisunk segítségével retrospektív módon. A betegek demográfiai és klinikai adatait gyűjtöttük össze: nem, életkor, diagnóziskori életkor, betegség tartam, az SLE klinikai manifesztációi, laboratóriumi paraméterek, immunszerológiai eltérések, a kórlefolyás során alkalmazott terápia. Az adatokat Microsoft Excel táblázatba rendeztük.

3.3. Lupusz nefritisz vizsgálata

A munkánk ezen része két részvizsgálatból állt. Az elsőben 384 SLE-s beteg adatait gyűjtöttük össze retrospektív módon számítógépes adatbázisunk, az e-MedSolution és UDMed rendszer segítségével. Összevetettük a lupusz nefritiszes és nem lupusz nefritiszes betegek klinikai jellemzőit és túlélését. A második részben a 127 igazolt lupusz nefritiszes beteg adataival dolgoztunk tovább. A vizsgálati periódus 1990-2022 közötti időszak volt, a betegek adatait (életkor, nem, laboratóriumi eredmények, lupusz nefritisz szövettani típus, CKD, ESRD, komplett-parciális remisszió, non responder státusz) táblázatban rendszereztük.

3.4. SLE-hez társuló antifoszfolipid szindróma hatása a betegség lefolyására és a kardiális érintettségre

Ez a munkánk is két részből állt. Az első felében 554 SLE-s beteget vontunk be, adataikat retrospektíven elemeztük. Az első beteg SLE diagnózisának felállítása az 1989-es év, míg az

utolsó bevont betegé a 2018-as év volt. A vizsgálatba bevont 554 SLE-s betegünket három csoportba soroltuk az antifoszfolipid antitestek jelenléte és a trombotikus események alapján: a definitív APS-es betegek, az APA pozitív (APA+) betegek trombotikus klinikai manifesztációk nélkül, és az APA negatív (APA-) betegek, akiknek nem volt kimutatható antifoszfolipid antitestje. Vizsgálatunk során a következő demográfiai és klinikai adatokat elemeztük: nem, kor, diagnóziskori életkor, a betegség időtartam, az SLE klinikai tünetei, szervi manifesztációi, laboratóriumi eredmények, immunszerológiai eltérések, krónikus szervi károsodások és az alkalmazott kezelések a betegséglefolyás alatt. A betegek adatait az e-MedSolution rendszerből nyertük, kórlapok, ambuláns lapok és zárójelentések feldolgozása során, majd az összegyűjtött adatokat Microsoft Excel táblázatba rendeztük. Összehasonlítottuk a 2004 előtt (1989-2003) és 2004 után (2004-2019) diagnosztizált betegek klinikai tüneteit, kezelési módjait továbbá felmértük, hogy milyen új trombotikus események jelentek meg. Az első vizsgált periódust 2003 decemberében lezártuk, hogy a két időszak jobban összehasonlítható legyen, vagyis a korábban diagnosztizált betegek szövödményeit csak 2003. decemberig rögzítettük. Az adatgyűjtés időpontja 2020 január volt.

Munkánk második felében 369 SLE-s betegünk adatait gyűjtöttük össze retrospektív módon számítógépes adatbázisunk, az e-MedSolution és UDMed rendszer segítségével. A vizsgálatba bevont 369 lupuszos beteget 2 csoportra osztottuk az antifoszfolipid antitestek jelenléte, illetve hiánya alapján. Az APA- csoportba azok a betegek kerültek, akiknek nem volt kimutatható antifoszfolipid antitestje. Az APA+ csoportba azon betegeket soroltuk, akiknek antifoszfolipid antitest pozitivitása volt trombotikus tünet nélkül vagy definitív APS-e. Minden betegnél legalább egy alkalommal echokardiográfiás vizsgálat történt. A két csoportba tartozó betegek adatait (életkor, nem, laboreredmények, SLE és APS szervi manifesztációi, trombotikus és nem trombotikus kardiális események, hipertónia, hiperlipidémia) táblázatban rendszereztük.

4. Módszerek

4.1. Az SLE és az APS diagnosztikája

Az SLE diagnózisát az aktuálisan érvényben lévő 1997-es ACR, a 2012-es SLICC vagy a 2019-es ACR/EULAR klasszifikációs kritériumok alapján állítottuk fel. Ugyanakkor a vizsgálatunkban bevont minden beteg teljesítette az SLE 2019-es ACR/EULAR klasszifikációs kritériumait is. Az APS diagnózisát a 2006-os sydney-i kritériumok alapján állítottuk fel, valamint minden beteg megfelelt a 2023-ban revideált APS ACR/EULAR klasszifikációs kritériumoknak is.

4.2. Lupusz nefritis szövettani értékelése

A gyermekek vesebiopsziás mintavétele gyermek nefrológiai osztályokon történt, a 10 centrum gyakorlatának megfelelően, minden szövettani klasszifikáció a World Health Organization (WHO) definíciója alapján. A felnőtt betegek vese szövettani mintavétele a DE ÁOK Belgyógyászati Intézet, Nefrológiai Tanszékén történtek, a vesebiopsziás minták értékelését a DE ÁOK Patológiai Intézetben végezték nagy tapasztalattal rendelkező nefrológus, illetve nefropatológus kollégák. A szövettani leírásra az aktuális klasszifikációt WHO, ISN/RPS2003, ISN/RPS2018-at használtuk. Az aktivitási és krónicitási index számítására a 2005 után igazolt lupusz nefritiszes betegeknél volt lehetőségünk, összesen 83 betegnél.

4.3. Komplet, parciális renális válasz, krónikus vesebetegség definíciója

A lupusz nefritisz komplet, parciális renális válaszát és a krónikus vesebetegség stádiumait a KDIGO irányelveinek megfelelően definiáltuk. Komplet renális válaszként értékeltük, ha napi 0,5 g alá csökkent a proteinuria és az eGFR stabilizálódott, vagy 10-15%-ot növekedett a kiindulási értékhez képest 6-12 hónappal az indukciós terápiát követően. Parciális renális válasz esetén a napi proteinuria felére csökkent a kiindulási értékhez képest vagy 3 g alatt volt és az eGFR stabilizálódott vagy 10-15%-ot javult a kiindulási értékhez képest 6-12 hónappal a terápia elkezdését követően. Non-responder státusz esetén a terápia elkezdését követő 6-12 hónapban sem sikerül parciális vagy komplet renális választ elérni.

A krónikus vesebetegség stádiumait alapul véve a CKD 1-es és 2-es stádiumú betegek egy csoportba kerültek, klinikai jellemzőiket a CKD 3-5-ös stádiumú betegekével vetettük össze. A CKD 3-as stádiumot úgy definiáltuk, hogy az eGFR nagyobb, mint 30, de kisebb, mint 60 mL/min/1,73 m² legalább 3 egymást követő hónapban és a későbbiekben sem javult. A CKD 4 stádium esetén az eGFR nagyobb, mint 15, de kisebb, mint 30 mL/min/1,73m² legalább 3 egymást követő hónapban. A CKD 5 csoportba azok a betegek kerültek, akinek az eGRF értéke 15 mL/min/1,73 m² alatti volt és rendszeres dialízis kezelésre vagy vesetranszplantációra szorultak (ESRD). Retrospektív vizsgálat révén az albuminuria mértéke nem volt rögzíthető, így a CKD stádiumok beosztásánál csak az eGFR-t vettük figyelembe.

4.4. A krónikus szervi károsodások, aktivitás meghatározása

A krónikus szervi károsodások értékeléséhez a SLICC/ACR károsodási indexet (SDI) használtuk. A kialakult károsodások az SLE diagnózisát követően fél év múlva számítanak először, majd ezek újraértékelése történik, számuk az időben nem csökkenhet. A betegség aktivitásának mérésére az SLE aktivitási pontrendszerek közül az SLEDAI-2K pontszámot használtuk. Aktívnek tekintettük az alapbetegséget, ha az SLEDAI-2K pontszám az előző vizitthez képest legalább 3 ponttal nőtt.

4.5. Az alacsony betegségaktivitás és a remisszió meghatározása

Az alacsony betegségaktivitás (LDA) és remisszió definíciója nemzetközi ajánlásoknak megfelelően történt. LDA-ról beszélünk, amennyiben az SLEDAI-2K \leq 4, nincs major szervi aktivitás, a napi szteroid-igény 7,5 mg prednisolon ekvivalens dózis vagy az alatti, a szerológiai aktivitás megengedett, valamint antimaláriás gyógyszer, immunszuppresszív terápia is, beleértve a célzott terápiákat is, de kísérleti fázisban lévő gyógyszert nem. A remisszió esetén a klinikai SLEDAI=0, szerológiai aktivitás megengedett, a napi kortikoszteroid igény 5 mg/nap prednisolon ekvivalens dózis vagy alatti, ezen túl antimaláriás készítmény és hagyományos immunszuppresszív- és célzott terápiát is kaphat a beteg, de kísérleti fázisban lévő gyógyszert nem.

4.6. Az aGAPSS score meghatározása

A GAPSS score segít felmérni az ismétlődő trombotikus események kialakulásának valószínűségét az APS-es betegekben. A GAPSS score számításához a különböző antifoszfolipid antitestek (a β 2GPI, aKL, LA, anti-protrombin/anti-foszfadiliszerin), valamint kardiovaszkuláris rizikófaktoroként a hipertónia és a hiperlipidémia ismerete szükséges, ezeket a paramétereket az eMedSolution és UDMED medikai rendszerből nyertük. Rutinszerűen nem

nézünk minden betegnek anti-protrombin illetve anti-foszfatidilszerin antitestet, emiatt munkánk során a módosított aGAPSS score-t számoltunk, vagyis az antitestek közül csak az a β 2GPI, aKL, LA vizsgálatára és kigyűjtésére került sor.

4.7. Laboratóriumi módszerek

Az immunszerológiai vizsgálatokat szérummintákból végeztük el. Az ANA jelenlétét HEp2 sejtvonalon végzett indirekt immunfluoreszcens eljárással mutattuk ki. Enzimhez kötött immunszorbens vizsgálattal (Enzyme Linked Immunosorbent Assay, ELISA) történt a következő antitestek meghatározása: anti-DNS (Orgentec, Mainz, Németország), anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP, anti-Sm, (Hycor Biomedical, Garden Grove, Kalifornia, USA) valamint az antifoszfolipid antitestek (LA, aKL IgG/IgA/IgM, a β 2GPI IgG/IgA/IgM - Orgentec, Mainz, Németország). A C3 és C4 komplement faktorok (Siemens AG, München, Németország) szintjét nefelometriás módszer segítségével mértük. Az összkomplement (CH50) szintet egy funkcionális hemolitikus teszt segítségével határoztuk meg. Minden laboratóriumi vizsgálat standardizált körülmények között, a gyártó utasításai szerint történt a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetben. Az egyéb laboratóriumi vizsgálatok (vérkép, ionok, vese- és májfunkció, lipid panel) meghatározása is a Laboratóriumi Medicina Intézetben történtek.

4.8. Statisztikai módszerek

4.8.1. Felnőtt- és gyermekkori SLE összehasonlítása

A vizsgálati adatainkat az IBM SPSS for Windows, Version 20.0 szoftverrel dolgoztuk fel. Kategorikus változók esetén gyakoriság (n, %), folytonos változók esetén átlag és szórás (standard deviáció, SD), valamint terjedelem került számításra. A felnőtt és gyermek kategorikus adatok összehasonlítására a khi-négyzet (χ^2) próbát vagy Fisher-féle egzakt tesztet használtuk az elemszámtól függően. Eredményeinket a $p < 0,05$ érték esetén tekintettük szignifikánsnak.

4.8.2. Krónikus szervi károsodások vizsgálata

A statisztikai elemzéshez az IBM SPSS for Windows, Version 22.0 (SPSS Inc.) szoftvert használtuk. Folytonos változók esetén meghatároztuk az átlag és SD értékeket, a statisztikai értékeléshez független mintás t-próbát vagy Mann-Whitney U-tesztet alkalmaztunk a normalitástól függően. Két változó közötti lineáris kapcsolat erősségének értékeléséhez Pearson-korrelációs együtthatót (r) használtunk, míg nem normális eloszlás esetén Spearman-korrelációs együtthatót (r_s). Kategorikus változók esetén gyakoriság (n, %) került számításra, a betegcsoportok közötti különbségeket khi-négyzet próba és Fisher-féle egzakt teszt segítségével határoztuk meg. A krónikus szervi károsodás predktorai többváltozós logisztikus regressziós elemzéssel azonosítottuk, az eredményeket esélyhányados (odds ratio, OR) segítségével értékeltük. A túlélési idő és arány becslésére Kaplan-Meier analízist alkalmaztunk, az adatokat átlagértékekben adtuk meg, 95%-os megbízhatósági tartománnyal (95% MT). A túlélési görbék összehasonlítására log-rank teszt került alkalmazásra. A betegség kedvezőtlen kimenetelének előrejelzéséhez Cox-regressziós modellt használtunk, veszélyhányados (hazard ratio, HR) és a hozzá tartozó 95% MT került becslésre. A különbségeket $p < 0,05$ esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

4.8.3. Lupusz nefritisz vizsgálata

Az első rész statisztikai elemzéseit az SPSS Statistics for Windows, Version 28.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) és GraphPad Prism version 9.5 for Windows (GraphPad

Software, San Diego, California USA) szoftverek alkalmazásával készültek. Folytonos változók esetén átlag és SD, valamint medián és interkvartilis tartomány (IQR) számítása történt. Egyes változók összehasonlítása paraméteres két-mintás t-próbával vagy nemparaméteres Mann-Whitney U-tesztel történt a vizsgált csoportok között. Kategorikus adatok esetén gyakoriság (n, %) számítása, egyes változók közötti összefüggés vizsgálata Pearson-féle χ^2 -próbával és Fisher-féle egzakt teszttel történt. A diagnózistól számított túlélés becslésére Kaplan-Meier analízis, a túlélési görbék összehasonlítására pedig log-rank teszt került alkalmazásra. Szignifikáns log-rank teszt esetén egyváltozós Cox-regresszióból származó veszélyhányados került becslésre. Az SDI optimális vágópont, azaz cut-off értékének, mint a halálozás prognosztikai tényezőjének meghatározása vevő működési karakterisztika (receiver operating characteristic, ROC) analízissel történt, a modell erejét a görbe alatti területtel (area under the curve, AUC) jellemeztük, az optimális vágópontot a Youden-index értéke alapján határoztuk meg. Kétoldalú statisztikai próbák, a szignifikancia szint $<0,05$, mely p -értékként és/vagy 95% MT-ként került feltüntetésre.

A második rész statisztikai elemzése szintén az SPSS Statistics for Windows, Version 28.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) és GraphPad Prism version 9.5 for Windows (GraphPad Software, San Diego, California USA) szoftverek alkalmazásával készültek. A folytonos változók normális eloszlásának vizsgálata Shapiro-Wilk teszttel történt. Folytonos változók esetén átlag és SD valamint medián és IQR számítása történt. Az egyes változók összehasonlítása nemparaméteres Mann-Whitney U-tesztel történt a vizsgált csoportok között. Kategorikus változók gyakoriság (n, %) formában kerültek kifejezésre, az egyes változók közötti összefüggés vizsgálata Pearson-féle χ^2 -próbával és Fisher-féle egzakt teszttel történt. A krónikus veseelégtelenség progressziójának prediktorai egyváltozós és többváltozós bináris logisztikus regressziós elemzések révén kerültek azonosításra, melyek eredményeinek értékelése OR-ek és hozzájuk tartozó 95% MT-k segítségével történt. Az egyváltozós elemzésbe a Mann-Whitney U-teszt vagy a Pearson-féle χ^2 -próba és a Fisher-féle egzakt teszt $p<0,05$ értékű változói kerültek bevonásra, míg a többváltozós elemzésbe csak az egyváltozós elemzésben $p<0,05$ értékű változók kerültek bevonásra a túllillesztés elkerülése érdekében. Az AI és KI optimális cut-off értékének meghatározására - mint a CKD 3-5. stádiumba történő progressziójának és az ESRD kialakulásának prognosztikai faktorai - ROC analízissel történt, a modell erejét az AUC-vel jellemeztük, az optimális cut-off értékeket a Youden-index értéke alapján határoztuk meg. Kétoldalú statisztikai próbák, a szignifikancia szint $<0,05$, mely p -értékként és/vagy 95% MT-ként került feltüntetésre.

4.8.4. Az SLE-hez társuló antifoszfolipid szindróma hatása a betegség lefolyására és a kardiális érintettségre

Az első rész statisztikai elemzése az IBM SPSS Statistics for Windows Version 20.0 (SPSS Inc.) szoftverrel készült. Kategorikus változók gyakoriság (n, %) számítása, egyes változók közötti összefüggés vizsgálata Pearson-féle χ^2 -próbával és Fisher-féle egzakt teszttel történt. Folytonos változók esetén átlag és SD számítása történt, az egyes változók összehasonlítása két-mintás t-próbával, illetve kettőnél több csoport esetén egytényezős varianciaanalízissel történt a vizsgált csoportok között. A különbségeket $p<0,05$ esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

A második részben a statisztikai elemzések az SPSS Statistics for Windows, Version 28.0 (IBM Corporation) és GraphPad Prism version 9.5 for Windows (GraphPad Software) alkalmazásával készültek. Kategorikus változók gyakoriság (n, %) számítása, egyes változók közötti összefüggés vizsgálata Pearson-féle χ^2 -próbával és Fisher-féle egzakt teszttel történt, a kapcsolat erősségét a Cramer-féle V együtthatóval írtuk le. Folytonos változók esetén átlag és SD, valamint medián és IQR számítása történt. Egyes változók összehasonlítására a

paraméteres két-mintás t-próbát, vagy nemparaméteres Mann-Whitney U-tesztet használtuk a vizsgált csoportok között. Egyváltozós és többváltozós logisztikai regressziós elemzéseket végeztünk az APA pozitivitás és a kardiális manifesztációk közötti összefüggések meghatározására, melyek eredményeinek értékelése OR-ek és hozzájuk tartozó 95% MT-k segítségével történt. Az egyes kardiális eltérések és az aGAPSS közötti összefüggés vizsgálatát rank-biseriális korrelációval (r_{rb}) végeztük. Az aGAPSS - mint a kardiális eltérésekre prediktív faktor - optimális cut-off értékeinek meghatározása ROC analízissel történt, a modell erejét az AUC-vel jellemeztük, az optimális cut-off értéket a Youden-index értéke alapján határoztuk meg. Kétoldali statisztikai próbák, a szignifikancia szint $<0,05$, mely p -értékként került feltüntetésre.

5. Eredmények

5.1. Felnőtt-és gyermekkori SLE összehasonlítása

5.1.1. A vizsgált betegek demográfiai adatai

A DE ÁOK Klinikai Immunológiai Tanszéken gondozott 342 felnőttkori SLE-s betegek diagnóziskori átlagéletkora $32,5 \pm 7,93$ év (terjedelem: 17-50 év), a betegek nő-férfi aránya 10,4:1. Az átlagos betegség fennállási idő 17 ± 7 év (terjedelem: 4-54 év).

Az országos SLE regiszterben szereplő gyerekek ($n=79$) átlagéletkora $12,02 \pm 2,89$ év, (terjedelem: 4-16 év) a lány-fiú arány 7,8:1 volt. Az átlagos betegség fennállási idő: $6,9 \pm 3,28$ év (terjedelem: 1-20 év). A felnőtt betegek ($n=342$) követései ideje szignifikánsan hosszabb volt.

5.1.2. Klinikai tünetek összehasonlítása

Az SLE mukokután tünetei közül a pillangószárny eritéma a gyerekek 61%-ában volt jelen, míg felnőttekben 35,5%-ban észleltünk ($p=0,001$). A fényérzékenység is szignifikánsan gyakoribb volt a gyermekkorban kezdődő formában, összehasonlítva a klasszikus lupusszal, (20% vs. 9%, $p=0,0087$). Hasonlón szájnyalakahártya fekélyek is a gyerekeknél fordultak elő gyakrabban (11,4% vs. 4%, $p=0,0002$). Diszkoid lupuszt a gyermekkori formában nem észleltünk.

A muskuloszkeletális tünetek közül, a poliartritisz a felnőttkori lupuszban szignifikánsan gyakoribb volt a gyermekkori formához viszonyítva (87% vs. 68%, $p=0,0002$), miozitisz, miopátia előfordulásában nem mutatkozott különbség a két csoport között. A felnőttek körében szignifikánsan gyakrabban fordultak elő neurológiai tünetek, a gyermekkori formához viszonyítva (30,1% vs. 6,3%, $p<0,0001$).

A gyerekeknél szignifikánsan gyakoribb volt a hematológiai komplikációk jelentkezése a felnőtt populációhoz képest (36,5% vs. 57%, $p=0,0013$).

5.1.3. Lupusz nefritisz összehasonlítása

A gyermekkorban induló formában 39,2%, míg felnőttek között 26,4%-os gyakorisággal fordult elő lupusz nefritisz ($p=0,0316$). A lupusz nefritisz a betegség első öt évében jelentkezett. A gyerekeket pubertás előtti és utáni csoportokra osztva, azt találtuk, hogy a pubertás előtt induló formában (72%) szignifikánsan gyakoribb a lupusz nefritisz jelentkezése, míg pubertás után (24%) ez megegyezett a felnőttkori formával (26,4%). A lupusz nefritisz miatt végzett szövettani mintavétel egyenlő arányban történt a két csoportban, (gyerekeknél: 90,3%, felnőtteknél: 87,8%). A szövettani típusokat vizsgálva, minden korcsoportban a leggyakoribb a diffúz proliferatív glomerulonefritisz volt, ugyanakkor a gyermekeknél a felnőttekhez viszonyítva szignifikánsan gyakoribb volt a WHO II. típusú lupusz nefritisz (21,43% vs. 2,5%,

$p=0,0039$), míg felnőttekben a WHO IV. típus volt gyakoribb a juvenilis lupuszhoz viszonyítva (42,86% vs. 68,4%, $p=0,0236$). A WHO III. és V. típus előfordulása nem különbözött.

A nefritisz szindróma szignifikánsan gyakoribb volt a gyerekeknél (23% vs. 42%, $p=0,006$). Összehasonlítva a prepubertás és felnőttkori formát (78% vs. 23%, $p<0,0001$), a különbség szintén szignifikánsnak adódott, de a pubertás utáni és felnőtt lupuszban nem volt különbség a nefritisz szindróma gyakoriságában. Nefrózis szindróma gyakoribb volt a felnőttekben, de a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns, a prepubertást és a felnőttkorit összehasonlítva sem érte el a szignifikáns különbséget (17% vs. 40% $p=0,0663$). Az ESRD kialakulása tekintetében sem volt szignifikáns különbség a két csoport között (4,4% vs. 2,5%, $p=0,450$)

Az autoantitestek közül az ANA, anti-DNS, anti-Smith, anti-RNP antitestek, LA előfordulása azonos volt mind a gyermek mind felnőtt SLE-s populációban. Az anti-SSA (40,9% vs. 24%, $p=0,0066$), anti-SSB (45,6% vs. 15,2%, $p<0,0001$), aKL (46% vs. 24%, $p=0,0044$) és a β 2GPI (30,1% vs. 12,7%, $p=0,0011$) szignifikánsan gyakoribbak voltak a felnőttekben a gyerekekhez képest, de antifoszfolipid szindróma tekintetében nem mutatkozott különbség a két csoport között (29,1% vs. 34,5%). A gyerekek között szignifikánsan gyakrabban fordult elő anti-Scl-70 (2,6% vs. 5%, $p=0,027$) és anti-Jo-1 pozitivitás (0,3% vs. 3%, $p=0,00917$), de ezt klinikai tünetek nem kísérték.

5.1.4. Krónikus szervi károsodások összehasonlítása

A SLICC/ACR damage index segítségével felmértük a krónikus szervi károsodások előfordulását mind a gyermek, mind a felnőttkori SLE-s populációban. A gyermekek között szignifikánsan több volt azon betegek száma, akiknél még nem alakult ki krónikus szervi károsodás a vizsgálati időszakban (felnőtt: 21,2% vs. gyermek: 58%, $p<0,0001$), 1-3 pont károsodási pontszámmal bíró betegek a felnőttek között voltak szignifikánsan nagyobb számban (felnőtt: 61,2% vs. gyermek: 28%, $p<0,0001$), ami független volt a követési időtől. Négy feletti károsodási pontszámmal rendelkező betegek a két csoportban egyenlő arányban fordultak elő (felnőtt: 16,2% vs. gyermek: 14%, $p=0,3046$).

5.1.5. Immunszuppresszív terápia összehasonlítása

Az alkalmazott immunszuppresszív készítmények közül a metotrexát (gyermek: 16,5%, vs. felnőtt: 19%, $p=0,5990$), ciklofoszfamid (gyermek: 25,3% vs. felnőtt: 25,4%, $p=0,9821$), klorokin (gyermek: 19% vs. felnőtt: 27,50%, $p=0,1202$) és plazmaferezis (gyermek: 7,6% vs. felnőtt: 10,20%, $p=0,4758$) kezelés tekintetében nem találtunk különbséget a két csoport között. Ugyanakkor az azatioprint (gyermek: 55,7% vs. felnőtt: 27%, $p=0,0001$), mikofenolát-mofetil (gyermek: 15,2% vs. felnőtt: 5,30%, $p=0,0056$) és nagy dózisú intravénás immunglobulint (gyermek: 6,3% vs. felnőtt: 0,6%, $p=0,0072$) szignifikánsan gyakrabban alkalmaztuk a gyerekkori SLE-s betegekben.

5.1.6. A betegség kimenetelének összehasonlítása

A gyerekkori SLE-sek várható túlélése szignifikánsan rosszabb volt a felnőttkori formához viszonyítva (19,94 év vs. 46,5 év, $p=0,014$). Négy gyermek halt meg a vizsgálati időszakban, három esetben szepszis, egy esetben malignus ritmuszavar volt a halálok. A követési időszakban 19 felnőtt beteg hunyt el hét esetben kardiovaszkuláris komplikáció, hat esetben szepszis, öt betegnél malignus betegség, egy esetben pedig öngyilkosság volt a halál oka.

5.2. Krónikus szervi károsodások felmérése

5.2.1. A vizsgált betegcsoport demográfiai jellemzői

Összesen 357 SLE-s beteget vontunk be a vizsgálatba. A vizsgált SLE-sek átlagéletkora $51,57 \pm 13,48$ év (terjedelem: 21-86 év), a diagnóziskori átlagéletkor $32,11 \pm 11,49$ év (terjedelem: 7-67 év), az átlagos betegség időtartam $19,14 \pm 9,15$ év (terjedelem: 1-44 év) volt.

A betegek között 33 férfi (9,24%) és 324 nő (90,76%) volt. A férfi-nő arány 1:9,8.

5.2.2. Krónikus szervi károsodások előfordulása

A férfiak esetében magasabb átlag SDI értéket (SDI: $2,03 \pm 1,55$) találtunk, a nőkhöz viszonyítva (SDI: $1,88 \pm 1,73$), de a különbség nem volt szignifikáns ($p=0,454$).

A vizsgált 357 beteg közül 278 betegnél (77,87%) észleltük legalább egy krónikus szervi károsodás kialakulását. A leggyakrabban 1 (29,13%) és 2 (17,37%) pont károsodás fordult elő, ezt követte a 3 (15,69%) pont, majd 4 (7%) pont károsodás előfordulása. Öt pont károsodással 15 (4,2%) beteg, 6-8 pont károsodással 16 (4,48%) beteg rendelkezett.

A leggyakoribb szervi károsodást a kardiovaszkuláris szervrendszerben észleltük (108 beteg, 30,25%). Kilencvenegy betegnél (25,49%) neuropszichiátriai, 65-nél (18,21%) muszkuloszkeletális, 57-nél (15,97%) perifériás vaszkuláris rendszerbeni, 56-56 betegnél (15,68%) szemészeti, és vesében jelentkező károsodást találtunk. A betegek 14%-ában észleltük a bőrben (50 beteg), 9,8%-ban a tüdőben (35 betegnél) és 0,84 %-ban (3 betegnél) a gasztrointesztinális szervrendszerben jelentkező károsodásokat.

A 10 leggyakrabban előforduló krónikus szervi károsodás a következők voltak: 60 betegnél (16,81%) valvulopátiát találtunk, 14,29%-ban igazoltunk kognitív diszfunkciót, 47 betegnél (13,17%) vénás tromboembólia vagy angina pectorisz, 45 esetben (12,61%) katarakta, 37 betegnél (10,36%) végstádiumú vesebetegség, 31 esetben (8,68%) cerebrovaszkuláris esemény, 28 esetben (7,99%) hegesedő alopecia fordult elő.

Eredményeink alapján a betegség fennállásnak első 10 éve után a krónikus károsodások száma szignifikánsan nőtt. A 6-10 éve fennálló betegség esetén az SDI értéke $1,15 \pm 1,68$, 11-15 év között az SDI $2,02 \pm 1,81$, a változás szignifikáns ($p < 0,014$). A több mint 25 éve fennálló SLE esetén szintén szignifikánsan ($p=0,018$) magasabb az SDI ($2,83 \pm 2,14$), mint a 21-25 éve fennálló betegség esetén (SDI: $2,21 \pm 1,84$).

5.2.3. Az SDI és betegségaktivitás és az életkor kapcsolata

Vizsgáltuk az SDI és a betegségaktivitás kapcsolatát. A krónikus károsodással nem rendelkező betegek 25,32%-ánál jelentkezett a vizsgálat utolsó 10 évében betegségaktivitás. Az 1-3 pontnyi károsodásban szenvedőknél 28,63%-ban volt aktivitás észlelhető. A 4 vagy afeletti SDI-vel rendelkező betegek között 32,29%-ban volt aktív a betegség. Az SDI értékének növekedésével az aktív betegek száma nőtt, de a különbség nem volt szignifikáns.

A betegek diagnóziskori átlagéletkora befolyásolta az SDI értékét. A 40 éves életkor felett induló SLE-sek átlagos SDI értéke $2,28 \pm 1,92$, míg a 40 év alatt diagnosztizált betegeké $1,74 \pm 1,6$ volt, a különbség szignifikáns ($p=0,007$).

5.2.4. Immunszuppresszív kezelés és SDI kapcsolata

A hosszan tartó kortikoszteroid kezelés hatását is vizsgáltuk. A magasabb SDI értékkel (7-8 pont) rendelkező betegek átlagos kumulatív szteroid dózisa szignifikánsan nagyobb ($p < 0,001$) volt, mint az alacsony SDI értékűeké (1-2 pont). A nagyobb dózisos kortikoszteroid kezelésben

részesült betegek átlagos SDI értéke magasabbnak bizonyult. Szignifikánsan magasabb átlagos kumulatív szteroid dózisban részesültek a kataraktás ($p<0,001$), és az oszteoporózisban szenvedő lupuszos betegek ($p=0,041$). A cerebrovaszkuláris események, alsó végtagi klaudikáció, miopátia, aszeptikus femurfej elhalás jelenléte esetén is magasabb volt a kumulatív kortikoszteroid dózis, de ez statisztikailag nem volt szignifikáns. Erős pozitív korrelációt ($r=0,307, p<0,001$) találtunk az SDI pontszám és kumulatív kortikoszteroid dózis között a teljes vizsgált SLE-s populációban. Többváltozós logisztikus regressziós analízis is megerősítette, hogy a kumulatív kortikoszteroid dózis szignifikáns és független összefüggést mutat az SDI-vel ($OR: 0,05, p=0,027$)

A klorokinnal kezelt betegek átlagos SDI értéke ($1,64\pm 1,54$) szignifikánsan ($p=0,024$) alacsonyabb volt a kezeletlen lupuszosokétól ($2,1\pm 1,82$). A ciklofoszfamid, azatioprin, a metotrexát és a ciklosporin A esetében nem találtunk szignifikáns eltérést a kezelt és a kezeletlen betegek átlagos SDI értékei között.

5.2.5. Betegség kimenetel vizsgálata

A vizsgált időszakban 42 (32 nő és 10 férfi) beteg hunyt el, ez a teljes SLE-s populációnak a 11,76%-a. Szignifikánsan több férfi beteg hunyt el, mint nő (30,3% vs. 9,88%, $p=0,002$). Az elhunyt betegek közül 20 beteg (17 nő, 3 férfi) volt 60 év feletti, 18 beteg (13 nő, 5 férfi) 40-59 év közötti, 4 beteg (2 nő, 2 férfi) 40 év alatti. A halálokokat vizsgálva 15 beteg hunyt el infekció, 14 beteg kardiovaszkuláris betegség következtében. Három esetben szívelégtelenség, három betegnél tüdő tumor, kettőnél emlő tumor, egy betegnél májrák, egy betegnél központi idegrendszeri tumor, egy betegnél melanoma malignum, egynél pedig Non-Hodgkin-limfóma volt a halálok.

Összességében az öt éves túlélés 99%-os, a 10 éves 98%-os, a 15 éves pedig 95%-os volt. Az átlagos túlélés 37,21 évnek adódott. A férfiaknál, és azoknál a betegeknél, akik 5 vagy több SDI ponttal rendelkeztek szignifikánsan rosszabb volt a túlélés. A férfiak túlélése szignifikánsan rosszabb volt a nőkhöz képest (28,78 év vs. 38,19 év, $p<0,001$). Azoknak a betegeknél, akiknek 5 vagy több SDI pontja volt, a túlélése szignifikánsan rosszabb volt, mint azoké, akik 4 vagy kevesebb SDI ponttal rendelkeztek (24,05 év vs. 43,79 év, $p<0,001$). Cox regressziós analízissel három negatív prognosztikai faktort találtunk, a férfi nemet ($HR: 2,785, p=0,005$), a 4 feletti SDI pontot ($HR: 55,12, p<0,001$) és a nagyobb kumulatív kortikoszteroid dózist ($HR: 1,02, p=0,005$).

5.3. A lupusz nefritisz vizsgálata

5.3.1. Lupusz nefritisz és nem lupus nefritisz betegek összehasonlítása

5.3.1.1. A vizsgált betegek demográfiai jellemzői

A vizsgálatba 384 beteget vontunk be, akik közül 339 nő (88,3%), míg 45 férfi beteg (11,7%) volt. A betegek átlagéletkora a vizsgálatba vonáskor $50,8\pm 13,4$ év volt, az SLE diagnóziskori átlagéletkoruk pedig $33,3\pm 11,9$ év, az átlagos betegség fennállási idő pedig $17,5\pm 8,0$ év. A vizsgált betegek közül 127-nek (33,1%) volt lupusz nefritisz, míg 257 betegnek (66,9%) nem volt lupusz nefritisz. A lupusz nefritisz betegek az SLE diagnóziskor ($28,4\pm 9,9$ év vs. $35,7\pm 12,1$ év, $p<0,001$) és a vizsgálatba vonáskor ($45,3\pm 11,6$ év vs. $53,5\pm 13,4$ év, $p<0,001$) is szignifikánsan fiatalabbak voltak. A nő:férfi arány mindkét csoportban hasonló volt, férfiakban nem volt gyakoribb a lupusz nefritisz.

5.3.1.2. Klinikai jellemzők és laboratóriumi eltérések a lupusz nefritiszes és nem lupusz nefritiszes betegekben

Összehasonlítottuk a lupusz nefritiszes és nem lupusz nefritiszes betegek klinikai és laboratóriumi eltéréseit. A klinikai tünetek közül a nem LN-es csoportban szignifikánsan gyakoribb volt az SCLE (14,4% vs. 5,5%, $p=0,010$), DLE (18,3% vs. 4,7%, $p<0,001$), valamint az SLE-hez társuló antifoszfolipid szindróma (25,7% vs. 16,5%, $p=0,044$), Sjögren betegség (11,3% vs. 3,9%, $p=0,017$) és reumatoid artritisz (21,0% vs. 10,2%, $p=0,009$). Az LN-es betegek körében szignifikánsan gyakrabban fordult elő anémia (86,6% vs. 66,9%, $p<0,001$) és az anti-RNP pozitivitás (36,2% vs. 26,5%, $p=0,049$). Egyéb klinikai vagy laboratóriumi paraméterekben nem találtunk szignifikáns eltérést a két csoport között.

5.3.1.3. LN-es és nem LN-es betegek kezelésének összehasonlítása

Az SLE kezelését összehasonlítva az LN-es betegek körében szignifikánsan gyakrabban használtunk kortikoszteroidot (100% vs. 93%, $p=0,002$), azatioprint (75,6% vs. 41,6%, $p<0,001$), ciclofoszfamidot (81,1% vs. 20,6%, $p<0,001$), mikofenolát-mofetil (40,9% vs. 2,7%, $p<0,001$) és rituximabot (14,2% vs. 3,5%, $p<0,001$). A nem LN-es betegek körében a klorokin (62,6% vs. 47,2%, $p=0,004$) és a metotrexát (23,3% vs. 9,4%, $p=0,001$) adása volt szignifikánsan gyakoribb.

5.3.1.4. Túlélés és halálokok vizsgálata LN-es és nem LN-es betegek körében

A lupusz nefritiszes és nem lupusz nefritiszes betegek túlélését hasonlítottuk össze. Az 5, 10, 15, 20, 25 és 30 éves túlélés az LN-es csoportban 97,6%, 94,9%, 87,3%, 84,3%, 78,9% és 75,3%-os volt. Az 5, 10, 15, 20, 25 és 30 éves túlélés a nem LN-es csoportban 99,6%, 96,6%, 92,7%, 87,8%, 83,4% és 83,4%. Az átlag túlélési idő a megfigyelési periódus alatt az LN-es csoportban 28,2 év (95% MT: 6,6-29,8), a nem LN-es csoportban 29,3 év volt (95% MT: 28,4-30,3). A két csoport túlélése között nem volt szignifikáns különbség ($p=0,232$). A halálokokat vizsgálva a teljes kohorszban 45 haláleset történt (11,7%). Az egyes halálokokat elemezve 13 (28,9%) beteg hunyt el kardiovaszkuláris esemény kapcsán, 12 beteg (26,7%) valamilyen infekció miatt. A tumor miatt 11 beteget (24,4%) veszítettünk el, súlyos fulmináns szepszis volt a halálok 6 (13,3%) betegnél, míg 3 beteget soroltunk az egyéb kategóriába (6,7%).

Az LN-es csoportban 18 haláleset történt, a leggyakoribb a kardiovaszkuláris (27,8%) és szepszis (27,8%) miatti halálozás, utóbbi szignifikánsan gyakoribb ebben a csoportban a nem LN-es csoporthoz képest (27,8% vs. 3,7%, $p=0,031$). A nem LN-es csoportban 27 haláleset történt, leggyakoribb a kardiovaszkuláris (29,6%) és a tumoros (29,6%) mortalitás.

Kerestük azokat a faktorokat, amelyek meghatározhatják a betegek túlélési mutatóit. LN csoportban nem volt szignifikáns különbség a nemek között a túlélésében ($p=0,051$). Haláleset nőknél 14/114 (12,3%), férfiaknál 4/13 (30,8%) volt. A nem LN-es csoportban a nők és férfiak túlélése között szignifikáns különbség figyelhető meg ($p<0,001$). Haláleset nőknél 17/225 (7,6%), férfiaknál 10/32 (30,8%) volt. Az egytényezős Cox-regresszióból származó eredmény alapján a férfiak prognózisa a nem LN-es csoportban rosszabb a nőkhöz képest, HR: 5,43 (95% MT: 2,47-11,92). Az alacsony betegségaktivitás és remisszió túlélésre kifejtett hatását vizsgálva azt találtuk, hogy az LN-es csoportban az LDA-ban lévő betegek túlélése szignifikánsan jobb ($p=0,038$). Haláleset LDA-t elért betegek esetén: 1/23 (4,3%), míg az LDA-t el nem ért betegek esetén 17/82 (20,7%). A nem LN-es csoportban az LDA nem befolyásolta szignifikánsan a túlélést ($p=0,131$). Haláleset az LDA elért betegek esetén: 3/43 (7,0%), míg az LDA-t el nem ért betegek esetén: 24/160 (15,0%).

A remisszióban lévő betegek túlélése szignifikánsan jobb az LN-es ($p=0,014$) és nem LN-es ($p=0,002$) csoportban is. Halálest a remissziót el nem érő betegek esetén az LN-es csoportban 17/82 (20,7%), míg a nem LN-es csoportban 24/160 (15,0%). Remissziót elért betegek esetén egyik csoportban sem fordult elő halálest.

A klinikai tünetek közül az APS szignifikáns mértékben nem befolyásolta az LN-es betegek túlélését ($p=0,185$). Az APS-sel szövődött LN-es betegeknek 5/21 (23,8%) míg a nem APS-sel 13/106 (12,3%) volt a halálozás. A nem LN-es csoportban ugyanakkor az APS szignifikánsan befolyásolta a betegek túlélését ($p=0,003$). Az APS-sel szövődött nem LN-es betegek körében 13/66 (19,7%-os) volt a halálozás, míg az APS nélkül ez 14/191 (7,3%) volt. A központi idegrendszeri szövödmények sem az LN-es sem a nem LN-es csoportban nem befolyásolták a túlélést ($p=0,583$, $p=0,883$).

A károsodási index túlélésre kifejtett hatását is vizsgáltuk. A ROC analízis eredménye alapján az SDI optimális cut-off értéke ebben a vizsgálatban mindkét csoportban egységesen 2 pontnak adódott: az LN-es csoportban az AUC : 0,655 ($p=0,036$, 95% MT : 0,51-0,80, *cut-off érték*: 2 pont), míg a nem LN-es csoportban az AUC : 0,807 ($p<0,001$, 95% MT : 0,74-0,88, *cut-off érték*: 2 pont).

Az LN-es csoportban az SDI nem befolyásolta szignifikánsan a túlélést ($p=0,347$), a nem LN-es csoportban azonban az SDI szignifikánsan befolyásolta a túlélést ($p=0,004$). Az egytényezős Cox-regresszióból származó eredmény alapján a nem LN-es csoportban a több mint 2 ponttal rendelkezők túlélése jelentősen rosszabbnak bizonyult a kevesebb ponttal rendelkezőkhöz képest (HR : 2,93, 95% MT : 1,37-6,28).

5.3.1.5. 2005 előtt és után diagnosztizált LN-es betegek összehasonlítása

A munka további részében arra voltunk kíváncsiak változtak-e a lupusz nefritisz betegek klinikai jellemzői és terápiás szokásai. Emiatt a vizsgált 30 évet két részre osztottuk és 15-15 évet hasonlítottunk össze. Az első 15 évben diagnosztizált betegek klinikai jellemzőit és kezelését csak az első 15 évben vettük figyelembe. Az egyes szövettani típusok gyakorisága a két vizsgált periódusban nem változott. Az eredményeink alapján az SLE számos klinikai manifesztációja csökkent az utóbbi 15 évben a korábbiakhoz képest. A Raynaud-szindróma (47,7% vs. 28,9%, $p=0,035$), DLE (11,4% vs. 1,2%, $p=0,019$), pleuritisz (38,6% vs. 18,1%, $p=0,011$), perikarditisz (34,1% vs. 12,0%, $p=0,003$), központi idegrendszeri tünetek (31,8% vs. 13,3%, $p=0,012$), pszichiátriai manifesztációk (29,5% vs. 14,5%, $p=0,042$) és sztrók (13,6% vs. 2,4%, $p=0,020$) gyakorisága szignifikánsan csökkent. A krónikus vesebetegek (CKD 3-5) (34,1% vs. 24,1%, $p=0,230$) és végstádiumú vesebetegek (ESRD) száma (13,6% vs. 7,2%, $p=0,339$) csökkent, de a változás nem volt szignifikáns. A betegek károsodási pontszáma az utolsó 15 évben szignifikánsan javult ($p<0,001$). A használt gyógyszerek tekintetében is történtek változások. A ciklofoszfamid adása szignifikánsan csökkent (90,9% vs. 75,9%, $p=0,040$), míg a mikofenolát-mofetil, mind az indukciós (11,4% vs. 56,6%, $p<0,001$), mind a fenntartó (4,5% vs. 39,8%, $p<0,001$) kezelésként gyakrabban használjuk, szintén szignifikánsan gyakoribb a klorokin (27,3% vs. 57,8%, $p=0,001$) és a rituximab (2,3% vs. 20,5%, $p=0,005$) alkalmazása is. A kumulatív kortikoszteroid dózis is szignifikánsan csökkent ($p<0,001$).

Az 5, 10, 15 éves túlélés a 2005 előtt diagnosztizált betegeknek 97,7%, 88,8% és 84,1%, hét (15,9%) beteg halt meg a vizsgált periódusban. Az 5, 10, 15 éves túlélés a 2005 után diagnosztizált betegnél 93,6%, 91,5% és 88,8%, hét (8,4%) beteg halt meg ebben a vizsgálati periódusban. Összehasonlítva a két periódus túlélését szignifikáns különbséget nem találtunk.

5.3.2. Krónikus vesebetegség progressziójának és végstádiumú vesebetegség kialakulásának prediktív faktorai

5.3.2.1. A vizsgált betegek demográfiai adatai

A vizsgálatunk második részében csak az LN-es betegekkel foglalkoztunk. A vizsgált 127 LN-es beteg közül 114 (89,8%) nő és 13 (10,2%) férfi beteg volt. A betegek átlagéletkora $45,3 \pm 11,6$ év, az SLE diagnóziskori átlagéletkoruk $28,4 \pm 9,9$ év, az átlagos SLE fennállási idő pedig $16,9 \pm 8,1$ év volt. Minden, a vizsgálatba bevont betegnél történt vesebiopszia. A leggyakoribb szövettani típus a IV-es LN volt, ezt követte az V-ös típus, majd a III-as típus. 11 betegnél a szövettani típusok keveredtek, kettő betegnél nem sikerült szövettani típust azonosítani (2000 előtt diagnosztizált betegek voltak, reklasszifikációra nem volt lehetőség, más intézményben történt), VI-os típusút ebben a vizsgálati csoportban nem észleltünk. A vizsgálat lezárásakor 91 (71,6%) beteg volt komplett remisszióban, 19 (15%) parciális remisszióban, míg 17-nél (13,4%) nem láttunk renális választ. Krónikus vesebetegség 3-5-ös stádium 35 (27,6%) betegnél volt észlelhető, közülük 12 betegnek volt CKD 5-ös vagyis végstádiumú vesebetegsége (9,4%).

5.3.2.2. CKD stádiumok összehasonlítása

Összehasonlítottuk a CKD 3-5 és CKD 1-2-es stádiumú lupusz nefritiszes és a CKD 5-ös (ESRD) és a CKD 1-4-es (nem-ESRD) stádiumú LN-es betegek demográfiai, klinikai, laboratóriumi paramétereit, terápiáját, renális kimenetelét és halálózását. A CKD 3-5-ös stádiumú betegek a vizsgálatba vonáskor szignifikánsan idősebbek voltak a CKD 1-2-es stádiumú betegekhez képest (49 év vs. 43 év, $p=0,016$). Az ESRD-s betegek életkora nem különbözött a nem-ESRD-s betegekétől (49 év vs. 45 év, $p=0,465$). Összehasonlítva a CKD 3-5 és CKD 1-2 stádiumú, valamint ESRD és nem-ESRD-s csoportokat az SLE klinikai tüneteiben nem találtunk eltérést, mint ahogy az autoantitestek, kardiovaszkuláris komplikációk tekintetében sem. A CKD 3-5-ös stádiumú betegeknel szignifikánsan gyakoribb volt a társuló Sjögren szindróma előfordulása (14,4% vs. 0%, $p<0,001$).

A CKD 3-5-ös stádiumú betegeknel szignifikánsan gyakoribb volt a IV-es típusú LN előfordulása a CKD 1-2-es stádiumú betegekhez képest (74,3% vs. 52,2%, $p=0,024$), míg a III-as típus egyáltalán nem fordult elő. Mind a CKD 3-5-ös stádiumú, mind a végstádiumú vesebetegeknel szignifikánsan magasabb volt a károsodási index pontszáma (4 vs. 2, $p<0,001$, 4,5 vs. 3, $p=0,001$). A CKD 3-5-ös stádiumú betegek között szignifikánsan gyakoribb volt a Coombs pozitívitas (28,6% vs. 10,9%, $p=0,014$), míg az anti-DNS pozitívitas (85,7% vs. 97,8%, $p=0,017$) szignifikánsan ritkábban fordult elő. Az ESRD-es betegeknel szignifikánsan gyakoribbnak találtuk az anti-RNP (66,7% vs. 33%, $p=0,029$) és anti-SSB (75% vs. 36,5% $p=0,013$) pozitívitas. Az anti-SSB pozitívitas az ESRD-es betegekben a CKD-s betegekhez képest is szignifikánsan gyakoribb volt (75% vs. 51,4%, $p=0,044$). Az immunszuppresszáns alkalmazása nem különbözött a CKD 3-5-ös és a CKD 1-2-es stádiumú, valamint az ESRD-s és nem-ESRD-s csoportokban. A CKD 3-5-ös stádiumú csoportban szignifikánsan magasabb volt a kumulatív szteroid dózis (23360 mg vs. 14600 mg, $p=0,048$). Komplet renális válasz szignifikánsan ritkábban fordult elő a CKD 3-5 stádiumú (45,7% vs. 81,5%, $p<0,001$) és ESRD-s csoportban (0% vs. 79,1%, $p<0,001$) is, illetve a két csoport között is szignifikáns különbség volt (0% vs. 45,7%, $p<0,001$). Az ESRD-s csoportban nem fordult elő komplet renális válasz. A non-responder betegek aránya fordítva alakult. Mind a CKD 3-5 stádiumú, mind az ESRD-s csoportban szignifikánsan gyakoribb volt a non-responder arány (42,9% vs. 2,2% $p<0,001$; 91,7% vs. 5,2%, $p<0,001$) és a CKD 3-5 stádiumú betegek és ESRD-s csoport között is szignifikáns volt a különbség (42,9% vs. 91,7%, $p<0,001$). Az összmortalitás a CKD 3-5-ös

stádiumú csoportban szignifikánsan rosszabb volt a CKD 1-2-es stádiumú csoporthoz képest (25,7% vs. 9,8%, $p=0,042$), de az egyes halálokokban nem mutatkozott különbség.

5.3.2.3. A CKD progressziójának és az ESRD kialakulásának prediktorai

A CKD 3-5 stádium kialakulásának prediktorait vizsgálva az egyváltozós logisztikus regresszió alapján a 42 év feletti életkor ($OR: 5,7$, 95% $MT: 1,86-17,49$), a IV-es típusú LN ($OR: 2,65$, 95% $MT: 1,12-6,27$), Coombs teszt pozitivitás ($OR: 3,28$, 95% $MT: 1,23-8,78$), magas krónicitási index ($OR: 2,65$, 95% $MT: 1,60-4,38$) bizonyult negatív prognosztikai tényezőnek, míg az anti-DNS antitest jelenléte prognosztikai tényezőnek adódott ($OR: 0,13$, 95% $MT: 0,02-0,72$). A többváltozós logisztikus regresszió alapján a 42 év feletti életkor ($OR: 13,12$, 95% $MT: 1,55-111,36$), IV-es típusú lupusz nefritisz ($OR: 7,61$, 95% $MT: 1,13-51,01$), Coombs pozitivitás ($OR: 17,2$, 95% $MT: 1,98-149,51$) és magas krónicitási index ($OR: 2,14$, 95% $MT: 1,3-3,52$) a CKD progressziójának prediktív faktori.

Az ESRD kialakulását vizsgálva az egyváltozós logisztikus regresszió alapján az anti-RNP ($OR: 4,05$, 95% $MT: 1,15-14,31$), anti-SSB pozitivitás ($OR: 5,21$, 95% $MT: 1,34-20,33$) és a magas krónicitási index ($OR: 2,37$, 95% $MT: 1,27-4,44$) negatív prognosztikai tényezők, míg többváltozós analízis alapján a magas krónicitási index ($OR: 2,5$, 95% $MT: 1,15-5,43$) bizonyult csak annak.

Kerestünk olyan aktivitási és krónicitási pontszámot, ami összefüggést mutat a CKD 3-5 stádium és ESRD kialakulásával. Az aktivitási pontszámok között nem találtunk olyan értéket, amely összefüggene a CKD 3-5 stádium vagy az ESRD kialakulásával. Ugyanakkor a 3,5 pont feletti krónicitási index szignifikáns összefüggést mutatott, mind a CKD 3-5 stádium mind az ESRD kialakulásával.

5.3.2.4. IV-es típusú és nem IV-es típusú LN összehasonlítása

Tekintettel arra, hogy a IV-es típusú lupusz nefritisz volt a leggyakoribb szövettani típus, és a CKD 3-5 stádium kialakulásának prediktora ezt összevetettük a többi, nem IV-es típusú lupusz nefritisszel. A IV-es típusú LN-es betegek a vizsgálatba vonáskor szignifikánsan fiatalabbak voltak, mint a többi csoportban lévők, de a diagnóziskori átlagéletkoruk nem különbözött. A IV-es típusú LN-es betegekben szignifikánsan ritkább volt a kardiovaszkuláris komplikációk közül a mélyvénás trombózis. Reumatoid artritisz társulását is szignifikánsan ritkábbnak találtuk.

A vesepatológiát értékelve a IV-es típusú LN-es betegeknél szignifikánsan magasabb volt az aktivitási és krónicitási index és gyakoribb volt a CKD 3-5 stádium kialakulása. Immunszerológiai eltéréseket nem észleltünk az egyes szövettani típusok között. Fenntartó kezelésként a IV-es szövettani típusban szignifikánsan gyakoribb volt az azatioprin alkalmazása, míg a ciklosporin A-t szignifikánsan ritkábban alkalmaztuk. Az összmortalitás nem volt gyakoribb a IV-es típusú LN-es csoportban, és a halálokok között szignifikánsan ritkább volt a tumoros mortalitás.

5.3.2.5. A komplett, parciális renális választ adó és nem responder LN-es betegek összehasonlítása

A komplett (KRV), a parciális renális válaszban (PRV) lévő és a non-responder (NR) betegek klinika és laboratóriumi jellemzőit is vizsgáltuk. A KRV-ben lévő betegek életkora és betegség fennállási ideje szignifikánsan magasabb volt a PRV-ben lévő betegekhez képest (46 év vs. 39 év, $p=0,004$). Az autoantitestek tekintetében nem találtunk eltérést a három csoportban. A non-responderok között szignifikánsan gyakoribb volt a CKD 3-5-ös stádium (88,3% vs. 17,6%, $p<0,001$) és ESRD (67,4% vs. 0%, $p<0,001$) előfordulása a komplett renális válaszban lévő

betegekhez képest, valamint szignifikánsan magasabb volt a krónicitási index is (5 pont vs. 2 pont, $p<0,001$). A PRV-ben lévők között szignifikánsan gyakoribb volt a szteroid használata a KRV-ben lévő betegekhez képest (94,7% vs. 59,3%, $p=0,003$). A parciális renális válaszban lévő betegekben az MMF indukciós (63,2% vs. 39,1%, $p=0,010$) és fenntartó kezelést (47,4% vs. 24,2%, $p=0,041$) is szignifikánsan gyakrabban alkalmaztuk. A non-responderek körében szignifikánsan gyakoribb volt az MMF indukciós terápia a KRV-ben lévő betegekhez képest (64,7% vs. 39,1%, $p=0,010$). A takrolimuszt (21,1% vs. 5,5%, $p=0,046$) és belimumabot (26,3% vs. 3,3%, $p=0,004$) is szignifikánsan gyakrabban alkalmaztuk a PRV-t mutató betegeknél, mint a KRV-ben lévőknél. A komplett renális választ mutatók között szignifikánsan gyakoribb volt az LDA, mint a parciális renális választ mutatók között (18,7% vs. 0%, $p=0,040$). A non-responderek között szignifikánsan magasabb volt az SDI pontszám a komplett renális választ mutatókhoz képest (3 pont vs. 0 pont, $p<0,001$).

5.4. SLE-hez társuló antifoszfolipid szindróma hatása a betegség lefolyására és a kardiális érintettségre

5.4.1. Kórlefordulás változásának vizsgálata

5.4.1.1. A vizsgált betegek demográfiai adatai

A vizsgálatunkba a DE ÁOK Klinikai Immunológiai Tanszék által gondozott 554 SLE-s beteget vontunk be, akik vizsgálatkori átlagéletkora 53 év, diagnóziskori átlagéletkora pedig 32,5 év volt. A nők aránya 89%, a férfiaké pedig 11% volt. Az antifoszfolipid antitestek jelenléte és a trombotikus események megjelenése alapján soroltuk be a betegeket három csoportba. A definitív antifoszfolipid szindrómás csoportba 113 beteg (20,4%) került. Az APA+ csoportba az antifoszfolipid antitestekre pozitív, viszont klinikai tekintetben trombotikus eseménnyel nem rendelkező 247 beteg (44,6%) került besorolásra. Az APA- betegek pedig 194-en voltak (35,0%). A három csoport demográfiai jellemzői nem különböztek egymástól.

5.4.1.2. Az antifoszfolipid antitestek előfordulása

Az antifoszfolipid antitestek előfordulási gyakorisága a következők voltak: az aKL (58,48%) a leggyakrabban előforduló antitest, ezt követte az a β 2GPI (45,85%), majd a legritkábban kimutatott az LA (19,49%) volt. Egy betegben több antitest is kimutatható volt egyszerre. Az APS-es betegekben egyszeres APA pozitivitás előfordulása 20,35%-os, kétszeres 38,94%-os volt, míg mindhárom antitest a betegek 40,71%-ában volt kimutatható, vagyis a betegek majdnem 80%-a kétszeres vagy háromszoros APA pozitív volt. Az APA pozitív csoportban az egyszeres APA pozitivitás a betegek 37,5%-ában, kétszeres 48,39%-ában, míg háromszoros pozitivitás a betegek 14,11%-ában volt jelen.

5.4.1.3. APS-es trombotikus és szülészeti klinikai tünetek a vizsgált betegek körében

A trombotikus manifesztációkat vizsgálva az APS-sel szövődött SLE-s betegekben szignifikánsan gyakoribb volt a mélyvénás trombózis (MVT), pulmonális embólia, sztrók és az akut miokardiális infarktusz (AMI) az APA- csoporthoz képest. A terhességi patológia is szignifikánsan gyakrabban fordult elő az APS-es csoportban. A leggyakrabban trombotikus esemény a mélyvénás trombózis (61,95%), ezt követte a sztrók (30,09%), a terhességi komplikációk (24,87%), a pulmonális embólia (21,24%), majd az AMI (8,85%).

Az egyéb, nem trombotikus, gyulladásszerű SLE-s szervi manifesztációk tekintetében nem találtunk szignifikáns eltérést a vizsgált csoportok között. A központi idegrendszeri szövődmények gyakoribbak az APS-ek között, de a különbség nem volt szignifikáns.

5.4.1.4. Antikoaguláns és trombotika aggregációgátló kezelése az APS-es és APA+ csoportokban

Megvizsgáltuk az APA+ és az APS betegcsoportban alkalmazott antikoaguláns és trombotika aggregációgátló terápiát. Az APA+ csoportban primer prevencióként alacsony dóziszú ASA-t (43,72%), vagy clopidogrelt (4,45%) használtunk. Antikoaguláns kezelésnek ebben a csoportban egyéb ok, például pitvarfibrilláció képezték az indikációját. A definitív APS csoportban a betegek 55,75%-a K-vitamin antagonistá kezelést kapott. A betegek 10,61%-a DOAC kezelésben részesült, ezek vagy kisebb rizikójú betegek voltak vagy vérzéses szövődmények miatt részesültek DOAC terápiában. A betegek 8,85%-a LMWH kezelést kapott. Az APS csoportban 22 beteg (19,46%), az APA+ csoportban 7 beteg (2,83%) kapott egyszerre trombotika aggregációgátló és antikoaguláns kezelést is.

5.4.1.5. Klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések összehasonlítása az APS-es csoportban 2004 előtt és után

Munkánk további részében a betegeket tovább osztottuk aszerint, hogy 2004 előtt (1989-2003) vagy azt követően (2004-2019) igazolódott-e az SLE betegségük. Az összehasonlíthatóság miatt a 2004 előtt diagnosztizált betegek ($n=354$) kórlefolyását 2003. decemberben lezártuk, így átlagosan 10,9 évig követtük ezeket a betegeket. A 2004 után diagnosztizált betegeket ($n=200$) átlagosan 9,9 évig követtük.

Az APS-es csoportban trombotikus klinikai tünetek közül az akut miokardiális infarktus nem fordult elő a 2004 után igazolt betegek körében, míg az előtte lévő periódusban 13,2%-os gyakoriságú volt. A mélyvénás trombozisos előfordulása 56,6%-ról 75,7%-ra nőtt. A klinikai tünetek közül a Raynaud-szindróma (48,7% vs. 27%, $p=0,024$), központi idegrendszeri tünetek (52,6% vs. 27%, $p=0,010$), poliartritisz (89,5% vs. 67,6%, $p=0,004$), perikarditisz gyakorisága (22,4% vs. 0%, $p=0,002$) szignifikánsan csökkent. A laboratóriumi eltérések közül az LA pozitivitás gyakorisága (42,1% vs. 62,2%, $p=0,045$), az anémia (64,5% vs. 83,8%, $p=0,034$) szignifikánsan magasabb volt a 2004 után diagnosztizált betegek körében. Egyéb klinikai vagy laboratóriumi paraméterekben nem történt változás.

5.4.1.6. Klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések összehasonlítása az APA+ csoportban 2004 előtt és után

Az APS-es csoporthoz hasonlóan szignifikánsan csökkent a központi idegrendszeri tünetek gyakorisága (29,4% vs. 16,7%, $p=0,028$) és az antikardiolipin antitest előfordulása (92,6% vs. 83,3%, $p=0,024$). Hematológiai eltérések, úgymint a trombotocitopénia (27,6% vs. 46,4%, $p=0,003$), az anémia (60,7% vs. 85,7%, $p<0,0001$) és a leukopénia (65,6% vs. 78,6%, $p=0,036$), Coombs pozitivitás (5,5% vs. 19%, $p<0,001$) mind gyakoribbá váltak ebben a betegcsoportban. A pszichiátriai manifesztációk (28,2% vs. 11,9%, $p=0,004$), a DLE (17,8% vs. 8,3%, $p=0,046$) előfordulása szignifikánsan csökkent, és a krónikus veseelégtelenség (24,5% vs. 9,5%, $p=0,005$) is szignifikánsan ritkábban fordult elő. A SLICC károsodási pontszámmal rendelkezők száma szintén szignifikáns csökkenést mutatott. (71,8% vs. 29,8%, $p<0,0001$)

5.4.1.7. Klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések összehasonlítása az APA- csoportban 2004 előtt és után

Az APA- betegcsoportban is csökkent a központi idegrendszeri manifesztációk aránya (20,8% vs. 8,86%, $p=0,025$). A hematológiai manifesztációk közül az APA+ csoporthoz hasonlóan az anémia (36,5% vs. 82,3%, $p<0,0001$), a trombotocitopénia (15,7% vs. 38%, $p=0,0004$) és a leukopénia (46,1% vs. 76%, $p<0,0001$) aránya nőtt. Az SLE-s tünetek közül a perikarditisz (27% vs. 7,6%, $p=0,001$) és a DLE (23,5% vs. 11,4%, $p=0,033$) előfordulása szignifikánsan csökkent, a nyálkahártya fekélyek pedig szignifikánsan gyakoribbá váltak (5,2% vs. 15,2%,

$p=0,019$). A SLICC károsodási pontszámmal rendelkezők száma ebben a csoportban is szignifikánsan csökkent, 66%-ról 19%-ra ($p<0,0001$).

5.4.1.8. Immunmoduláns/immunszuppresszáns terápia összehasonlítása 2004 előtt és után

Az immunmodulánsok és immunszuppresszánsok használata a következőképpen alakult. A 2004 után diagnosztizált betegeknél szignifikánsan nőtt az antimaláriás szerek (44,9% vs. 62%, $p<0,0001$), a mikofenolát-mofetil (5,4% vs. 21,5%, $p<0,0001$) és a rituximab (1,7% vs. 6%, $p=0,049$) használata, ugyanakkor a kortikoszteroid terápia (92,65% vs. 96,5%), az azatioprin (45,48% vs. 53,5%), a ciklofoszfamid (33,33% vs. 35,5%), a metotrexát (16,67% vs. 16%), a plazmaferezis kezelés (11,3% vs. 16%), valamint a ciklosporin A (9,89% vs. 7%) alkalmazása nem változott.

5.4.1.9. Ismételt trombotikus események és a kórlefolyás összehasonlítása 2004 előtt és után

A betegek kórlefolyása során összesen 21 új trombotikus esemény alakult ki, ebből 19 az APS-es csoportban (16,81%), míg kettő az APA+ csoportban (0,8%) jelentkezett. A 2004 előtt diagnosztizáltak közül összesen 14 betegben (3,95%), míg a 2004 után diagnosztizáltak közül 7 betegben (3,5%) alakult ki ismételt trombotikus eseményt. A korábbi APA+ csoportban levő 249 betegből egy betegnek lett mélyvénás trombózis, egynek katasztrófa antifoszfolipid szindrómája, így ők átkerültek az APS csoportba. Mindkét beteg a 2004 előtt diagnosztizált csoportban volt.

Az ismételt trombotikus eseményeket elszenvedő betegek antitest profilját vizsgálva megállapítottuk, hogy két beteg kivételével a betegek kétszeres vagy háromszoros APA pozitívak voltak. Súlyos szövödmények, úgymint HELLP szindróma vagy katasztrófa antifoszfolipid szindróma csak a háromszoros APA pozitív betegekben fordult elő.

Az új/ismételt trombotikus események kialakulásánál megvizsgáltuk és összegeztük a betegek véralvadásgátló terápiáját. A hat mélyvénás trombózisos beteg esetében: egy kapott warfarint, egy acenokumarolt, egy acenokumarolt ASA-val, egy ASA-t, és két beteg rivaroxabant. A hat sztrókos beteg közül négy kapott acenokumarolt, egy clopidogrelt és egy rivaroxabant. A három akut miokardiális infarktuszos beteg esetében a következőképpen zajlott a prevenció: egy kapott clopidogrelt, egy clopidogrelt és acenokumarolt (ennél a betegnél obliteratív érbetegség is igazolódott), és egy clopidogrelt és ASA-t. A súlyos obliteratív érbetegségben szenvedő három beteg közül egy kapott acenokumarolt, egy acenokumarolt clopidogrel-lel, és egy ASA-t clopidogrel-lel. A terhességben előforduló HELLP szindróma két beteget érintett: egyikük LMWH monoterápiát, a másik pedig LMWH-t és ASA-t kapott kombinációban. Két CAPS-os betegünk egyike LMWH-t kapott, a másik pedig ASA-t. Egy pulmonális embólia fordult elő, az érintett beteg ASA-t szedett.

A 2004 előtt és után diagnosztizált betegek esetében az SDI-t vizsgálva azt találtuk, hogy az APS csoportban az átlagos SDI 2,8-ról 1,2-re csökkent, de a károsodási pontszámmal rendelkező betegek aránya szignifikánsan nem változott (88,6% vs. 79%). Az APA+ és APA- csoportokban ugyanakkor szignifikánsan csökkent a károsodási ponttal rendelkező betegek száma, az átlag SDI 1,5-ről 0,5-re illetve 1,3-ról átlag 0,3-ra változott.

Az APS-es betegcsoportban a halálozás a másik két csoporthoz képest szignifikánsan magasabb volt. Az összes APS-es beteg közül összesen 27 (23,7%) beteg hunyt el, ebből 23 fő (30,3%) a 2004 előtti, 4 beteg (10,8%) a 2004 utáni periódusból. Az APA+ és az APA- csoport halálozásában nem mutatkozott szignifikáns különbség (9,7% vs. 8,8%), de az APA+ csoportban 12,9%-ról 3,6%-ra, míg az APA- csoportban 14,8%-ról 0%-ra változott. Halálokok

tekintetében mindhárom csoportban az infekciók, kardiovaszkuláris események és tumorok voltak a vezető okok. Az APS csoportban az infekciók (33%), a kardiovaszkuláris mortalitás (29,6%), valamint a tumoros megbetegedések (18,5%) következtek sorrendben. Az APA+ csoportban a kardiovaszkuláris események (33,3%), tumorok (29%), infekciók (25%) miatti halálozás volt a sorrend. Az APA- csoportban a tumorok (41%), majd a kardiovaszkuláris (29%) események és az infekciók (23,5%) volt a sorrend.

5.4.2. Kardiális érintettség vizsgálata

5.4.2.1. A vizsgált betegek demográfiai adatai

A vizsgálatunkba bevont 369 betegből 258 beteg (69,9%) került az APA+ csoportba, míg 111 beteg (30,1%) került az APA- csoportba. A női:férfi arány, a betegek átlagéletkora, a diagnóziskori életkora, betegség fennállási ideje nem különbözött az APA negatív és pozitív csoportokban.

5.4.2.2. Az antifoszfolipid antitestek előfordulása a vizsgált betegcsoportban

A leggyakoribb az a β 2GPI+aKL pozitivitás (50,0%) volt, melyet a β 2GPI+aKL+LA pozitivitás (23,3%) követett. Izolált aKL pozitivitást 15,5%-ban, izolált a β 2GPI pozitivitást 4,7%-ban, izolált LA pozitivitást 2,7%-ban találtunk. Az a β 2GPI +LA és aKL+LA pozitivitás 1,9%-nak adódott. Az összes vizsgált beteg 29,8%-a volt antifoszfolipid szindrómás.

5.4.2.3. SLE klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések a vizsgált csoportokban

Az SLE szervi manifesztációit és laboratóriumi eltéréseit vizsgálva az APA pozitív csoportban szignifikánsan gyakoribb volt az alopecia (27,9% vs. 14,4%, $p=0,005$), a központi idegrendszeri (28,3% vs. 12,6%, $p=0,001$), a perifériás idegrendszeri (12,4% vs. 5,4%, $p=0,043$) és a pszichiátriai (23,3% vs. 12,6%, $p=0,019$) manifesztációk előfordulása. Az SCLÉ gyakorisága azonban szignifikánsan alacsonyabb volt az APA pozitív csoportban az APA negatív csoporthoz képest (7,0% vs. 20,7%, $p<0,001$).

Az APA pozitív csoportban szignifikánsan magasabb volt a medián kumulatív szteroid dózis (19710 mg/kg vs. 11680 mg/kg, $p=0,003$). A SLICC/ACR SDI pontokat a betegeknél egyesével rögzítettük. Ugyan mindkét csoport medián értéke 1-nek bizonyult, de az APA pozitív csoportban az átlag szignifikánsan magasabb volt [1 pont (0-2) vs. 1 pont (0-1), $p=0,001$] az APA negatív betegekhez képest.

Az összes vizsgált laborparaméter eltérést gyakoribbnak találtuk az APA+ csoportban az APA- csoporthoz képest, szignifikáns különbséget a trombocitopénia (43,0% vs. 30,6%, $p=0,025$), az anémia (82,2% vs. 64,9%, $p<0,001$), az anti-DNS (95,7% vs. 82,0%, $p<0,001$), az anti-Sm (41,1% vs. 22,5%, $p<0,001$), az anti-RNP (36,0% vs. 20,7%, $p=0,004$), az anti-SSA (70,2% vs. 59,5%, $p=0,045$), az ANCA (14,0% vs. 1,8%, $p<0,001$) és krioglobulin (5,4% vs. 0,9%, $p=0,046$) pozitivitás esetében találtunk.

5.4.2.4. Kardiális eltérések a vizsgált betegpopulációban

A vizsgált betegek közül 171 esetben (46,3%) találtunk nem trombotikus kardiális manifesztációt. A leggyakoribb kardiális eltérésnek a valvulopátiák adódtak. A teljes vizsgált betegpopulációban a mitrális insuficiencia (MI) a betegek 30,1%-ában, trikuszipidális insuficiencia (TI) pedig 27,4%-ában alakult ki. Az iszkémiás szívbetegség (ISZB) előfordulása 7,9%-os, az aorta insuficiencia (AI) 6,5%-os a kardiomiopátia (CM) 5,7%-os gyakorisággal fordult elő. Az akut miokardiális infarktuson (AMI) átesett betegek aránya 3,5%-os volt. Az összes kardiális eltérés gyakrabban fordult elő az APA+ csoportban, de szignifikáns különbség csak a trikuszipidális (31,4% vs. 18,0%, $p=0,008$) és mitrális insuficiencia (33,7% vs. 21,6%, $p=0,020$) esetében volt. Pulmonális hipertónia és Libman-Sacks endokarditisz csak

az antifoszfolipid antitest pozitív csoportban fordult elő. Egyváltozós és többváltozós logisztikai regressziós elemzéseket végeztünk az APA pozitivitás és a kardiális manifesztációk közötti összefüggések meghatározására. Az egyváltozós elemzés szerint, az APA pozitivitás szignifikáns asszociációt mutatott az MI (*OR*: 1,84, 95% *MT*: 1,10-3,10, $p=0,021$) és TI (*EH*: 2,08, 95% *MT*: 1,20-3,61, $p=0,009$) kockázatával. Az eredmények nem változtak a nemhez, az SLE diagnosztizálásakor korhoz, az SLE időtartamához, a hiperlipidémiához és hipertóniához való illesztés után sem (MI *OR*: 2,17, 95% *MT*: 1,24-3,80, $p=0,007$; TI *OR*: 2,46, 95% *MT*: 1,37-4,41, $p=0,003$).

5.4.2.5. Kardiális eltéréssel rendelkező és nem rendelkező betegek összehasonlítása

A legalább egy kardiális eltéréssel rendelkező és nem rendelkező betegeket összehasonlítva azt találtuk, hogy a kardiális eltérésekkel rendelkező betegeknél szignifikánsan gyakoribb volt az aKL IgG (16,3% vs. 81,4%, $p<0,001$), IgM (14,7% vs. 78,3%, $p<0,001$) valamint az a β 2GPI IgG (17,1% vs. 74,4%, $p<0,001$) és IgM (15,5% vs. 68,2%, $p<0,001$) előfordulási gyakorisága. A kétszeres vagy háromszoros APA pozitivitás nem befolyásolta a kardiális manifesztációk jelentkezését, de a hipertónia (22,2% vs. 63,2%, $p<0,001$), hiperlipidémia (16,7% vs. 49,7%, $p<0,001$) előfordulása szignifikánsan gyakoribb volt. A kardiális manifesztációkkal rendelkező betegekben gyakoribb volt a sztrók (3,5% vs. 10,5%, $p=0,008$) előfordulása is.

5.4.2.6. Valvulopátiával rendelkező és nem rendelkező betegek összehasonlítása

Mivel a leggyakoribb kardiális eltérésnek a valvulopátiák adódtak, összehasonlítottuk a valvulopátiával rendelkező és nem rendelkező betegeket is. A valvulopátiával rendelkező betegek körében szignifikánsan gyakoribb volt az aKL IgG (23,1% vs. 80,9%, $p<0,001$), IgM (21,7% vs. 77,4%, $p<0,001$), valamint az a β 2GPI IgG (23,8% vs. 73%, $p<0,001$), IgM (22,4% vs. 66,1%, $p<0,001$) jelenléte. Szignifikánsan gyakoribbnak találtuk a hipertónia (27,3% vs. 50,3%, $p<0,001$), hiperlipidémia (19% vs. 50,3%, $p<0,001$), iszkémiás szívbetegség (4,2% vs. 13,1%, $p=0,002$), kardiomiopátia (2,8% vs. 9,8%, $p=0,004$) előfordulását is.

5.4.2.7. APA pozitív betegek elemzése

A továbbiakban az APA pozitív betegeket elemeztük részletesebben. A vizsgált betegek körében a legritkábban előforduló antifoszfolipid antitest a lupusz antikoaguláns (17,83%) volt. Az aKL IgM 44,57%, az aKL IgG 48,45% gyakoriságú, az a β 2GPI IgM 41,47%, míg az a β 2GPI IgG 45,35% gyakoriságú volt az APA pozitív betegek csoportjában. Pozitív aGAPSS score-t 148 betegnél (57,36%) észleltünk. Az egyszeres APA pozitív betegeket összehasonlítva a kétszeres és háromszoros APA pozitív betegekkel nem találtunk szignifikáns eltérést egyik kardiális manifesztáció tekintetében sem. A háromszoros antitest pozitívak körében szignifikánsan gyakoribb volt az APS és a mélyvénás trombózis gyakorisága. Az APA+ csoportra vonatkozó elemzésekben az egyes változók közötti összefüggések feltárására alkalmas statisztikai vizsgálatokba azokat a kardiális manifesztációkat vettük be, amellyel legalább 10 beteg rendelkezett. Vizsgáltuk az egyes antifoszfolipid antitestek izotípusa és az iszkémiás szívbetegség, a mitrális prolapszus, a mitrális insuficiencia, a trikuszipidális insuficiencia, aorta insuficiencia és kardiomiopátia közötti összefüggéseket. A hőtérképről leolvasható, hogy az egyes kardiális eltérések fennállása, vagy hiánya esetén a betegek hány százalékánál figyelhetők meg az egyes antitestek. Valamennyi vizsgált kardiális manifesztáció esetén a leggyakoribbnak az antikardiolipin IgG pozitivitást, míg legritkábbnak a lupusz antikoaguláns pozitivitást találtuk.

Az ISZB-s betegek esetében az a β 2GPI és aKL antitest IgM és IgG izotípusa is szignifikánsan gyakoribb volt, de az antitestek ISZB-re gyakorolt hatása kicsi. Az LA esetén nem mutatkozott

statisztikailag szignifikáns különbség. Az aGAPSS is elhanyagolható korrelációt mutatott az ISZB-vel. Az AI-s betegek esetében az a β 2GPI IgG és aKL IgM/IgG izotípusa szignifikánsan gyakrabban fordult elő, az antitestek AI-re gyakorolt hatása kicsi. Az a β 2GPI IgM és LA esetén nem volt szignifikáns különbség. Az aGAPSS elhanyagolható korrelációt mutatott az AI-vel is. A TI-s és MI-s betegek esetében a β 2GPI és aKL antitest IgM és IgG izotípusa, valamint az LA is szignifikánsan gyakoribb volt. Az antitestek TI-re és MI-re gyakorolt hatása közepesnek mutatkozott (az LA kivételével, amely kicsi). Az aGAPSS közepes korrelációt mutatott az TI-vel és MI-vel is. Az MP-s betegek esetében az a β 2GPI és aKL antitest IgM és IgG izotípusa is szignifikánsan gyakrabban fordultak elő, az MP kialakulására az a β 2GPI Ig-k kicsi, az aKL Ig-k közepes hatást mutattak. Az LA esetén nem volt szignifikáns különbség. Az aGAPSS gyenge, de statisztikailag szignifikáns korreláció mutatott az MP-vel. A CM-s betegek esetében az a β 2GPI és aKL antitest IgM és IgG izotípusa, valamint az LA is szignifikánsan gyakoribb volt, az antitestek CM-re gyakorolt hatása kicsinek bizonyult. Az aGAPSS gyenge, de statisztikailag szignifikáns korreláció mutatott a CM-mel. Az antitestek közül minden kardiális eltérésre az aKL IgG volt a legnagyobb hatással. Eredményeink alapján próbáltunk olyan aGAPSS pontszámot találni, mely esetében nagyobb valószínűséggel fordul elő nem trombotikus kardiális manifesztáció. A kardiomiopátia kivételével minden vizsgált kardiális eltérés esetén a 8,5 pont feletti, míg a kardiomiopátia esetében a 9,5 pont feletti aGAPSS érték látszik prediktívnek az adott kardiális manifesztáció kialakulására.

6. Megbeszélés

Az SLE a szisztémás autoimmun kórképek klasszikus képviselője, mely fiatal beteg populációt érint, a kórlefolyás egyénenként nagyon változatos lehet. Az SLE-t rossz prognózisú betegségként tartotta számon a szakmai közvélemény, ugyanakkor az utóbbi két-három évtizedben a túlélési adatok jelentősen javultak. Ennek ellenére még mindig vannak olyan tényezők, amelyek negatívan befolyásolják a prognózist, ilyen például a gyermekkori kezdet, a magas károsodási index, a lupusz nefritisz jelenléte vagy az antifoszfolipid szindróma társulása. Munkám során ezeket igyekeztünk vizsgálni a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Klinikai Immunológiai Tanszéken gondozott SLE-s betegek körében.

6.1. A felnőtt-és gyermekkori SLE összehasonlító vizsgálata

Az SLE az esetek 10-20%-ában gyermekkori manifesztálódik. A klinikai tünetek, szerológiai sajátosságok, a betegség kezdete, az alkalmazott immunszuppresszív kezelés alapvetően eltérhet a felnőttkori formától. Típusos esetben a gyermekkori forma súlyosabb, gyakoribb a lupusz nefritisz, a hematológiai eltérések, a fényérzékenység, a neuropszichiátriai tünetek, a mukokután manifesztációk előfordulása.

Irodalmi adatok alapján a gyermekkori forma incidenciáját és prevalenciáját is földrajzi és etnikai tényezők egyaránt befolyásolják. Hasonlóan a felnőttkori formához az afro-amerikaiakban, az ázsiai és hispán gyerekek között gyakoribb az SLE előfordulása, összehasonlítva a kaukázusi populációval. Az incidenciája 0,3-0,9/100.000 gyermek/év a prevalenciája 3,3-24/100.000 gyermek, ezek alapján ritka betegség. Általában 11-12 éves korban kezdődik a betegség, 5 éves kor alatt ritkán fordul elő.

Magyarországon egyetlen centrumban sem gondoznak nagyszámú gyermekkori SLE-s beteget, így a magyar gyermek SLE-s betegek jellemzői hiányosak voltak. A Semmelweis Egyetem Gyermekklinikájának koordinálásával 2011-ben jött létre magyar gyermek SLE regiszter, amelyhez adatokat mi is szolgáltatunk, majd a Tanszékünkön gondozott nagyszámú felnőtt

SLE-s beteg klinikai jellemzőit össze tudtuk hasonlítani a regiszterben szereplő gyermek SLE-s betegek adataival.

Az SLE döntően a nőket érinti, a gyermekkori formában is női dománinca mutatható ki, de irodalmi adatok alapján nem 9:1-hez, hanem 4:1-hez a lányok és fiúk aránya. Ezeket a megfigyeléseket saját munkánkba megerősíteni nem tudtuk, összességében majdnem hasonló felnőttkori női dominanciát találtunk, sőt a pubertás előtti gyermekek pedig csaknem mind lányok voltak, vagyis az SLE a fiúkat Magyarországon kevésbé érint.

Eredményeink alapján számos klinikai tünet gyakrabban fordult elő gyermekek között. A mukokután tünetek közül a fényérzékenység és a nyálkahártya fekélyek kialakulásával gyakrabban kell számolnunk, míg diszkoid lupusz nem fordul elő a felmért juvenilis SLE-s populációban. Szinte valamennyi munkacsoport gyakorinak találta a bőrtünetek kialakulását SLE-s gyermekekben, ezek közül a leggyakrabban a pillangó eritémával lehet találkozni, de hasonlóan a saját adatainkhoz gyakori a nyálkahártya fekélyek kialakulása és alopecia is, valamint ritkább a DLE jelentkezése.

Több munkacsoport a lupusz nefritisz jelentkezését szintén gyakoribbnak írta le a gyermekkori induló formában. A korai diagnózis elengedhetetlen. Egyre több adat áll rendelkezésünkre a gyermekkori lupusz nefritisz rizikó faktorairól és szerencsére gyűlnek a tapasztalatok a kezeléssel is. Különböző munkacsoportok megfigyelései alapján a férfi nem, hipertónia, alacsony C3 komplement fehérje szint, neutropénia, dizmorf hematuria, magasabb SLEDAI pontszám, emelkedett kreatinin szint, diszlipidémia a lupusz nefritisz prediktorai a gyermekkori SLE-ben. Adataink megerősítik azt a tényt, hogy a lupusz nefritisz gyakoribb a gyermekkori formában. Az általunk vizsgált betegpopulációban a gyermekeknél szignifikánsan gyakoribb volt a lupusz nefritisz, és ez a különbség a prepubertás kori esetekből adódott, ugyanis eredményeink szerint a pubertást követően a veseérintettség gyakorisága a felnőttkori formával egyezett meg. Az egyes szövettani típusok közül mind a gyermekkori, mind a felnőttkori formában a diffúz proliferatív lupusz nefritisz volt a leggyakoribb, mint ahogy azt egy korábbi felmérésben is találtuk. Amikor megvizsgáltuk a különböző szövettani típusok előfordulását azt találtuk, hogy a diffúz proliferatív típus szignifikánsan gyakoribb a felnőttkori formában, míg a mezangiális lupusz nefritisz a gyermekek körében volt gyakoribb. Ezeket az eredményeket más munkacsoportok nem erősítették meg. A vesebetegség klinikai megjelenése sem volt egységes az általunk vizsgált beteg populációban. Klinikai tünetek tekintetében a gyermekek körében elsősorban nefritisz-, míg a felnőtteknél gyakoribb a nefrózis szindróma jelentkezése. Vizsgálva a pubertás előtti és utáni időszakot megállapítható, hogy a pubertás utáni forma hasonló a felnőttkori formához, amely valószínűleg többek között a pubertás után bekövetkező hormonális és egyéb változásoknak tulajdonítható.

A veseérintettségen túl a gyermekek között gyakoribbnak találtuk a hematológiai eltéréseket is, ezt más munkacsoportok is gyakoribbnak írták le. Régebbi megfigyelés, hogy a gyermekkori immun trombocitopénia (ITP), amennyiben antinukleáris antitest pozitivitással társul, erősen prediktív SLE kialakulására. Gyakran a hematológiai manifesztációk a lupusz első klinikai tünetei gyermekek körében. Mi magunk is tapasztaltuk, hogy az esetek 57%-ában a gyermekkori formában hematológiai manifesztációk voltak az első tünetek, míg felnőtteknél ez az arány kevesebb, csak 24%-os volt.

A poliartritisz és a neurológiai tünetek beteganyagunkban a felnőtteknél fordultak elő gyakrabban. A neurológiai tüneteket más szerzők gyakoribbnak találták gyermekeknél. A központi idegrendszeri érintettség általában a betegség első évében jelentkezik, a leggyakoribb eltérések a fejfájás, hangulatzavarok, epilepszia, pszichózis, cerebrovaszkuláris betegség. Korábban, a kilencvenes években több tanulmány is született, amelyekben a harmadik

leggyakoribb halálok volt a gyermekeknél a neurológiai érintettség, ezeket az adatokat a 2000-es évek közleményei is megerősítették. Adataink szerint a neurológiai tünetek közül az epilepszia és pszichózis ritkábban fordulnak elő gyermekekben, mint felnőttekben, sajnos az egyéb neuropszichiátriai manifesztációkat a regiszterben nem gyűjtöttük össze, emiatt a többről nyilatkozni nem tudtunk. Ugyanakkor egy korábbi vizsgálatunk alapján a neurológiai érintettség kedvezőtlen prognosztikai tényezőnek számít SLE-s betegekben, ezért gyermekeknél és felnőtteknél egyaránt fokozott figyelmet igényel.

Az antitestek tekintetében a legtöbb szerzőcsoport nem talált eltérést a gyermek és felnőttkori formában. Saját betegcsoportunkban a lupuszra karakterisztikus antitestek közül az antinukleáris antitest és anti-DNS azonos gyakoriságú volt mindkét csoportban. Korábban Levy és munkatársai az anti-DNS pozitívítást gyakoribbnak találták gyerekekben. Az antifoszfolipid antitestek közül a kardiolipin és béta2-glikoprotein I elleni antitestek gyakrabban fordultak elő a felnőttek között, holott az irodalmi adatok szerint inkább gyermekek körében gyakoribb. Ugyanakkor a társuló antifoszfolipid szindróma mind a juvenilis, mind a felnőttkori formában azonosnak bizonyult. Érdekes módon az anti-Jo-1 és anti-Scl-70 pozitívítást gyakoribb volt a gyerekek körében, de ezt klinikai tünetek nem kísérték, nem volt sem miozitiszre, sem szisztémás szklerózisra utaló klinikai tünete egy gyermeknek sem és intersticiális tüdőbetegség kialakulásával sem találkoztunk.

Egyes szerzők szerint a juvenilis SLE-s betegek között több a kialakult szervi károsodás mértéke, melyet jelen vizsgálatunkban megerősíteni nem tudtunk, bár a követési idő a gyermekek esetében rövidebb volt. A magasabb SDI-vel rendelkező betegek aránya mindkét csoportban azonos volt, ami felhívja a figyelmet a krónikus szervi károsodások szűrésére és megelőzésének fontosságára, mind gyermek mind felnőttkori SLE-ben.

A gyerekek várható túlélése rosszabb volt a felnőttekhez képest, hasonló eredményeket közöltek norvég szerzők is néhány évvel ezelőtt. A vizsgálatuk 1999 és 2022 között zajlott, vagyis mintegy 10 évvel később zárult le, a mi vizsgálatunkhoz képest. Eredményeik szerint a gyermekkori forma mortalitásának standardizált incidenciaráta 7,2 volt míg a felnőtteké 1,8, ami jelentős különbséget jelez a két forma között.

6.2. Krónikus szervi károsodások vizsgálata

Az SLE krónikus betegség, klasszikus formában remissziók és exacerbációk válthatják egymást. A betegségaktivitás követésén túl legalább annyira fontos a krónikus szervi károsodások vizsgálata, azok lehetőség szerinti kivédése, mivel a betegek hosszútávú prognózisát meghatározhatják. Az aktivitás és károsodás nem független egymástól, kialakulásukat azonban számos egyéb tényező befolyásolja. A nem befolyásolható tényezők közé tartozik a nem, a genetikai háttér, a betegség indulásának időpontja, míg befolyásolható tényezőnek számítanak a gyógyszerek adverz hatásai, az antifoszfolipid antitestek jelenléte vagy a betegség aktivitás. Az aktivitás kivédésével, illetve adekvát kezelésével a károsodások egy része megelőzhető. 2014-ben publikálta az EULAR a treat-to-target elvet, amelyben az alacsony betegségaktivitás vagy remisszió elérése és a glükokortikoid kezelés minimalizálása a legfőbb cél. Számos munkacsoport talált összefüggést ezen paraméterek és a krónikus szervi károsodások kialakulása között. Mindenesetre a kezelési stratégia átalakulása mára egyértelművé tette, hogy a fellángolások kivédése egyértelműen segít a krónikus szervi károsodások megelőzésében.

Munkacsoportommal érdemesnek találtuk megvizsgálni a krónikus szervi károsodások kialakulását SLE-s betegeink körében, keresni azokat a befolyásolható faktorokat, amelyeket a mindennapi gondozás során esetleg korrigálni tudunk.

Ismert, hogy férfiakban a lupusz rosszabb prognózisú betegség lehet, és a krónikus szervi károsodások tekintetében is magasabb lehet a károsodási pontszám. Saját betegeink körében ezt más munkacsoportok eredményeihez ellentétben nem tudtuk megerősíteni. A károsodások bármely szervrendszerben kialakulhatnak, de mégis vannak kitüntetett szervi eltérések. Saját betegeink körében a kardiovaszkuláris és neuropszichiátriai károsodásokat találtuk a leggyakoribbnak, míg mások a muszkuloszkeletális vagy a mukokután rendszer érintettségét írták le leggyakoribb formaként.

Feltételeztük, hogy azon betegek körében, akik hosszabb ideje szenvednek lupuszban, gyakoribb a fellépő krónikus szervi károsodások száma is. Mindezt befolyásolhatja az is, hogy így nagyobb mennyiségben és hosszabb ideig részesülnek immunszuppresszív terápiában. Saját beteg populációnkban úgy találtuk, hogy 10 éves betegség fenállás után nő meg szignifikánsan az SDI, ami ezt követően csak 25 év után változott ismételt szignifikánsan. A betegség-időtartamot több nemzetközi munkacsoport is a krónikus károsodást befolyásoló tényezőként jelölte meg. Cassano és munkatársai argentin, míg Gladman és munkatársai kanadai betegekben az SDI lineáris emelkedését tapasztalták, míg Becker-Merok hozzánk hasonlóan plató fázist észlelt 10 éves betegség fenállást követően. Érdekes módon a centrumunkban a betegek nagyobb arányban rendelkeztek egynél több SDI pontszámmal, mint más európai centrumokban, de a követési idő nálunk a 10 évet meghaladta, amikor a károsodások száma láthatóan szignifikánsan megemelkedik.

Mára már egyértelművé vált, hogy a fellángolások megelőzése csökkenti az SDI pontszámot. Saját vizsgálatunkban még nem találtunk szignifikáns összefüggést, bár a saját betegpopulációnkban is megfigyelhető volt az a tendencia, hogy a magasabb SDI pontszámmal rendelkező betegeknek gyakoribbak voltak az aktív periódusok. Az utóbbi években megjelent publikációkban azonban már egyértelműen erről számolnak be.

A diagnóziskori életkor is szignifikáns befolyásolhatja az SDI-t, mint ahogy mi is tapasztaltuk. Eredményeink szerint a 40 év alatt kezdődő klasszikus lupusznál kevesebb károsodás alakult ki, mint a 40 év feletti kezdet esetén. Ezzel más kutatók eredményei is összhangban vannak, ugyanakkor ellentétes megfigyelések is születtek, több szerzőcsoport sem talált különbséget amikor az életkori kezdetet vizsgálta.

A betegek kezelése kapcsán alkalmazott immunszuppresszív terápia és SDI kapcsolata is fontos. Azt már régen látjuk, hogy a kortikoszteroid kezelés hosszútávú alkalmazása nagyon sok mellékhatással jár és jelentős szerepe van a krónikus szervi károsodások kialakulásában is. Több szerző is vizsgálta a szteroid és SDI kapcsolatát. Thamer és munkatársai a kumulatív szteroid dózis és SDI kapcsán írták le, hogy szignifikáns összefüggés van a prednizolon kumulatív dózisa és az SDI között. Mi magunk is azt találtuk, hogy a magas kumulatív kortikoszteroid dózis szignifikáns összefüggésben van a magasabb károsodási pontszámmal. Sőt a katarakta, az oszteoporózis kialakulásához szignifikáns mértékben hozzájárul, és befolyásolja a cerebrovaszkuláris eseményeket, a miopátiát, az alsó végtagi klaudikációt, az aszeptikus femur fej elhalást is, bár ez utóbbiakat nem szignifikáns mértékben. Az utóbbi években sorra jelentek meg azok a közlemények, amelyek a tartós kis dózisú vagy szteroidmentes menedzsment mellett teszik le a voksukat. A legutóbbi EULAR ajánlásban is az 5 mg vagy kevesebb prednizolon ekvivalens szteroid dózis elérése a cél. A szteroid mellett kérdés még, hogy a hagyományosan alkalmazott immunszuppresszív kezelés fokozza-e a krónikus szervi károsodások kialakulását. Mi magunk nem találtunk összefüggést sem a ciklofoszfamid, sem az azathioprin vagy a ciklosporin A és az SDI között. Korábban más munkacsoportok összefüggést írtak le elsősorban a ciklofoszfamid és azathioprin kapcsán, amit magyar SLE-s betegekben nem tudunk megerősíteni. Ugyanakkor az antimaláriás készítmények alkalmazása alapgyógyszerré vált SLE-ben, köszönhetően a számtalan pozitív

megfigyelésnek. Többek között mi is azt találtuk, hogy szignifikánsan csökkentette a krónikus szervi károsodásokat, amit számos más munkacsoport is megerősít.

A túlélési adatokat vizsgálva megállapíthatjuk, hogy vizsgálatunk 5, 10 és 15 éves túlélési adatai nagyon kedvezőek, különösen ha összehasonlítjuk egy nemrégiben megjelent metaanalízis adataival. Európában az átlagos 10 éves túlélési arányok 90-92%-osak szemben a saját vizsgálatunkban talált 98%-kal, míg Észak-Amerikában ez az arány mindössze csak 76-89%. Eredményeink alapján a férfiaknak, a magasabb kumulatív szteroidot szedőknek és a 4 feletti SDI pontszámmal rendelkezőknek szignifikánsan rosszabb a túlélése. Ezen faktorok közül a kumulatív szteroid dózisa csökkenthető, köszönhetően az utóbbi időben bevezetett célzott terápiáknak és ezzel az exacerbációk száma is csökkenthető, így az SDI értéke minden bizonnyal a jövőben jelentősen csökkeni fog.

6.3. Lupusz nefritisz vizsgálata

Az SLE egyik prognózist meghatározó manifesztációja a lupusz nefritisz. Jelentkezhet a betegség első tüneteként vagy a kórlefordulás során bármikor, de általában a betegség első 3-5 évében jellemző, és lehet akár az SLE egyetlen klinikai tünete is. Ez utóbbi tényrt veszi figyelembe a legújabb EULAR/ACR klasszifikációs kritérium rendszer, amely szerint a belépő kritérium megléte mellett elegendő szövettanilag igazolt IV-es típusú lupusz nefritisz jelenléte az SLE diagnózisának felállításához. A lupusz nefritisz megjelenési gyakorisága és súlyossága földrajzi, etnikai különbségeket mutat. A kaukázusi populációban is eltérő lehet, míg görög szerzők 555 kaukázusi SLE-s beteg vizsgálata során 20,3%-os gyakoriságúnak találták, addig a RELESSER spanyol regiszterből származó adatok alapján a lupusz nefritisz előfordulási gyakorisága hasonló a saját adatainkhoz, vagyis a betegek közel 1/3-a érintett. A spanyol regiszter több mint 4000 SLE-s beteg adatait foglalja magába, bár ebben nem csak kaukázusi betegek, hanem hispán betegek is szerepelnek. Iránból származó nagyszámú SLE-s beteg adatainak feldolgozása során a lupusz nefritisz előfordulása 68,1%, kínai irodalmi adatok 49-58%-os gyakoriságról számolnak be, kolumbiai szerzők pedig 51%-os előfordulási gyakoriságot említenek, ami jóval magasabb a saját adatainkhoz képest. Ez is bizonyítja, hogy az LN előfordulását genetikai, etnikai, földrajzi tényezők is egyaránt befolyásolják.

A saját LN-es betegcsoportunk szignifikánsan fiatalabb volt mind a diagnózis felállításakor, mind a vizsgálat idején a nem LN-es betegkhez képest, ez az adat hasonló más szerzők megfigyeléseivel.

Összehasonlítottuk az SLE egyéb szervi manifesztációit az LN-s és a nem LN-es betegek körében. A nem LN-es csoportban gyakoribbnak találtuk az SCLE, DLE előfordulását, míg más klinikai tünet tekintetében nem volt eltérés. Szintén gyakoribbnak találtunk más társuló szisztémás autoimmun betegséget, mint például az antifoszfolipid szindrómát, a Sjögren betegség vagy a reumatoid arthritisz társulását is. A lupusz nefritisz betegek körében gyakoribbnak csak az anémia jelentkezését találtuk, hematológiai manifesztációk a spanyol betegekénél is gyakrabban fordultak elő. Az iráni munkacsoport az LN-es betegek körében gyakoribbnak találta a fotoszenzitivitást, pillangó eritémát és központi idegrendszeri tünetek előfordulását, míg poliarthritisz és autoimmun hemolitikus anémia a nem lupusz nefritisz betegek körében fordult elő. A spanyol regiszterből származó adatok alapján a lupusz nefritisszel leggyakrabban szerozitisz, bőrtünetek, idegrendszeri manifesztációk, tüdőérintettség és hematológiai eltérések társultak. Mi magunk ezeket megerősíteni nem tudtuk, sőt a spanyol adatokkal ellentétben a magyar nem lupusz nefritisz betegekben gyakoribb volt az APS társulása, illetve egyéb szisztémás autoimmun betegség jelentkezése. Kolumbiai szerzők pedig a hipertónia és a pleuritisz gyakoribb előfordulását írták le az LN-es betegekben,

illetve az anti-DNS pozitivitást is magasabb arányban mérték. Tudjuk, hogy több autoantitest jelenléte is összefüggésbe hozható a lupusz nefritisz előfordulásával. Az anti-Sm, nukleoszóma elleni antitest vagy anti-C1q kapcsolata a lupusz nefritisszel jól ismert. Mi magunk az anti-RNP-t találtuk szignifikánsan gyakoribbnak a lupusz nefritiszes betegek körében, a RELESSER regiszter adatai alapján az anti-Sm előfordulása gyakoribb, míg az iráni munkacsoport az ANA pozitivitást találta gyakoribbnak LN-es betegeikben. Mivel betegeinknél nem történt minden esetben nukleoszóma elleni antitest és anti-C1q meghatározás, ezek gyakoriságát nem vizsgáltuk. Nem találtunk különbséget sem az ANA, sem az anti-DNS, sem az anti-Sm ellenanyagok tekintetében. Van olyan munkacsoport, akely az anti-SSA-t a rosszabb renális kimenetellel hozta összefüggésbe, míg kolumbiai szerzők éppen a protektív szerepét írték le. Mi azonban e tekintetben nem találtunk különbséget a két csoport között.

Az LN kezelésében, mint ahogyan az várható volt, a ciklofoszfamidot, az MMF-et, a rituximabot szignifikánsan gyakrabban alkalmaztunk, de antimaláriás készítményt ritkábban kaptak betegeink. Ennek hátterében az áll, hogy korábban nem volt bevett gyakorlat az antimaláriás kezelés rutinszerű alkalmazása minden betegnél. Ugyanakkor az elmúlt 15 év terápiás változásainak elemzése alapján megállapítottuk, hogy a klorokin alkalmazása szignifikánsan megnőtt az LN-es betegeknél, illetve gyakoribb az MMF alkalmazása mind indukciós, mind fenntartó terápiaként. Tudjuk, hogy a ciklofoszfamid és az MMF hatékonysága egyforma, de az MMF mellékhatás profilja kedvezőbb, emiatt fiatal, fertiliskorú betegek esetén ezt preferáljuk, emiatt ennek alkalmazása emelkedett, a ciklofoszfamidé pedig csökkent. Különösen kedvező változás, hogy a kumulatív szteroiddózis is szignifikánsan csökkent, ami mint korábbi vizsgálatunkban kimutattuk fontos tényező a krónikus szervi károsodások megelőzésében.

Eredményeink szerint a lupusz nefritisz képe is változott. Annak ellenére, hogy az LN-es betegek körében az SLE egyéb klinikai manifesztációi nem voltak gyakoribbak a nem veseérintett betegekhez képest többszervi eltérésben is történt változás, amikor két 15 éves időszakot hasonlítottunk össze. Szignifikánsan csökkent a szerozitiszek, valamint a neuropszichiátriai manifesztációk gyakorisága, valamint szignifikánsan csökkent az SDI is. Kétszer 10 éves periódus összehasonlítását végezték Mok és munkatársai is. A vizsgálat szerint a második évtizedben diagnosztizált betegek esetében gyakoribbá vált az anti-ENA antitestek jelenléte, amit valószínűleg a laboratóriumi módszerek fejlődése magyaráz. Saját adataink alapján azonban ilyen irányú változást nem észleltünk. Azt is kimutatták hozzánk hasonlóan, hogy az SDI értéke szignifikánsan csökkent, aminek a hosszútávú túlélésre lehet hatása. Az SDI-nek eredményeink alapján a nem veseérintett betegek túlélésére volt hatása, a két pont feletti károsodási pontszám szignifikánsan rontotta a betegek túlélését, míg az LN-es betegeket nem befolyásolta. Ez a pontszám alacsonyabb az előző alfejezetben leírt SDI értékhez képest. Amikor az SDI túlélésre kifejtett hatását vizsgáltuk, ott ez a szám 4 pontnak adódott. Ennek a magyarázata az lehet, hogy ez egy későbbi vizsgálat, nem ugyanazok a betegek vettek benne részt, alapvetően kevesebb az SDI pontszám is manapság, ugyanakkor egyértelműen látható, hogy kevesebb SDI pontszám is rontja a betegek túlélési mutatóit.

Egy olasz munkacsoport közel 500 beteg adatai alapján vizsgálta a lupusz nefritisz klinikai és hisztológiai jellemzőinek, valamint a betegség kimenetelének alakulását 50 év távlatában. Végkövetkeztetésük szerint az elmúlt években a lupusz nefritisz súlyossága mérséklődött, és a betegség prognózisa is kedvezőbbé vált. Ezt a megállapítást saját eredményeink is megerősítik. A túlélést tovább vizsgálva nem találtunk szignifikáns különbséget az LN-es és nem LN-es betegek rövid- és hosszútávú túlélésében sem, bár 15 év után az LN-es betegek mutatói rosszabbak, de a különbség statisztikailag nem szignifikáns. A férfi nem az LN-es betegek körében nem befolyásolta szignifikánsan a túlélést, míg a nem LN-es csoportban negatív prognosztikai tényezőként szerepelt. Doria és munkatársai SLE-s betegek túlélését vizsgálva a

férfi nemet, a lupusz antikoaguláns jelenlétét és a súlyos betegséget jelölték meg negatív prognosztikai tényezőknek, valamint azt találták, hogy a glomerulonefritisz szintén rontotta a túlélési mutatókat. Lou és munkatársai nem találtak különbséget sem az LN, sem a teljes SLE populáció túlélésében a nemek tekintetében, a fiatalabb életkor és a nem-kaukázusi rassz között figyeltek meg szignifikáns különbséget.

Azt is megvizsgáltuk, hogy az alacsony betegségaktivitás és remisszió elérése hogyan befolyásolja a betegek túlélési mutatóit. Egyértelműen kiderült, hogy a remisszió elérése mind az LN-es, mind a nem LN-es csoportban szignifikánsan javítja a túlélést, míg az alacsony betegségaktivitás csak a lupusz nefritisz csoportban jelent előnyt. Egy prospektív multicentrikus vizsgálat eredménye alapján az LDA szignifikánsan javította a betegek túlélését és a remisszió ehhez képest már nem javított az adatokon. Saját eredményeink alapján a lupusz nefritisz betegeknek már elegendő az alacsony betegségaktivitás elérése, de a nem veseérintett csoportban a terápiás célnak a remisszió elérésének kell lennie. Azt is tudjuk, hogy az LDA és remisszió elérése csökkenti a krónikus károsodások kialakulását és csökkenti az SDI-t, így járulhat hozzá a túlélés javulásához. Betegeink vezető halálai összhangban vannak a nemzetközi adatokkal, amelyek szerint a kardiovaszkuláris betegségek, az infekciók és a tumorok képezik a fő halállokokat. Mind a lupusz nefritisz, mind a nem LN-es betegeknek vezető halálai a kardiovaszkuláris betegségek, a nem LN-es betegeknek ezt a tumoros mortalitás követi. A súlyos szepsist, mint halálai előfordulását szignifikánsan gyakoribbnak találtuk az LN-es betegekben, melyet feltehetően a potensebb immunszuppresszáns kezelés magyaráz.

Ennek a munkának a második részében csak a lupusz nefritisz betegek adataival dolgoztunk. Egy teljesen új megközelítés alapján dolgoztuk fel a betegek adatait. Abból az irodalmi tényből indultunk ki, hogy minden lupusz nefritisz betegnek krónikus vesebetegsége van. A CKD stádiumok definiálásához a KDIGO irányelveit követtük. Az általunk CKD 3-5 stádiumú vesebetegek az irodalomban eddig definiált CKD-nak, míg a CKD 1-2-es stádiumú vesebetegek az irodalomban a nem CKD kategóriának feleltek meg, így adatainkat össze tudtuk hasonlítani más munkacsoportok eredményeivel. Munkánkban azokat a prognosztikai faktorokat kerestük, amelyek a CKD 3-5-ös stádiumú vagy végstádiumú vesebetegség (CKD5 vagy ESRD) kialakulásához vezetnek.

Az LN diagnózisának arany standardja a vesebiopszia végzése. Irodalmi adatok alapján a leggyakoribb szövettani altípus a IV-es típusú, diffúz proliferatív lupusz nefritisz. Saját betegek körében is hasonló gyakoriságot figyeltünk meg, a IV-es típus az esetek közel 60%-ában fordult elő. Hasonló eredményekről számolnak be Vajgel és munkatársai is, bár az ő adataik nem kaukázusi populációból származnak. Egy nemrégiben megjelent összefoglaló közlemény szintén azt emeli ki, hogy a IV-es típus a leggyakoribb, nemcsak az első, hanem az ismételt vesebiopsziák során is. Az általunk vizsgált betegek körében krónikus vesebetegség progressziója (CKD 3-5) a betegek 27,6 %-ában jelentkezett a vizsgált 33 év alatt. Egy egyiptomi munkacsoport 5 év alatt 32,7 %-os CKD-t észlelt nagyszámú, több mint 900 lupusz nefritisz beteg vizsgálata során. Ezek az adatok a mi adatainktól eltérően nem kaukázusi populációból származnak. Az ESRD gyakorisága a beteg populációnkban 9,4 %-osnak adódott, ami hasonló, mint a RELESSER regiszter adatai, ahol 10,35 %-os volt. Platinga és munkatársai az ESRD 5 éves kumulatív incidenciáját kaukázusi rasszban 2,5 %-nak, míg az afro-amerikaiak körében 6,4 %-nak találták. Hanly és munkatársai nemzetközi vizsgálatukban hasonló eredményekről számoltak be: az összes LN-es betegre vonatkozóan az ESRD 5 éves kumulatív incidenciája 3,3%, míg a 10 éves incidenciája 4,3% volt. A saját, több mint 3 évtizedes eredmények ezek alapján jónak mondhatók.

Amikor összehasonlítottuk a CKD 3-5 stádiumú és CKD 1-2 stádiumú betegek demográfiai,

klinikai, laboratóriumi adatait és a renális kimeneteleket az találtuk, hogy a CKD 3-5-ös stádiumú betegek idősebbek voltak, gyakoribb volt a Sjögren-szindróma társulása. Hasonlóan idősebbnek találták a CKD-s betegeket Park és munkatársai koreai populációban. Az eredményeik alapján az LN diagnózisakor észlelt hipertónia, a magasabb szérumban kreatinin és a csökkent eGFR, a nefrotikus proteinuria szignifikánsan gyakoribb volt a CKD-s csoportban. Ezeket a paramétereket saját vizsgálatunkban nem tudtuk elemezni, mivel a hosszú követési idő miatt nem állt rendelkezésre minden beteg kiindulási laboratóriumi eredménye. Saját beteganyagunkban, hasonlóan más eredményekhez, szignifikánsan gyakoribbnak találtuk a CKD 3-5-ös stádiumú csoportban a IV-es típusú lupusz nefritist és a szövettannal értékelt magasabb krónicitási indexet, de az aktivitási indexszel nem találtunk összefüggést. A CKD 3-5-ös stádiumú csoportban szintén gyakoribbnak találtuk a direkt Coombs pozitivitást, ugyanakkor az anti-DNS pozitívitas szignifikánsan ritkábban fordult elő, ami az irodalmi adatoknak ellentmond és bennünket is meglepett. Ennek az lehet a magyarázata, hogy tradicionálisan az anti-C1q és anti-DNS antitesteket tekintettük a LN kialakulása szempontjából a legfőbb patogenetikai tényezőnek, ugyanakkor az újabb kutatások a vese érintettségére specifikusabb antitesteket írtak le, mint az anti-enoláz, anti-annexin 1, anti-aktinin, vagy az anti-SOD2, mely utóbbi befolyásolja az antioxidáns folyamatokat, ilyen módon részt vesz a fibrózis és a vesefunkció romlás kialakulásában. Elképzelhető, hogy ezek az antitestek specifikusabbak lehetnek lupusz nefritiszre. Ezen túl az anti-DNS-nek több izotípusa is létezik, nem mindegyiket mutatjuk ki, így valójában nem tudunk arról nyilatkozni, hogy a CKD 3-5 csoportban más izotípusú anti-DNS nincs-e jelen. (234) Spanyol regiszter adatok alapján az ESRD szignifikáns összefüggést mutatott az anti-DNS pozitívitasával ugyanakkor azt is leírták, hogy a hemolitikus anémia és ESRD között is szignifikáns összefüggés van, az izolált Coombs pozitívitasról nem nyilatkoztak.

Egyéb antitestekkel kapcsolatban megoszlanak az irodalmi adatok. A RELESSER tanulmányból az anti-Sm és a rosszabb renális kimenetel összefüggése ismert, saját tanulmányunkból pedig az anti-RNP, anti-SSB és Coombs-pozitívitasával találtunk összefüggést. Van olyan munkacsoport, amelyik az anti-RNP jelenlétével ritkábbnak írta le a LN előfordulását. Egy saudi munkacsoport velünk egy időben közölt egy tanulmányt, amelyben vizsgálták az anti-Sm, anti-SSA, anti-RNP együttes jelenléte és a LN közötti összefüggést. Azt találták, hogy ha ezek az antitestek jelen vannak, nagyobb eséllyel alakul ki a betegség első öt évében lupusz nefritisz. Direkt patogenetikai kapcsolatról egyelőre nincs információ. Saját megfigyelésünk kapcsán úgy gondolom, hogy a jövőben prospektív megfigyeléssel tudjuk az általunk talált eltéréseket megerősíteni.

A terápia tekintetében nem találtunk különbséget a CKD 3-5-ös és CKD 1-2-es stádiumú csoportokban, kivéve a nagyobb kumulatív szteroid dózist. Ennek az lehet az oka, hogy a CKD 3-5-ös stádiumú betegek súlyosabb lefolyású LN formák lehettek és nagyobb adagú szteroidra volt szükség. Nem meglepő módon a CKD 3-5-ös stádiumú betegek között kevesebb volt a KR-ban lévő és több a non-responder beteg. Magasabb SDI pontszámot és magasabb mortalitást is észleltünk a CKD 3-5-ös stádiumú csoportban, de halálokokban nem mutatkozott különbség. Eredményeink alapján univariáns és multivariáns analízissel is a 42 év feletti életkor a IV-es típusú lupusz nefritisz, a Coombs teszt pozitívitas és a magasabb krónicitási index bizonyult prediktívnek a CKD 3-5 stádium kialakulása szempontjából. Több munkacsoport is a hipertóniát, az emelkedett kreatinin szintet, a remisszió hiányát jelölik meg prediktív faktornak. A magasabb krónicitási indexet viszont számtalan munkacsoport is prediktívnek írja le mind a CKD, mind az ESRD kialakulása szempontjából. (227,231) Mi magunk a 3,5 pontot találtuk olyan értéknek, mely felett mind a CKD 3-5 stádium, mind az ESRD kialakulása is gyakrabban várható.

Az ESRD-s és nem ESRD-s betegek adatait is összevetettük. Az SLE klinikai tüneteiben nem találtunk eltérést, de az anti-RNP és anti-SSB pozitívitas szignifikánsan gyakoribb volt az

ESRD-s csoportban. Több munkacsoport is az anti-SSA-t találta az ESRD független prediktorának, az anti-SSB-t nem említették. Univariáns logisztikus regressziós analízis során az anti-RNP és anti-SSB pozitivitás is prediktívnek bizonyult az ESRD kialakulására a magasabb krónicitási index mellett, de multivariáns analízis során csak a magasabb krónicitási indexet találtuk prediktívnek. Más munkacsoportok az ESRD fő prediktoraként a hipokomplementémiát, a III-as, IV-es, VI-os típusú lupusz nefritiszt, a magas vérnyomást, az idősebb életkort, a férfi nemet és a fekete rasszt azonosították. Mi magunk a III-as típusú LN-t nem találtuk gyakoribbnak, sőt sem a CKD 3-5 stádium, sem az ESRD-s csoportban nem fordult elő.

Tekintettel arra, hogy a IV-es típusú lupusz nefritisz volt a leggyakoribb szövettani típus és a III-as típusú LN-es csoportban nem fordult elő CKD 3-5 stádium és ESRD-s betegek között, a IV-es típusú LN-t vetettük össze a nem IV-es típusú LN-nel. Duran és munkatársai vizsgálták a proliferatív és nem proliferatív LN-es betegek klinikai sajátosságait, betegség kimenetelt. Azt találták, hogy a két csoport között az SLE klinikai tüneteit illetően nincs különbség, mint ahogy mi sem találtunk eltérést a IV-es és nem IV-es LN-es betegek között. A veseaktivitást jelző több paraméterben találtak szignifikáns különbséget mint például a szérum kreatinin szint, az eGFR, a proteinuria, a hipokomplementémia, az aktív vizelet üledék vagy a renális SLEDAI. Mi ezeket a paramétereket nem vizsgáltuk. Mi magunk szignifikánsan magasabbnak találtuk az aktivitási és krónicitási indexet a IV-es típusú lupusz nefritisz betegekben. Egy kolumbiai munkacsoport hasonló eredményeket kapott, amikor a proliferatív és nem proliferatív LN-es betegeket hasonlították össze. A terápiában csak a ciklosporin A tekintetében találtunk eltérést: IV-es típusú LN-ben szignifikánsan ritkábban alkalmaztuk, hasonlóan Duran és munkatársaihoz akik proliferatív LN-ben használták kevesebbszer. A mortalitás tekintetében nem mutatkozott különbség a IV-es és nem VI-es típusú LN-es betegek között, de a IV-es típusú LN-es betegek körében szignifikánsan ritkább volt a tumoros mortalitás.

Végül a komplett, parciális renális választ adó betegeket és non-respondereket is összehasonlítottuk. A komplett renális választ adó betegek betegség fennállási ideje hosszabb volt és idősebbek is voltak a parciális renális választ adó betegekhez képest. A non-responderek között szignifikánsan magasabb volt a károsodási index, a CKD 3-5 stádium és ESRD gyakorisága. Klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések tekintetében nem találtunk eltérést az egyes betegcsoportok között, ugyanakkor a terápiájuk különbözött. A parciális renális választ adó betegeknél szignifikánsan gyakrabban használtuk az újabb készítményeket, így az MMF-et, a takrolimuszt és a belimumabot is. A lupusz nefritisz terápiás ajánlásába ezek a készítmények az utóbbi években kerültek bevezetésre. A legújabb KDIGO és ACR/EULAR ajánlás is tartalmazza ezeket a készítményeket. Valószínűleg az újabb törzskönyvezett készítmények egyre szélesebb körben kerülnek majd alkalmazásra, nemcsak a parciális renális választ adó betegeknél, hanem a teljes lupusz nefritisz beteg populációban is. Az immunuszuppresszív készítmények közül szintén gyakoribb volt a szteroid terápia alkalmazása a parciális renális választ adó betegeknél. A komplett renális választ adó betegek aktuálisan ritkábban szedtek szteroidot, mely a jelenlegi terápiás törekvéseinkkel szintén összhangban van. Ugyanakkor az antimaláriás készítmények alkalmazására még figyelni kell, ugyanis a betegek fele kapott csak antimaláriás szert, pedig tudjuk, hogy a HCQ számos ponton kedvező hatású a betegség kimenetelre. Park és munkatársai azt is leírták, hogy a hidroxiklorokin alkalmazása a lupusz nefritisz jelentkezése előtt védi a betegeket a CKD kialakulásától. A betegség kimenetel vizsgálata során azt találtuk, hogy a mortalitás nem különbözött az egyes csoportokban, de az LDA szignifikánsan gyakoribb volt a komplett renális választ mutató betegeknél, amely hosszútávon javíthatja a morbiditási és mortalitási mutatókat is. Ugyanakkor a non-responderek között magasabb károsodási pontszámot találtunk, melynek viszont negatív hatása lehet a hosszútávú kimenetelre.

6.4. SLE-hez társuló antifoszfolipid szindróma hatása a betegség lefolyására és kardiális érintettségre

Az SLE és az antifoszfolipid szindróma együttes előfordulása régóta ismert, gyakori jelenség. A két spektrumbetegség között számos átfedés van klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések tekintetében is. Az APS együttes előfordulása az SLE-vel növeli az SLE-s betegekben az artériás vagy vénás tromboembóliás események számát az átlag SLE-s betegpopulációhoz képest. SLE-ben és antifoszfolipid szindrómában is gyakoriak a kardiális manifesztációk. Mindkét betegségben gyakori a különböző valvulopátiák kialakulása. Emellett az antifoszfolipid antitestek szerepet játszanak az akcelerált ateroszklerózis folyamatában és többf. mechanizmuson keresztül kardiovaszkuláris szövődményekhez vezetnek. Ilyen például az antitrombotikus és plakk stabilizáló hatású annexin A5 plazmaprotein endotéliumhoz való kötődésének gátlása, de ide tartozik a fokozott lipid peroxidáció vagy az oxidált foszfolipidek felismerése is.

Az egyes antifoszfolipid antitestek előfordulása tekintetében megoszlanak az irodalmi adatok. Munkánk első felében végzett vizsgálatunkban összességében az antikardiolipin (58,48%) antitest fordult elő leggyakrabban, melyet az a β 2GPI (45,85%), és a lupusz antikoaguláns (19,49%) követett. Ugyanakkor, ha összehasonlítottuk a 2004 előtti és utáni időszakot a lupusz antikoaguláns gyakorisága beteganyagunkban is szignifikánsan nőtt. Egy kolumbiai tanulmányban lupusz antikoaguláns (51,5%), antikardiolipin, a β 2GPI, míg RELESSER-T spanyol regiszter adatai alapján aKL, LA és a β 2GPI a sorrend. Egy betegben többféle antitest is kimutatható volt egyszerre. Az APS-es betegek közel 80%-a kétszeres vagy háromszoros APA pozitív volt. Ez összhangban van más munkacsoportok megfigyeléseivel, amelyek szerint a többszörös antitestpozitivitás fokozott trombozisos kockázatot jelent, elsősorban mélyvénás trombozisos, pulmonális embólia esetében. Vizsgált SLE-s betegek közül 20,4%-ot diagnosztizáltunk APS-sel is, további 44,6%-uk volt trombotikus események nélkül APA+, és 35%-ukban nem mutattunk ki antifoszfolipid antitesteket. Ettől jelentősen eltérnek egy kolumbiai keresztmetszeti vizsgálat adatai, ahol a három csoport megoszlása a következő volt: APS 9,3%, APA+ 30,8%, APA- 59,8%, míg a fent említett RELESSER-T vizsgálat eredményei alapján az egyes csoportok megoszlása hasonló volt. Az APS nem trombotikus klinikai tünetei és egyéb SLE-s szervi manifesztációi tekintetében, a RELESSER-T regiszter adataitól eltérően nem találtunk szignifikáns különbséget az egyes csoportok között. Ilgen és munkatársai is azt találták, hogy az SLE-APS és az SLE-APA+ csoportokban egyéb SLE-re specifikus tünetek, úgymint a neurológiai tünetek, a pleuritisz, artritisz, valamint a nukleoláris ANA pozitivitás, és az endokarditisz is gyakoribb az SLE-s csoporthoz képest. Saját adataink nem erősítik meg ezt a megfigyelést.

Az SLE-APS csoportba tartozó betegek nagy része tartós antikoaguláns terápiában részesült, amely megfelel a nemzetközi ajánlásoknak, sőt a betegek közel ötöde antikoaguláns és trombotikus aggregációgátlót kapott egyszerre. Mindezek ellenére ismételt trombotikus események jelentkeztek a betegek 16,8%-ában. A PROMISSE tanulmány adatai szerint az APS-es LA-pozitív nők közül 44%-ban fordult elő terhességi, szülészeti komplikáció a hagyományos profilaktikus terápia mellett is. Saraiwa és munkatársai az APS-es populációt vizsgálva azt találták, hogy a bevont betegek 38,4%-ában fordult elő rekurrens trombozisos, antikoaguláns terápia ellenére. Kérdés, hogy elegendő-e ezen betegek esetében az antikoaguláns és trombotikus aggregációgátló terápia, vagy egyéb immunszuppresszív kezelés is indokolt. A ma elfogadott APS terápia az élethosszig tartó antikoaguláns és trombotikus aggregációgátló kezelés, de számos tanulmány vizsgálja az immunszuppresszív gyógyszerek adását, hogy a refrakter eseteket is hatásosan tudjuk kezelni. Szóba kerülhetnek immunmodulánsok és immunszuppresszív szerek, pl. a HCQ, adalimumab, belimumab, rituximab, certolizumab, eculizumab, de egyelőre csak kis létszámú esettanulmányok állnak

rendelkezésünkre. Egyre több adat van arra vonatkozóan, hogy az antimaláriás készítményeknek kedvező hatása van az antifoszfolipid antitestekre, kedvezően hatnak az ateroszklerotikus eseményekre is. A hidroxiklorokin több ponton képes befolyásolni az ateroszklerózisban részt vevő immunológiai mechanizmusokat. Az endotél diszfunkcióra gyakorolt kedvező hatásáról állatkísérletes eredmények állnak rendelkezésre ezen túl hatása van a Toll-like receptorokra, ezek funkcióját gátolja. Csökkenti számos proinflammatorikus citokin szekrécióját, valamint a T- és B-sejt aktivációt. Ezen túl feltehetően csökkenti a monociták endotél sejtekhez történő adhézióját is. Mindezekon túl a hidroxiklorokin jótékony hatását írták le a hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorokra, például a diszlipidémia és a diabétesz mellitus esetében.

Az ismételt trombotikus eseményt vagy súlyos APS komplikációt (CAPS, HELLP szindróma) elszenvedő betegek döntő többsége kétszeres vagy háromszoros antitest pozitivitással rendelkezett, vagyis eredményeink alapján a többszörös antitest pozitivitás nemcsak a legnagyobb trombózis rizikót, de az ismételt trombózis rizikóját is növeli.

Munkánk során abból a felismerésből indultunk ki, hogy az SLE és APS klinikai lefolyása változott az utóbbi két évtizedben, ami köszönhető a korábbi diagnózisnak, differenciáltabb immunszuppresszív kezelésnek, nemzetközi ajánlásoknak. Mindezek miatt hasonlítottuk össze az utóbbi 15 évet és az azt megelőző időszakot az egyes csoportokban, elsősorban az APS-re fókuszálva. A trombotikus események közül nőtt a mélyvénás trombózis előfordulási gyakorisága, melynek hátterében az állhat, hogy mélyvénás trombózis esetén hamarabb gondolunk APS jelenlétére és így a diagnosztika is pontosabb. Az utóbbi 15 évben diagnosztizált betegeknél akut miokardiális infarktus nem fordult elő, mely összefüggésben állhat azzal, hogy primer prevencióként alacsony dózisu aszpirint alkalmazunk valamint szignifikánsan nőtt az antimaláriás készítmények alkalmazása is, amelyek kedvezően hatnak az ateroszklerózisra. Egyéb trombotikus vagy nem kritérium tünetek tekintetében változást nem tapasztaltunk.

Az APA+ és az APA- csoportban szignifikánsan nőttek a hematológiai komplikációk, úgymint az anémia, a leukopénia és a trombocitopénia, ugyanakkor az APS csoportban ezt nem észleltük, ez inkább a lupusz manifesztációnak, semmint az APS következményének tartható. A teljes vizsgált betegcsoportban szignifikánsan csökkent az utóbbi 15 évben a központi idegrendszeri érintettség és csökkent azon betegek száma, akik krónikus szervi károsodással rendelkeznek, ugyanakkor a legtöbb központi idegrendszeri érintettség és több károsodási ponttal rendelkező beteg az APS-es csoportban volt.

Újabb trombotikus esemény az APS csoportban fordul elő antikoaguláns és trombocita aggregációgátló kezelés ellenére is. Az SLE-APS-es betegeink közül 19 betegnél fordult elő újabb trombotikus esemény, ami ezen betegcsoport 16,8%-át érintette, a 2004 előtti időszakban az esetszám dupla a 2004 utánihoz képest, mely azt sugallja, hogy az SLE-APS lefolyása valóban kedvezőbbé vált annak ellenére, hogy ebben a csoportban szignifikánsan több volt az elhunyt betegek száma. A halálokok megegyeztek más centrumok adataival, vizsgálatunkban is a kardiovaszkuláris szövődmények, az infekciók és a tumorok képezték a leggyakoribb halálokokat.

Tekintettel arra, hogy a kardiovaszkuláris halálozás vezető halálok SLE-ben felmértük a nem trombotikus kardiális manifesztációk gyakoriságát, összefüggést kerestünk a jelenlévő antifoszfolipid antitestekkel, illetve arra is kíváncsiak voltunk, hogy az aGAPSS pont prediktív-e a nem trombotikus kardiális manifesztációk kialakulására. Az általunk vizsgált betegpopulációban minden kardiális eltérés gyakoribb volt az antifoszfolipid antitest pozitív csoportban, de szignifikáns eltérést csak a mitrális és trikuszipidális insuficiencia esetében

találtunk. Az egy- és többváltozós logisztikai regressziós elemzések is megerősítették az APA pozitivitás és ezen szívbillentyűhibák közötti összefüggést. Hasonló eredményeket korábban több munkacsoport is leírt, míg mások nem találtak összefüggést.

Számos munkacsoport vizsgálta az antifoszfolipid antitest izotípusa vagy titere és valvulopátiák közötti összefüggést. Ebben a tekintetben nem egységesek az irodalmi adatok. Pons és munkatársai a lupusz antikoaguláns és dupla antifoszfolipid antitest pozitivitás esetén találtak gyakoribbnak a valvuláris manifesztációk kialakulását, valamint azt is leírták, hogy az artériás hipertónia, az APS diagnózisakor észlelt artériás trombózis, valamint a livedo retikularisz esetén is gyakoribb a valvulopátiák kialakulása. Nem találtak különbséget a primer és SLE-hez társuló szekunder APS-es betegek között. Djokovic és munkatársai pedig összesen 374 beteget elemeztek, közülük 260 primer és 114 SLE-hez társuló szekunder APS-es beteg volt. Azt találták, hogy az SLE-hez társuló APS-es betegekben szignifikánsan gyakoribbak a kardiális eltérések és hasonlóan a mi eredményeinkhez a valvulopátiákat találták a leggyakoribbnak. A valvulopátiák az antikardiolipin IgG-vel, az akut szívelégtelenséggel, míg a miokardiális infarktus a lupusz antikoagulánssal mutatott korrelációt.

Saját vizsgált betegpopulációnkban a bármilyen kardiális eltéréssel rendelkező betegek körében gyakoribb volt a sztrók előfordulása. Más munkacsoport is gyakoribbnak találta a sztrók kialakulását, elsősorban valvulopátiával rendelkező SLE-s betegek körében. A hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorok, úgymint hipertónia és hiperlipidémia is gyakoribb volt a kardiális manifesztációkkal rendelkező betegek körében, melyekről tudjuk, hogy betegség-specifikus rizikótényezőkön túl szintén jelentősen hozzájárulnak a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásához.

Mi magunk a valvulopátiák esetén gyakoribbnak találtuk az antikardiolipin IgG és IgM, valamint az anti- β 2glikoprotein I antitest IgG és IgM előfordulási gyakoriságát. A lupusz antikoaguláns nem befolyásolta a kardiális manifesztációk és ezen belül a valvulopátiák jelentkezését sem. A kétszeres és háromszoros APA pozitivitás és a kardiális manifesztációk között sem találtunk összefüggést. A háromszoros antifoszfolipid antitest pozitívak között szignifikánsan több volt a definitív APS kialakulása, de ez sem a trombotikus, sem a nem trombotikus kardiális eltérések kialakulását nem befolyásolta. A számításaink szerint a legerősebb az összefüggés az antikardiolipin IgG antitest jelenléte és a nem trombotikus kardiális manifesztációk között. Egy nemrég publikált metaanalízis eredménye alapján is az antikardiolipin IgG típusú antitesttel rendelkező betegek nyerhetnek a legtöbbet az echokardiográfiás szűrővizsgálatokból. Ugyanakkor a valvulopátiával rendelkező betegekben szignifikánsan magasabb volt az iszkémiás szívbetegség és a kardiomiopátia előfordulása, mely felhívja arra a figyelmet, hogy a nem trombotikus kardiális manifesztációk nemcsak önállóan, hanem egymással kombinációban is előfordulhatnak.

Vizsgálati populációnkban az iszkémiás szívbetegség, az aorta inszufficiencia és kardiomiopátia előfordulása 10% alatti volt, míg az akut miokardiális infarktuson átesett betegek aránya 3,5% volt. Nemzetközi adatok szerint az SLE-ben a pulmonális artériás hipertónia (PAH) előfordulási gyakorisága kevesebb mint 4 %, amit saját adataink is megerősítettek. A teljes betegpopulációban 1,4%-os volt a PAH előfordulása, és kizárólag csak az antifoszfolipid antitest pozitív betegekben jelentkezett.

Próbáltunk összefüggést találni az ismétlődő trombózis rizikóbecslésére szolgáló aGAPSS score és a nem trombotikus kardiális manifesztációk kialakulása között. Irodalmi adat kevés áll rendelkezésünkre. Az eddigi vizsgálatok leginkább az aGAPSS score és miokardiális infarktus közötti asszociációra irányultak, és eredményeik alapján a magas aGAPSS score hasznos lehet a miokardiális infarktus rizikóbecslésére. Song és munkatársai iszkémiás sztrók becslése

kapcsán vizsgálták az aGAPSS score-t primer APS-es betegeknél. Az találták, hogy 10 pont feletti aGAPSS score szignifikánsan növelte a sztrók kialakulásának valószínűségét. Egy orosz munkacsoport is csak az ismételt trombózis és szülészeti komplikációk jelentkezésével kapcsolatban végzett vizsgálatot. Eredményeik alapján a 6 pont vagy afeletti GAPSS score alkalmas SLE-s betegeknél az ismételt vaszkuláris komplikációk előrejelzésében.

Egy spanyol munkacsoport pedig azt vizsgálta, hogy az aGAPSS prediktív-e a szülészeti komplikációk kialakulásra antifoszfolipid antitest hordozó betegeknél. Azt találták, hogy az aGAPSS pontszám ebben a populációban nem használható rizikóbecslésre, mivel ebben az esetben az antifoszfolipid antitesteken túl számos egyéb terhesség specifikus faktor is befolyásolja a terhesség kimenetelét. Mi magunk az antifoszfolipid antitest pozitív betegeink vizsgálata során pozitív aGAPSS score-t 148 betegnél (57,4 %) észleltünk. Az ISZB, AI elhanyagolható, a kardiomiopátia gyenge, míg a TI és MI szignifikánsan közepes korrelációt mutatott az aGAPSS score-ral. A 9,5 pont feletti aGAPSS score a kardiomiopátia tekintetében, míg a 8,5 pont feletti pontszám a valvulopátiák, iszkémiás szívbetegség tekintetében bizonyult prediktívnek. Ezek alapján azt mondhatjuk, hogy a nem trombotikus kardiális manifesztációk kialakulására alacsonyabb pontszám esetén is számolhatunk, mint az ismételt trombózis rizikót jelző 10 pont. Hasonló eredményeket és vizsgálatot az irodalomban nem találtunk.

7. Új megállapítások

1. A magyar gyermek és felnőttkori SLE mind klinikai, mind laboratóriumi tekintetben eltérhet egymástól.
2. A gyermekkorban szignifikánsan gyakrabban előforduló lupusz nefritisz oka, a prepubertás életkorban gyakoribb vese érintettség.
3. Gyermekkorban gyakoribb a II-es LN és nefritisz szindróma klinikai képe, míg felnőttkori formában a IV-es típusú LN és nefrózis szindróma gyakoribb.
4. Magyar felnőtt SLE-s betegeknél a DLE, SCLE előfordulása, Sjögren betegség, reumatoid arthritis, antifoszfolipid szindróma társulása gyakoribb a nem veseérintettek között.
5. Magyar felnőtt lupusz nefritisz betegeknél gyakoribb az anti-RNP pozitívítás.
6. A 42 év feletti életkor, a Coombs pozitívítás a CKD 3-5 stádium kialakulásának rizikófaktora.
7. A CKD 3-5 és ESRD kialakulása szignifikánsan nagyobb eséllyel következik be 3,5 feletti krónicitási index felett, mint alatta.
8. Kompletten renális választ mutató betegeknél alacsonyabb a kortikoszteroidot szedők aránya, mint non-responderekben.
9. A betegség fennállási idő, a diagnózis kori életkor és az alkalmazott kumulatív glükokortikoid dózis a krónikus szervi károsodásokat szignifikánsan befolyásoló tényezők.
10. A 2004 utáni SLE APA+ és APA- betegcsoportban a károsodási pontszámmal rendelkezők száma szignifikáns csökkenést mutatott, de APS-sel szövődött SLE-ben nem változott.
11. A magas károsodási pontszám, a férfi nem és a magas kumulatív szteroid dózis a betegek túlélését negatívan befolyásoló faktorok.
12. A társuló APS-s negatívan befolyásolja az SLE-s betegek halálózását, a lupusz nefritisz nem negatív prognosztikai tényező.
13. Az alacsony betegségaktivitás vagy remisszió elérése szignifikánsan javítja a lupusz nefritisz betegeknél a túlélését.
14. A 2 feletti károsodási index szignifikánsan rontja a nem lupusz nefritisz betegeknél a túlélését.
15. Lupusz nefritisz betegeknél halálózásáért a szepszis nagyobb mértékben felelős, mint nem lupusz nefritisz betegeknél.
16. Magyar SLE-s betegek leggyakoribb krónikus szervi károsodásai a kardiovaszkuláris és neuropszichiátriai rendszerben alakulnak ki.

17. A 2004 után diagnosztizált SLE-s és APS-es betegekben a miokardiális infarktus nem fordult elő, a mélyvénás trombózis előfordulása nőtt, a központi idegrendszeri manifesztációk az antifoszfolipid antitestektől függetlenül ritkábban fordultak elő.
18. Az APA+ SLE-s betegeinkben szignifikánsan gyakoribb a trikuszipidális és mitrális insuficiencia és minden kardiális eltéréssel legszorosabb összefüggést az aKL IgG mutatja.
19. A valvulopátiával rendelkező betegek körében szignifikánsan gyakoribbnak találtuk a hipertónia, hiperlipidémia, iszkémiás szívbetegség és kardiomiopátia társulását.
20. Az ISZB, AI elhanyagolható, a CM gyenge, míg a TI és MI szignifikánsan közepes korrelációt mutatott az aGAPSS score-ral.
21. A 9,5 pont feletti aGAPSS score a kardiomiopátia tekintetében, míg a 8,5 pont feletti pontszám az egyéb kardiális manifesztáció tekintetében bizonyult prediktívnek.

8. Köszönetnyilvánítás

Először is mentoraimnak szeretnék köszönetet mondani. Hálás vagyok Prof. Dr. Kiss Emesének, aki megismertette velem a klinikai immunológiai alapjait, bevezetett az SLE gondozásának kezelésének rejtelmeibe, akivel együtt küzdöttünk nagyon sok betegért. Földrajzi távolság ugyan kialakult közöttünk, de a jó szakmai és emberi kapcsolat a mai napig szerencsére megmaradt. Szintén hálás szívvel gondolok vissza Prof. Dr. Szegedi Gyula akadémikus úrra, akit még volt szerencsém ismerni, állandó lektorom volt, ötletekkel, hasznos tanácsokkal ellátott. Köszönettel tartozom Prof. Dr. Zeher Margitnak a Klinikai Immunológiai Tanszék előző vezetőjének, aki lehetővé tette, hogy az SLE gondozását fejlesszem, klinikai kutatásaim folytassam.

Köszönet illeti a Belgyógyászati Klinikai jelenlegi vezetőit elsősorban Prof. Dr. Balla József akadémikus urat, aki töretlenül hitt bennem az elmúlt 6 évben és támogatott minden élethelyzetben.

Hálás vagyok dr. Papp Gábornak, aki a kutatólabor vezetőjeként nagymértékben hozzájárult mind az alap kutatás, mind a klinikai kutatás sikeréhez. Köszönöm PhD hallgatóimnak Dr. Diószegi Ágnesnek, Dr. Nagy Nikolettnek, Dr. Perge Biankának, akik szorgalmukkal kitartásukkal hozzájárultak a munkám létrejöttéhez. Köszönet illeti Bói Benadettet, aki nélkül a közlemények statisztikai számításai, ábrái, táblázati, és így maguk a közlemények sem születtek volna meg. Köszönöm dr. Farmasi Nikolettnek, hogy pár éve nagy segítséget nyújt a betegeim kezelésében, gondozásában.

Köszönöm Dr. Bácsi Attila és Dr. Soltész Pál professzoroknak a támogató segítségét.

Köszönöm TDK-s hallgatóimnak, cikkeim társszerzőimnek a munkáját és támogatását.

Hálás vagyok Bardóczné Tokaji Katalin aszisztensnőmnek az elmúlt majdnem 20 év közös SLE gondozásért, a vizsgálatok szervezéséért és barátságáért.

Szintén nagyon hálás vagyok Bozóki-Beke Krisztinának, klinikánk vezető ápolójának a mindennapi támogatásért, lojalitásáért, barátságáért.

Köszönöm pályatársaimnak Dr. Szántó Antóniának és Dr. Griger Zoltánnak, akikkel az egészséges rivalizálás úgy gondolom előre vitt mindannyiunkat.

Köszönet a Belgyógyászati Klinika C épület és Klinikai Immunológiai Tanszék minden munkatársának.

Végül szeretném megköszönni családomnak. Szüleim félve indítottak el az orvosi pályán, de nagyon büszkék voltak rám. Köszönöm, hogy szerető családban nőhettem fel. Édesapám sajnos már nem élhette meg ezt az eseményt, de tudom, hogy mindig vigyázott rám és velem volt a nehéz pillanatokban. Hálás vagyok édesanyám támogató szeretetéért, testvérem és családja szeretetéért.

Végtelen hálával tartozom és szeretettel köszönöm meg férjemnek, hogy mindig társam volt, támogatott. Biztos és szerető családi háttér és támogatás nélkül ez a munka nem születhetett volna meg.

9. Saját publikációk

A disszertációt megalapozó közlemények:

1. **Tarr, T.**, Dérfalvy, B., Győri, N., Szántó, A., Siminszky, Z., Malik, A. A., Szabó, A., Szegedi, G., Zeher, M.: Similarities and differences between pediatric and adult patients with systemic lupus erythematosus.
Lupus. 24 (8), 796-803, 2015.
2. **Tarr, T.**, Papp, G., Nagy, N., Cserép, E., Zeher, M.: Chronic high-dose glucocorticoid therapy triggers the development of chronic organ damage and worsens disease outcome in systemic lupus erythematosus.
Clin. Rheumatol. 36 (2), 327-333, 2017.
3. Diószegi, Á., **Tarr, T.**, Nagy-Vincze, M., Vass, M., Veisz, R., Bidiga, L., Dezső, B., Balla, J., Szodoray, P., Szekanez, Z., Soltész, P.: Microthrombotic renal involvement in an SLE patient with concomitant catastrophic antiphospholipid syndrome: the beneficial effect of rituximab treatment.
Lupus. 27 (9), 1552-1558, 2018.
4. **Tarr, T.**: Újabb mérföldkő szisztémás lupus erythematosusban: új gyógyszerek és a terápiás célok változásai.
Orvostovábbk. szle. 29 (5), 39-46, 2022.
5. Nagy, N., Papp, G., Gáspár-Kiss, E., Diószegi, Á., **Tarr, T.**: Changes in Clinical Manifestations and Course of Systemic Lupus Erythematosus and Secondary Antiphospholipid Syndrome over Three Decades.
Biomedicines. 11 (4), 1-10, 2023.
6. Nagy, N., Bóí, B., Papp, G., Fiák, E., Gáspár-Kiss, E., Perge, B., Farmasi, N., **Tarr, T.**: Antiphospholipid Antibodies Are Major Risk Factors for Non-Thrombotic Cardiac Complications in Systemic Lupus Erythematosus.
Biomedicines. 12 (3), 1-15, 2024.
7. Perge, B., Papp, G., Bóí, B., Nagy, N., Gáspár-Kiss, E., **Tarr, T.**: Clinical Features and Survival Analysis of Lupus Nephritis among Patients with Systemic Lupus Erythematosus: a Three-Decade-Long Retrospective Cohort Study.
Biomedicines. 12 (9), 1-17, 2024.
8. Perge, B., Papp, G., Bóí, B., Markóth, C., Bidiga, L., Farmasi, N., Balla, J., **Tarr, T.**: Prognostic Factors of the Progression of Chronic Kidney Disease and the Development of End-Stage Renal Disease in Patients with Lupus Nephritis: a Retrospective Cohort Study.
J. Clin. Med. 14 (3), 1-18, 2025.

PhD megszerzése utáni közlemények:

1. Diós, Á., Gyetvai, Á., Papp, G., **Tarr, T.**: Anifrolumab Attenuates Follicular Helper T Cell Activation in Patients with Systemic Lupus Erythematosus.
Int. J. Mol. Sci. 26 (15), 1-10, 2025.
2. Diószegi, Á., Lőrincz, H., Kaáli, E., Csiha, S., Kaluha, J., Varga, É., Páll, D., **Tarr, T.**, Harangi, M.: Assessment of Serum Endocan Levels and Their Associations with Arterial Stiffness Parameters in Young Patients with Systemic Lupus Erythematosus.
J Clin Med. 14 (17), 1-16, 2025.
3. Ranjbar, Y., Árokszallási, T., Szinay, D., Nagy, E. B., **Tarr, T.**, Nagy-Vincze, M.: The Way Back from Tetraplegia or, Rare Neurological Manifestations of Eosinophil Granulomatosis with Polyangiitis.
J Clin Med. 14 (16), 1-8, 2025.
4. Nagy, G., Földesi, R., Csipó, I., **Tarr, T.**, Szűcs, G., Szántó, A., Bubán, T., Szekanecz, Z., Papp, M., Kappelmayer, J., Antal-Szalmás, P.: A novel way to evaluate autoantibody interference in samples with mixed antinuclear antibody patterns in the HEp-2 cell based indirect immunofluorescence assay and comparison of conventional microscopic and computer-aided pattern recognition.
Clin. Chim. Acta. 553, 1-9, 2024.
5. **Tarr, T.**: Az interleukin-17 szerepe a szisztémás autoimmun és kardiovaszkuláris betegségek patogenezisében: fókuszban a vese és az erek.
Immunol. Szle. 15 (1), 25-32, 2023.
6. Hernandez-Molina, G., Kostov, B., Brito-Zerón, P., Vissink, A., Mandl, T., Hinrichs, A., Quartuccio, L., Baldini, C., Seror, R., Szántó, A., Isenberg, D. A., Gerli, R., Nordmark, G., Rasmussen, A., Soláns-Laqué, R., Hofauer, B., Sene, D., Pasoto, S., Rischmueller, M., Praprotnik, S., Gheita, T. A., Danda, D., Armagan, B., Suzuki, Y., Valim, V., Devauchelle-Pensec, V., Retamozo, S., Kvarnstrom, M., Sebastian, A., Atzeni, F., Giacomelli, R., Carsons, S. E., Kwok, S. K., Nakamura, H., Fernandes Moça Trevisani, V., Flores-Chávez, A., Mariette, X., Ramos-Casals, M., **Sjögren Big Data Consortium**: Characterization and outcomes of 414 patients with primary SS who developed haematological malignancies.
RHEUMATOLOGY. 62 (1), 243-255, 2023.
7. Halasi, A., Szegedi, A., Töröcsik, D., Varga, J., Farmasi, N., Szűcs, G., **Tarr, T.**, Gaál, J.: Psoriatic arthritis and its special features predispose not only for osteoporosis but also for fractures and falls.
J. Dermatol. 50 (5), 608-614, 2023.
8. Diószegi, Á., Lőrincz, H., Kaáli, E., Soltész, P., Perge, B., Varga, É., Harangi, M., **Tarr, T.**: Role of Altered Metabolism of Triglyceride-Rich Lipoprotein Particles in the Development of Vascular Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus.
Biomolecules. 13 (3), 1-13, 2023.
9. Szekanecz, Z., Illés, Á., **Tarr, T.**: "Tovább a Szegedi-úton": Tíz éve hunyt el dr. Szegedi Gyula professzor (1936-2013).
Orv. hetil. 164 (52), 2085-2086, 2023.
10. Kövér, Á., Lampé, R., Szabó, K., **Tarr, T.**, Papp, G.: A Comprehensive Investigation into the Distribution of Circulating B Cell Subsets in the Third Trimester of Pregnancy.
J Clin Med. 11 (11), 1-11, 2022.

11. Szabó, K., Jámbor, I., Pázmándi, K. L., Nagy, N., Papp, G., **Tarr, T.**: Altered Circulating Follicular T Helper Cell Subsets and Follicular T Regulatory Cells Are Indicators of a Derailed B Cell Response in Lupus, Which Could Be Modified by Targeting IL-21R.
Int. J. Mol. Sci. 23 (20), 1-20, 2022.
12. Bencze, D., Fekete, T., Pfliegler, V. P., Szöőr, Á., Csoma, E., Szántó, A., **Tarr, T.**, Bácsi, A., Kemény, L. V., Veréb, Z., Pázmándi, K. L.: Interactions between the NLRP3-Dependent IL-1 β and the Type I Interferon Pathways in Human Plasmacytoid Dendritic Cells.
Int. J. Mol. Sci. 23 (20), 1-34, 2022.
13. Balogh, L., Szabó, K., Pucso, J. M., Jámbor, I., Gyetvai, Á., Mile, M., Barna, L., Szodoray, P., **Tarr, T.**, Csiki, Z., Papp, G.: The Effect of Aerobic Exercise and Low-Impact Pilates Workout on the Adaptive Immune System.
J Clin Med. 11 (22), 1-13, 2022.
14. Sipka, S., Bíró, T., Czifra, G., Griger, Z., Gergely, P., Brúgós, B., **Tarr, T.**: The role of protein kinase C isoenzymes in the pathogenesis of human autoimmune diseases.
Clin. Immunol. 241, 109071, 2022.
15. Herczeg, G., **Tarr, T.**: A lupus nephritis korszerű terápiaja.
Focus Med. 24 (2), 3-7, 2022.
16. Szabó, G., Bekéné Debreceni, I., **Tarr, T.**, Soltész, P., Osterud, B., Kappelmayer, J.: Anti-[beta]2-glycoprotein I autoantibodies influence thrombin generation parameters via various mechanisms.
Thromb. Res. 197, 124-131, 2021.
17. Bodolay, E., Nagy, N., Farmasi, N., **Tarr, T.**: SARS-CoV-2/COVID-19 fertőzés autoimmun kórképekben.
Immunol. Szemle. 13 (2), 18-24, 2021.
18. Brito-Zerón, P., Melchor, S., Seror, R., Priori, R., Solans, R., Kostov, B., Baldini, C., Carubbi, F., Callejas, J. L., Guisado-Vasco, P., Hernandez-Molina, G., Pasoto, S., Valim, V., Sisó-Almirall, A., Mariette, X., Carreira, P. E., Ramos-Casals, M., Sjögren Big Data Consortium, **EULAR-SS Task Force Big Data Consortium**: SARS-CoV-2 infection in patients with primary Sjögren syndrome: characterization and outcomes of 51 patients.
RHEUMATOLOGY. 60 (6), 2946-2957, 2021.
19. Szabó, K., Jámbor, I., Szántó, A., Horváth, I. F., **Tarr, T.**, Nakken, B., Szodoray, P., Papp, G.: The imbalance of circulating follicular T helper cell subsets in primary Sjögren's syndrome associates with serological alterations and abnormal B-cell distribution.
Front. Immunol. 12, 1-13, 2021.
20. Nagy, G., Csípő, I., **Tarr, T.**, Szűcs, G., Szántó, A., Bubán, T., Sipeki, N., Szekanecz, Z., Papp, M., Kappelmayer, J., Antal-Szalmás, P.: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody testing by indirect immunofluorescence: computer-aided versus conventional microscopic evaluation of routine diagnostic samples from patients with vasculitis or other inflammatory diseases.
Clin. Chim. Acta. 511, 117-124, 2020.

21. Lóczi, L., Kappelmayer, J., **Tarr, T.**, Bagoly, Z.: Antiphospholipid syndrome and the risk of myocardial infarction: current evidence and uncertainties.
Kardiol. Pol. 78 (1), 6-14, 2020.
22. Perge, B., **Tarr, T.**: Az SLE diagnosztikája, modern kezelése és gondozása: az időben felállított diagnózis életmentő lehet.
Med. Tribune. 18 (2), 14-15, 2020.
23. Szabó, G., Péntes-Daku, K., Torner, B., Fagyas, M., **Tarr, T.**, Soltész, P., Kis, G., Antal, M., Kappelmayer, J.: Distinct and overlapping effects of [beta]2-glycoprotein I conformational variants in ligand interactions and functional assays.
J. Immunol. Methods. 487, 112877, 2020.
24. Nagy, N., **Tarr, T.**: Ismétlődő vetélések, praeeclampsia, meddőség: gondoljunk immunológiai okokra is.
Med. Tribune. 18 (2), 10-11, 2020.
25. Fekete, T., Ágics, B., Bencze, D., Bene, K., Szántó, A., **Tarr, T.**, Veréb, Z., Bácsi, A., Pázmándi, K. L.: Regulation of RLR-Mediated Antiviral Responses of Human Dendritic Cells by mTOR.
Front. Immunol. 11, 1-20, 2020.
26. Szabó, K., Jámor, I., **Tarr, T.**, Papp, G.: Alteration in follicular T helper cell subsets and cytokine production contributes to dysregulated humoral immune response in systemic lupus erythematosus.
Eur. J. Immunol. 49 (S4), 1-75, 2019.
27. Szabó, K., Jámor, I., **Tarr, T.**, Papp, G.: Alteration in the proportions of circulating follicular T helper cell subsets is related to aberrant B cell distribution and antibody production in patients with systemic lupus erythematosus.
Allergy. 74 (S106), 243, 2019.
28. Feketéné Posta, E., Szekanecz, Z., Bácsi, A., Panyi, G., **Tarr, T.**, Szűcs, G., Szamosi, S.: Ioncsatornák szerepe immunmediált kórképekben.
Immunol. Szle. 11 (2), 4-13, 2019.
29. Sipka, S., Brúgós, B., Czifra, G., Griger, Z., Balogh, N., **Tarr, T.**, Papp, G., Bíró, T., Zeher, M.: Season Dependent Changes in the Expression of Protein Kinase C Isoenzymes in a Female Patient with Systemic Lupus Erythematosus.
Pathol. Oncol. Res. 25 (2), 801-805, 2019.
30. **Tarr, T.**: A lupus nephritis diagnosztikája és terápiája: vesebiopszia, agresszív kezelés.
Med. Tribune. 16 (8), 6, 2018.
31. Papp, G., Chen, J. Q., Póliska, S., Szabó, K., **Tarr, T.**, Bálint, B. L., Szodoray, P., Zeher, M.: Alterations in microrna expression profiles in primary Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus.
Ann. Rheum. Dis. 76 (Suppl.), 1094-1095, 2017.
32. Tóth, C. N., Baranyai, E., Csípő, I., **Tarr, T.**, Zeher, M., Posta, J., Fábíán, I.: Elemental Analysis of Whole and Protein Separated Blood Serum of Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Sjögren's Syndrome.
Biol. Trace. Elem. Res. 179 (1), 14-22, 2017.

33. Chen, J. Q., Papp, G., Póliska, S., Szabó, K., **Tarr, T.**, Bálint, B. L., Szodoray, P., Zeher, M.: MicroRNA expression profiles identify disease-specific alterations in systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome. *PLoS One*. 12 (3), 1-32, 2017.
34. **Tarr, T.**: Újabb adatok a lupus patogenezisében. *Focus Med*. 19 (1), 3-6, 2017.
35. Szabó, K., Papp, G., Szántó, A., **Tarr, T.**, Zeher, M.: A comprehensive investigation on the distribution of circulating follicular T helper cells and B cell subsets in primary Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Immunol*. 183 (1), 76-89, 2016.
36. Gaál, K., **Tarr, T.**, Lőrincz, H., Borbás, V., Seres, I., Harangi, M., Fülöp, P., Paragh, G.: High-density lipoprotein antioxidant capacity, subpopulation distribution and paraoxonase-1 activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lipids Health Dis*. 15 (60), 1-8, 2016.
37. **Tarr, T.**: A szisztémás lupus erythematosus kezelése napjainkban: a nemzetközi ajánlások ellenére is nagy a kihívás. *Med. Tribune*. 13 (4), 17-19, 2015.
38. Cervera, R., Serrano, R., Pons-Estel, G. J., Ceberio-Hualde, L., Shoenfeld, Y., Ramón, E. d., Buonaiuto, V., Jacobsen, S., Zeher, M., **Tarr, T.**, Tincani, A., Taglietti, M., Theodossades, G., Nomikou, E., Galeazzi, M., Bellisai, F., Meroni, P. L., Derksen, R. H. W. M., de Groot, P. G., Baleva, M., Mosca, M., Bombardieri, S., Houssiau, F., Gris, J. C., Quéré, I., Hachulla, E., Vasconcelos, C., Fernández-Nebro, A., Haro, M., Amoura, Z., Miyara, M., Tektonidou, M., Espinosa, G., Bertolaccini, M. L., Khamashta, M. A., Euro-Phospholipid Project Group: Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann. Rheum. Dis*. 74 (6), 1011-1018, 2015.
39. Szántó, A., Nagy, G., Molnár, C., Griger, Z., **Tarr, T.**, Zeher, M.: Description of patients with IgG4-related disease from a Hungarian centre. *Scand. J. Rheumatol*. 43 (4), 334-337, 2014.
40. Vad, S., Szántó, A., **Tarr, T.**, Végh, J., Nagy, G., Zeher, M.: Immunológiai eltérések női reprodukciós problémák esetében. *Magyar Nőorv. L. Különszám*, 104-105, 2014.
41. Czifra, G., Tóth, I. B., Kovács, I., Bíró, T., Griger, Z., Baráth, S., **Tarr, T.**, Zeher, M., Sipka, S.: The in vitro treatment with vitamin D3 is ineffective on the expression of PKC isoenzymes, but decreases further the impaired production of IL-2 in the T lymphocytes of SLE patients. *Rheumatol. Int*. 34 (5), 717-720, 2014.
42. Brúgós, B., Sebestyén, L., **Tarr, T.**, Vincze, Z.: Use of cyclophosphamide and other immunosuppressive drugs in the treatment of patients with lupus nephritis. *Pharmazie*. 69 (6), 442-444, 2014.
43. **Tarr, T.**: Az első biológiai terápia szisztémás lupus erythematosusban. *Orvostovábbk. Szle*. 20 (7-8), 10-13, 2013.
44. Majai, G., Kiss, E., **Tarr, T.**, Zahuczky, G., Hartman, Z. C., Szegedi, G., Fésüs, L.: Decreased apopto-phagocytic gene expression in the macrophages of systemic lupus

erythematosus patients.

Lupus. 23 (2), 133-145, 2013.

45. Griger, Z., Győri, N., **Tarr, T.**, Baráth, S., Nagy, G., Sipka, S., Jakab, K. T., Kappelmayer, J., Zeher, M.: Determination of multi-drug resistance activity in the lymphocytes of patients with systemic lupus erythematosus: results of 87 patients from a Hungarian single center.
Ann. Rheum. Dis. 72 (Suppl.), 904, 2013.
46. Griger, Z., Tóth, I. B., Baráth, S., Gyetvai, Á., Kovács, I., **Tarr, T.**, Bíró, T., Zeher, M., Sipka, S.: Different Effects of Bortezomib on the Expressions of Various Protein Kinase C Isoenzymes in T Cells of Patients with Systemic Lupus Erythematosus and in Jurkat Cells.
Scand. J. Immunol. 75 (2), 243-248, 2012.
47. Váróczy, L., Kiss, E., **Tarr, T.**, Zeher, M., Szegedi, G., Illés, Á.: Fatal Cmv-Infection After Autologous Stem Cell Transplantation In Refractory Systemic Lupus Erythematosus.
Case Rep. Trans. 2012, 1-4, 2012.
48. Zilahi, E., **Tarr, T.**, Papp, G., Griger, Z., Sipka, S., Zeher, M.: Increased microRNA-146a/b, TRAF6 gene and decreased IRAK1 gene expressions in the peripheral mononuclear cells of patients with Sjögren's syndrome.
Immunol. Lett. 141 (2), 165-168, 2012.
49. **Tarr, T.**, Kiss, E., Szegedi, G., Zeher, M.: Sikeresen kiviselt terhességek jellemzése szisztémás lupus erythematosusban.
Orv. Hetil. 153 (12), 454-460, 2012.
50. Baráth, S., **Tarr, T.**, Bodolay, E., Papp, G., Illés, Á., Soltész, P., Szegedi, A., Zeher, M., Sipka, S.: A CD3+Foxp3+ regulációs T-lymphocyták vizsgálata immunológiai és immunhematológiai kórképekben.
Magyar Belorv. Arch. 64 (2), 99-103, 2011.
51. **Tarr, T.**, Kiss, E., Győri, N., Zeher, M.: Az eltérő klinikai fenotípusok jellemzése szisztémás lupus erythematosusban.
Magyar Belorv. Arch. 64 (2), 93-98, 2011.
52. **Tarr, T.**, Kiss, E., Szegedi, G., Zeher, M.: Rövid és hosszú távú túlélés, valamint a halálokok elemzése szisztémás lupus erythematosusban.
LAM. 21 (3), 185-191, 2011.
53. Szodoray, P., **Tarr, T.**, Bazsó, A., Poór, G., Szegedi, G., Kiss, E.: The immunopathological role of vitamin D in patients with SLE: data from a single centre registry in Hungary.
Scand. J. Rheumatol. 40 (2), 122-126, 2011.
54. **Tarr, T.**, Kiss, E.: Az SLE leggyakoribb klinikai tünetei és azok diagnosztikájának jelentősége.
Focus Med. 12 (3), 16-23, 2010.
55. Sáfrány, E., Hóbor, R., Jakab, L., **Tarr, T.**, Csöngéi, V., Járomi, L., Sipeky, C., Valasek, A., Zeher, M., Füst, G., Czirják, L., Melegh, B.: Interleukin-23 receptor gene variants in Hungarian systemic lupus erythematosus patients.
Inflamm. Res. 59 (2), 159-164, 2010.

56. Kapitány, A., **Tarr, T.**, Gyetvai, Á., Szodoray, P., Tumpek, J., Poór, G., Szegedi, G., Sipka, S., Kiss, E.: Human leukocyte antigen-DRB1 and -DQB1 genotyping in lupus patients with and without antiphospholipid syndrome.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 1173, 545-551, 2009.
57. Szodoray, P., **Tarr, T.**, Tumpek, J., Kappelmayr, J., Lakos, G., Poór, G., Szegedi, G., Kiss, E.: Identification of rare anti-phospholipid/protein co-factor autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus.
Autoimmunity. 42 (6), 497-506, 2009.
58. Szekanecz, É., Szűcs, G., Kiss, E., Szabó, Z., Szántó, S., **Tarr, T.**, Szántó, J., Szekanecz, Z.: Szekunder malignus tumorok előfordulása.
LAM 18 (12), 886-892, 2008.
59. Szekanecz, É., Szűcs, G., Szekanecz, Z., **Tarr, T.**, Antal-Szalmás, P., Szamosi, S., Szántó, J., Kiss, E.: Tumor-associated antigens in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: associations with organ manifestations, immunolaboratory markers and disease activity indices.
J. Autoimmun. 31 (4), 372-376, 2008.

PhD megszerzése előtti közlemények:

1. **Tarr, T.**, Lakos, G., Bhattoa, H. P., Shoenfeld, Y., Szegedi, G., Kiss, E.: Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients.
Lupus. 16 (1), 39-45, 2007.
2. Carvalho, J. F., Blank, M., Kiss, E., **Tarr, T.**, Amital, H., Shoenfeld, Y.: Anti-Vitamin D, Vitamin D in SLE: preliminary Results.
Ann.NY Acad.Sci. 1109 (1), 550-557, 2007.
3. **Tarr, T.**, Lakos, G., Bhattoa, H. P., Soltész, P., Shoenfeld, Y., Szegedi, G., Kiss, E.: Clinical thrombotic manifestations in SLE patients with and without antiphospholipid antibodies: a 5-year follow-up.
Clin. Rev. Allergy. Immunol. 32 (2), 131-137, 2007.
4. Simon, Z., **Tarr, T.**, Tóth, L., Szűcs, G., Illés, Á.: Cutaneous vasculitis as an initiating paraneoplastic symptom in Hodgkin lymphoma.
Rheumatol. Int. 28 (7), 719-723, 2007.
5. **Tarr, T.**, Simon, Z., Kiss, E., Tóth, L., Illés, Á.: Cutaneous vasculitis as an initiating paraneoplastic symptom in Hodgkin's lymphoma (P144).
Blood Rev. Suppl. 21 (1), S134, 2007.
6. **Tarr, T.**, Kiss, E., Tóth, L., Szűcs, G., Illés, Á.: Cutan vasculitis, mint bevezető paraneoplázia Hodgkin-kórban.
Hematol. Transzfuziol. 40 (1), 15-20, 2007.
7. Simon, Z., Rész, Z., Gergely, L., **Tarr, T.**, Kiss, E., Illés, Á.: Immunochemotherapy of diffuse large B-cell lymphoma in a patient with systemic lupus erythematosus (P129).
Blood Rev. Suppl. 21 (1), S127-S128, 2007.
8. Baráth, S., Aleksza, M., **Tarr, T.**, Sipka, S., Szegedi, G., Kiss, E.: Measurement of natural (CD4+CD25high) and inducible (CD4+IL-10+) regulatory T cells in patients with systemic

- lupus erythematosus.
Lupus. 16 (7), 489-496, 2007.
9. **Tarr, T.**, Gyorfy, B., Szekanecz, É., Bhattoa, H. P., Zeher, M., Szegedi, G., Kiss, E.: Occurrence of malignancies in Hungarian patients with systemic lupus erythematosus: results from a single center.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 1108, 76-82, 2007.
 10. **Tarr, T.**, Lakos, G., Bhattoa, H. P., Szegedi, G., Shoenfeld, Y., Kiss, E.: Primary antiphospholipid syndrome as the forerunner of systemic lupus erythematosus.
Lupus. 16 (5), 324-328, 2007.
 11. Kiss, E., Seres, I., **Tarr, T.**, Kocsis, Z., Szegedi, G., Paragh, G.: Reduced paraoxonase I activity is a risk for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 1108, 83-91, 2007.
 12. Simon, Z., **Tarr, T.**, Rész, Z., Gergely, L., Kiss, E., Illés, Á.: Successful rituximab-CHOP treatment of systemic lupus erythematosus associated with diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma.
Rheumatol. Int. 28 (2), 179-183, 2007.
 13. Simon, Z., **Tarr, T.**, Gergely, L., Kiss, E., Illés, Á.: Szisztémás lupus erythematosus és társuló diffúz nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphoma eredményes rituximab-CHOP kezelése.
Magyar Reum. 48 (2), 106-110, 2007.
 14. Kiss, E., **Tarr, T.**, Soltész, P., Szegedi, G.: Krízisállapotok szisztémás lupus erythematosusban.
Orv. Hetil. 147 (51), 2469-2473, 2006.
 15. Kiss, E., Soltész, P., Dér, H., Kocsis, Z., **Tarr, T.**, Bhattoa, H. P., Shoenfeld, Y., Szegedi, G.: Reduced flow-mediated vasodilation as a marker for cardiovascular complications in lupus patients.
J. Autoimmun. 27 (4), 211-217, 2006.
 16. **Tarr, T.**, Kiss, E., Bótyik, B., Tumpek, J., Soltész, P., Zeher, M., Szegedi, G., Lakos, G.: Ritkább foszfolipid/protein kofaktor elleni autoantitestek kimutatása szisztémás lupus erythematosusban.
Magyar Immunol. 5, 16-23, 2006.
 17. **Tarr, T.**, Lakos, G., Soltész, P., Zeher, M., Szegedi, G.: Szekunder antifoszfolid szindrómával szövődött szisztémás lupus erythematosusos betegek követésével szerzett tapasztalataink.
Magyar Belorv. Arch. 59, 193-199, 2006.
 18. **Tarr, T.**, Szekanecz, É., Zeher, M., Szegedi, G., Kiss, E.: Tumorok előfordulása szisztémás lupus erythematosusos betegek körében.
Orv. Hetil. 147 (46), 2229-2233, 2006.
 19. **Tarr, T.**, Zeher, M., Szegedi, G., Kiss, E.: Ciclosporin A kezeléssel szerzett tapasztalataink szisztémás lupus erythematosusban.
Orv. Hetil. 146 (49), 2485-2489, 2005.

20. Kiss, E., Seres, I., Kocsis, Z., **Tarr, T.**, Csípő, I., Szegedi, G., Paragh, G.: Lipidprofil és paraoxonáz aktivitás vizsgálata szisztémás lupus erythematosusban.
Orv. Hetil. 146 (47), 2395-2402, 2005.
21. **Tarr, T.**, Múzes, G., Pitlik, E., Lakos, G., Csépany, T., Soltész, P., Zeher, M., Szegedi, G., Kiss, E.: Primer antifosfolipid szindróma: a szisztémás lupus erythematosus előfutára?.
Orv. Hetil. 146 (5), 203-207, 2005.
22. Szöllősi, Z., **Tarr, T.**, Kiss, E.: Crohn Disease versus Systemic Lupus Erythematosus: an Autopsy Diagnosis of Predominantly Extraintestinal Crohn Disease.
Inflamm. Bowel Dis. 10 (5), 702-703, 2004.
23. Kiss, E., Fazekas, B., **Tarr, T.**, Muszbek, L., Zeher, M., Szegedi, G.: Lipidprofil vizsgálata szisztémás lupus erythematosusos betegekben, különös tekintettel a lipoprotein(a) jelentőségére lupusnephritisben.
Orv. Hetil. 145 (5), 217-222, 2004.
24. Kiss, E., Aleksza, M., **Tarr, T.**, Veres, K., Soltész, P., Zeher, M., Szegedi, G.: Szisztémás lupus erythematosusos betegek plazmaferézisével szerzett klinikai tapasztalataink.
Allerg. Klin. Immun. 6 (1), 15-22, 2003.
25. Kiss, E., Buda, B., **Tarr, T.**, Brúgós, B., Lakos, G., Szegedi, J., Szegedi, G.: Cardiovascularis szövődmények és azok kockázati tényezőinek előfordulása szisztémás lupus erythematosusban.
Allerg. Klin. Immun. 5 (2), 52, 2002.

Könyvfejezetek:

1. **Tarr, T.:** Antifosfolipid szindróma (APS).
In: Klinikai immunológia. Szerk.: Szekanecz Zoltán, Nagy György, Szűcs Gabriella, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 442-450, 2025. ISBN: 9789632269467
2. Kiss, E., **Tarr, T.:** Az immunrendszeri betegségek jellemzői. Az immunrendszer betegségei
In: Klinikai belgyógyászat. Szerk.: Tulassay Zsolt, Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest, 665-668. 2024. ISBN: 9789632269139
3. **Tarr, T.**, Kiss, E.: Szisztémás lupus erythematosus
Klinikai belgyógyászat. Szerk.: Tulassay Zsolt, Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest, 671-676. 2024. ISBN: 9789632269139
4. **Tarr, T.:** Szisztémás lupus erythematosus (SLE).
In: Klinikai alapismeretek fogorvos- és gyógyszerészhallgatóknak. Szerk.: Boda Zoltán, Tornai István, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 250-253, 2022. ISBN: 9789632268231
5. **Tarr, T.:** Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease.
In: Diseases of the Heart and the Arteries For Medical Students / Zoltán Csanádi, Dániel Czuriga, Debreceni Egyetemi Kiadó, Debrecen, 208-211, 2020. ISBN: 9789633188668
6. Nékám, K., Szegedi, A., Mezei, G., **Tarr, T.:** Klinikai immunológia és allergológia.
In: A hazai orvosi szakmák helyzete és perspektívái a 21. század elején I. / Kosztolányi György, Csiba László, MTA V. Orvosi Tudományok Osztálya, Budapest, 108-111, 2019. ISBN: 978963508921

Tarr Tünde tudományos és oktatói munkásságának összefoglalása (2025.11.21)
MTA V. Orvosi Tudományok Osztálya

Tudományos közlemények	Száma		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Tudományos folyóiratcikk²	<u>73</u>			
szakcikk nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű		<u>41</u>	<u>1232</u>	<u>1338</u>
szakcikk hazai idegen nyelvű		0	0	0
szakcikk magyar nyelvű		<u>16</u>	<u>18</u>	<u>29</u>
szakcikk sokszerzős, érdemi szerzőként ³		<u>1</u>	<u>428</u>	<u>504</u>
összefoglaló közlemény		<u>8</u>	<u>108</u>	<u>118</u>
rövid közlemény		<u>7</u>	<u>45</u>	<u>49</u>
II. Könyvek	0			
a) Szakkönyv, kézikönyv, tankönyv szerzőként	0			
idegen nyelvű		0	0	0
magyar nyelvű		0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv		0	0	0
b) Szakkönyv, kézikönyv, konferenciakötet, tankönyv szerkesztőként	0			
idegen nyelvű		0		
magyar nyelvű		0		
bb) Felsőoktatási tankönyv		0		
III. Könyvrészlet	<u>6</u>			
idegen nyelvű		0	0	0
magyar nyelvű		<u>2</u>	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet		<u>4</u>	0	0
IV. Konferenciaközlemény⁴	0		0	0
Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)		<u>4</u>	0	0
Tudományos közlemények összesen (I.-IV.)		<u>75</u>	<u>1831</u>	<u>2038</u>
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)	<u>79</u>		<u>1831</u>	<u>2038</u>
V. További tudományos művek	<u>6</u>			
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratban megjelent teljes folyóiratcikkeket is		<u>4</u>	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok		<u>2</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
Oltalmak (szabadalmak)		0	0	0
VI. Hivatkozott absztraktok⁵	<u>1</u>		<u>2</u>	<u>2</u>
Összes hivatkozás¹			<u>1834</u>	<u>2041</u>
Hirsch index⁶	<u>21</u>			
g index⁶	<u>45</u>			

Speciális tudományometriai adatok	Száma	Összes hivatkozás
Első szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	18	396
Utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	9	38
A tudományos fokozat (PhD 2007) elnyerése utáni teljes tudományos folyóiratcikkek száma	53	1455
Az utolsó 10 év (2015-) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkeinek száma	34	1088
A legmagasabb hivatkozottságú közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában)	504	24,69%
Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben		14
Jelentés, guideline	0	0
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő ⁷	0	0

Megjegyzések:

1 a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli, a WoS és/vagy Scopus rendszerben nyilvántartott adatok

2 lektorált, tudományos folyóiratban

3 a szerző írásban nyilatkozik, hogy érdemi szerzői hozzájárulásával készültek szerzőként jegyzett közleményei, és az érdemi hozzájárulást dokumentálni tudja

4 konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben vagy egyéb konferenciakötetben

5 nem-hivatkozott absztrakt itt nem kerül az összesítésbe

6 a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli összes hivatkozással számolva. A Hirsch és a g index definíciója

7 közreműködés esetén a csoportos szerzőségű közlemények hivatkozottsága külön értékelendő, és nem számítható be az összesített hivatkozások közé

n.a. = nincs adat