

Doktori (PhD) értekezés tézisei

A lupusz nefritisz kórlefolrásának és a krónikus vesebetegség prognosztikai faktorainak vizsgálata szisztémás lupus erythematosusban

Dr. Perge Bianka

Témavezető: Dr. Tarr Tünde



DEBRECENI EGYETEM

**PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS ALLERGOLÓGIAI DOKTORI
ISKOLA**

Debrecen, 2025

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében a klinikai orvostudományok
tudományágban

A lupusz nefritisz kórlefolrásának és a krónikus vesebetegség prognosztikai faktorainak
vizsgálata szisztémás lupus erythematosusban

Írta: Dr. Perge Bianka, okleveles orvos

Készült a Debreceni Egyetem Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai doktori
iskolája keretében

Témavezető: Dr. Tarr Tünde PhD

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Kovács László, az MTA doktora

Dr. Becs Gergely PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Szegedi Andrea, akadémikus

tagok: Prof. Dr. Kovács László, az MTA doktora

Dr. Becs Gergely PhD

Dr. Bazsó Anna PhD

Dr. P. Szabó Réka PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Bőrgyógyászati Tanszék
tanterme

2025.06.11. 13 óra

1. Bevezetés

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) számos szervet érintő szisztémás autoimmun betegség. A betegségre jellemző a saját elleni tolerancia elvesztése, autoantitestek megjelenése. Az egyik legfőbb patogenetikai lépés az immunkomplex képződés és lerakódás a különböző szövetekben, szervekben. Az immunkomplex depozíció érintheti a veséket, glomerulonefritisz alakulhat ki, mely az egyik legsúlyosabb szervi manifesztációnak számít. Az SLE-s betegek körében kb. 35 % a lupusz nefritisz (LN) előfordulási gyakorisága, gyakoribb és súlyosabb az ázsiai, afrikai és hispán populációban. A vese érintett SLE-s betegeknél irodalmi adatok szerint gyakoribb a végstádiumú vesebetegség kialakulása és 5-8x a mortalitás az átlag populációhoz viszonyítva. A lupusz nefritisz általában a betegség első öt évében jelentkezik, de az is előfordul, hogy csak későbbi manifesztáció. Ugyanakkor az SLE első megjelenési formája is lehet. Számos munkacsoport igazolta, hogy a LN gyakoribb a férfiakban, valamint mint ahogy azt munkacsoportunk is találta, a gyermekkori formában. A klinikai megjelenési forma heterogén, a szubklinikus, csak laborokban észlelhető eltérésektől, nefrózis, nefritisz képen át akut veseelégtelenség formájában is jelentkezhet. Mivel lupusz nefritiszben tartós és folyamatos elváltozások érintik a vesét mind strukturálisan, mind funkcionálisan, minden LN-es betegnek krónikus vesebetegsége (CKD) van. A CKD stádiuma meghatározza a betegek egészségi állapotát és gyermekvállalási lehetőségeit.

A LN diagnózis sarokkövét a vesebiopszia képezi. A szövettani vizsgálattal megállapítható a LN hisztológiai típusa, a gyulladásos jelek alapján az aktivitási pontszám, valamint a károsodási index, melyek meghatározzák a kezelés menetét. A vesebiopszia segít kizárni egyéb betegségek fennállását, vagy igazolhatja például a társuló trombotikus mikroangiopátia (TMA) együttes jelentkezését. A szövettani osztályozásra az ISN/RPS 2003-as hisztológiai klasszifikációja szolgál, melyet 2018-ban felújítottak.

Több nemzetközi ajánlás ismert, amely segít a lupusz nefritisz indukciós és fenntartó kezelésében. Az utóbbi évtizedben egyre elterjedtebbé vált a mikofenolát mofetil alkalmazása mind az indukciós, mind a fenntartó fázisban. Célzott terápiás lehetőségek is megjelentek. A belimumabot törzskönyvezték lupusz nefritisz kezelésében is, súlyos esetekben pedig használható rituximab. Szintén törzskönyvezésre került LN-ben a kalcineurin gátlók újabb generációs képviselője a voklosporin, valamint számos célzott terápia van kifejlesztés alatt. Mindezeknek köszönhetően folyamatosan javulnak a LN-es betegek terápiás lehetőségei.

2. Célkitűzések

Több munkacsoport a lupusz nefritiszt negatív prognosztikai tényezőként tartja számon. Ugyanakkor a diagnosztikai és terápiás lehetőségek is változtak az utóbbi évtizedekben, emiatt célunk volt megvizsgálni, hogy a DE ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológiai Tanszéken:

- 1) Milyen a lupusz nefritisz (LN) előfordulási gyakorisága.
- 2) Összehasonlítottuk a LN-es és nem LN-es betegek klinikai sajátosságait, terápiáját, túlélését, halálokait, és prognosztikai tényezőket kerestünk.
- 3) Összesen 30 évet vizsgáltunk és két 15 éves periódust hasonlítottunk össze, hogyan változott a lupusz nefritisz klinikai képe és kezelési módja centrumunkban.

Munkánk második részében a lupusz nefritisz betegek adataival foglalkoztunk. Magyar adatok a lupusz nefritisz klinikai jellemzőiről az utóbbi 10 évben nem állnak rendelkezésre.

- 1) Vizsgáltuk, hogy a különböző szövettani típusok esetén van-e különbség a lupusz nefritisz lefolyásában.
- 2) Kerestük azokat a prognosztikai faktorokat, melyek befolyásolhatják a krónikus vesebetegség progresszióját és a végstádiumú vesebetegség kialakulását.
- 3) Vizsgáltuk a komplett-, parciális renális választ adó és a terápiára nem reagáló betegek közötti klinikai lefolyást, laboratóriumi paramétereket.

3. Betegek, módszerek

3.1. A vizsgálatok betegei

A Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológiai Tanszékén gondozott 384 SLE-s betegünk adatait gyűjtöttük össze retrospektív módon számítógépes adatbázisunk, az e-Medsolution és UDMed rendszer segítségével. Az első vizsgálatba a 384 beteg adatait dolgoztuk fel. Közülük 127 betegnél igazolódott lupusz nefritisz, így a munka második felébe ezeket a betegeket vontuk be. A vizsgálati periódus az első vizsgálat során 1990-2020 közötti időszak volt, a másodikban 2022-ig követtük a csak lupusz nefritisz beteget. A betegek adatait (életkor, nem, laboratóriumi eredmények, SLE manifesztáció, lupusz nefritisz) táblázatokba rendszereztük.

3.2. SLE és APS diagnosztikája

Az SLE diagnózisát az éppen aktuálisan érvényben lévő 1997-es ACR, a 2012-es SLICC és a 2019-es ACR/EULAR klasszifikációs kritériumok alapján mondtuk ki, de a vizsgálatunkba 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.

3.3. Krónikus szervi károsodások, alacsony betegségaktivitás, remisszió meghatározása

A krónikus szervi károsodások értékeléséhez a SLICC/ACR károsodási indexet (SDI) használtuk, amely a krónikus szervi károsodások követésére szolgál SLE-s betegekben. A kialakult károsodások az SLE diagnózisát követően számítanak, azok száma az időben nem csökkenhet. Az alacsony betegségaktivitás (LDA-low disease activity) és remisszió definiálása nemzetközi ajánlásoknak megfelelően történt.

3.4. Lupusz nefritisz szövettani értékelése

A vese szövettani mintavétele a DE ÁOK Belgyógyászati Intézet, Nefrológiai Tanszékén történt, 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 betegeknel volt lehetőségünk, összesen 83 betegnel.

3.5. Komplet, parciális renális válasz, krónikus vesebetegség definíciója

A komplet, parciális renális választ és a krónikus vesebetegség stádiumait a KDIGO irányelveinek megfelelően definiáltuk. Komplet renális válasz esetén a proteinuria mértéke 6 hónap alatt 0,5 gramm alá csökkent, a kreatinin szint visszatért a kiindulási értékre. Parciális renális válasz esetén a proteinuria 6 hónap alatt feleződött, a szérum kreatinin szint stabilizálódott vagy javult, de nem tért vissza a kiindulási értékre. A krónikus vesebetegség (CKD) 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, míg 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). Az ESRD-s betegek klinikai jellemzőit a nem ESRD-s betegek adataival hasonlítottuk össze.

3.6. Laboratóriumi módszerek

Immunszerológiai vizsgálatokat szérummintából végeztük el. Az ANA jelenlétét HEp2 sejtvonalon végzett indirekt immunfluoreszcens eljárással mutattuk ki. Enzimhez kötött antigén-antitest kölcsönhatáson alapuló nem radioaktív immunoassayt, Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)-t használtunk az alábbi antitestek mérésére, anti-DNS (Orgentec, Mainz, Németország), anti-SS-A, anti-SS-B, anti-RNP, anti-Sm, (Hycor Biomedical, Garden Grove, Kalifornia, USA) valamint az antifoszfolipid antitestek (anti-kardiolipin (aKL) IgG/IgM, anti- β 2glikoprotein I (α 2GPI) IgG/IgM - Orgentec, Mainz, Németország). A C3 és C4 komplement faktorok (Siemens AG, München, Németország) szintjét nefelometriás módszer segítségével mértük. Az összkomplement CH50 szintet (CH50) hemolitikus immunoassay segítségével határoztuk meg. Minden laboratóriumi vizsgálat standardizált körülmények között, a gyártó utasításai szerint történt a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetben.

3.7. Első vizsgálat statisztikai módszerei

A statisztikai elemzések 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. Metrikus adatok esetén átlag és standard deviáció (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 (%) számítása, egyes változók közötti összefüggés vizsgálata Pearson-féle χ^2 -próbával és Fisher-féle egzakt tesztel 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 (hazard ratio, HR) került becslésre. Az SDI optimális cut-off értékének, mint a halálozás prognosztikai tényezőjének meghatározása Receiver Operating Characteristic (ROC) analízissel történt. Kétoldalú statisztikai próbák, a szignifikancia szint $<0,05$, mely p -értékként és/vagy 95%-os megbízhatósági tartományként (95% MT) került feltüntetésre.

3.8. Második vizsgálat statisztikai módszerei

A statisztikai elemzések 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 metrikus adatok normális eloszlásának vizsgálata Shapiro-Wilk tesztel történt. A metrikus adatok medián és

interkvartilis tartomány (IQR) formában kerültek kifejezésre, az egyes változók összehasonlítása nemparaméteres Mann-Whitney U-teszttel történt a vizsgált csoportok között. A kategorikus adatok gyakoriság (%) formában kerültek kifejezésre, az egyes változók közötti összefüggés vizsgálata Pearson-féle χ^2 -próbával és Fisher-féle egzakt teszttel történt. A krónikus vesebetegség progressziójának prediktorai egyváltozós és többváltozós bináris logisztikus regressziós elemzések révén kerültek azonosításra, melyek eredményeinek értékelése esélyhányados (odds ratio, OR) segítségével történt. Az egyváltozós elemzésbe a Mann-Whitney U-teszt vagy a Pearson-féle χ^2 -négyzet teszt és a Fisher-féle egzakt teszt $p < 0,05$ értékű változói kerültek bevonásra a túlllesztés elkerülése érdekében, míg a többváltozós elemzésbe csak az egyváltozós elemzésben $p < 0,05$ értékű változók kerültek bevonásra. Az aktivitási index (AI) és krónicitási index (KI) optimális cut-off értékének meghatározása - mint a krónikus vesebetegség 3–5. stádiumba történő progressziójának és a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásának prognosztikai faktorai - Receiver Operating Characteristic (ROC) görbe analízissel történt. Kétoldalú statisztikai próbák, a szignifikancia szint $< 0,05$, mely p -értékként és/vagy 95%-os megbízhatósági tartományként (95% MT) került feltüntetésre.

4. Eredményeink

4.1. Az első vizsgálat eredményei

4.1.1. 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 diagnózis kori 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 nefritisze, míg 257 betegnek (69,9%) nem volt lupusz nefritisze. A lupusz nefritiszos betegek az SLE diagnózisakor ($28,4 \pm 9,9$ 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 ugyanolyan volt, férfiakban nem volt gyakoribb a lupusz nefritisz.

4.1.2. Klinikai jellemzők és laboratóriumi eltérések a lupusz nefritiszos és nem lupusz nefritiszos betegekben

Összehasonlítottuk a lupusz nefritiszos és nem lupusz nefritiszos betegek klinikai és laboratóriumi eltéréseit. A klinikai tünetek közül a nem lupusz nefritiszos csoportban

szignifikánsan gyakoribb volt a szubakut kután lupus erythematosus (SCLE) (14,4% vs. 5,5%, $p=0,010$), diszkoid lupus erythematosus (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 szindróma (11,3% vs. 3,9%, $p=0,017$) és reumatoid artritisz (21,0% vs. 10,2%, $p=0,009$). A lupusz nefritisz 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.

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

Az SLE kezelését összehasonlítva a LN-es betegek körében szignifikánsan gyakrabban használtunk kortikoszteroidot (100% vs. 93%, $p=0,002$), azatioprint (75,6% vs. 41,6%, $p<0,001$), ciklofoszfamidot (81,1% vs. 20,6%, $p<0,001$), mikofenolát-mofetilt (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 metotrexát (23,3% vs. 9,4%, $p=0,001$) adása volt szignifikánsan gyakoribb.

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

A lupusz nefritisz és nem lupusz nefritisz betegek túlélését hasonlítottuk össze. Az 5, 10, 15, 20, 25 és 30 éves túlélés a 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 a 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 6 (13,3%) betegnél a halálok, 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 tumoros (29,6%) mortalitás.

Kerestük azokat a faktorokat, melyek meghatározhatják a betegek túlélési mutatóit. LN csoportban nincs szignifikáns különbség a nemek között a túlélésében ($p=0,051$). Haláleset nőknél 14/114 (12,3%), férfiaknál 4/13 (30,8%) volt. Nem LN-es csoportban a nők és férfiak

túlélése között szignifikáns különbség figyelhető meg ($p < 0,001$). Halálozást 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, a hazard ratio (HR) 5,43 (95% MT: 2,47-11,92).

Az alacsony betegségaktivitás és remisszió túlélésre kifejtett hatását vizsgálva azt találtuk, hogy a LN-es csoportban az LDA-ban lévő betegek túlélése szignifikánsan jobb ($p = 0,038$). Halálozást 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 ($p = 0,131$). Halálozást az LDA-t 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. Halálozást a remissziót el nem érő betegek esetén a LN-es csoportban 17/82 (20,7%), míg a nem LN-es csoportban 24/160 (15,0%). Klinikai vagy teljes remissziót elért betegek esetén nem volt halálozást egyik csoportban sem.

A klinikai tünetek közül az APS nem befolyásolta szignifikáns mértékben a LN-es betegek túlélését ($p = 0,185$). Az APS-sel szövődött LN-es betegeknél 5/21 (23,8%) míg a nem APS-eseknél 13/106 (12,3%) volt 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%). A központi idegrendszeri szövődmények sem a LN-es, sem a nem LN-es csoportban nem befolyásolták a túlélést ($p = 0,583$, $p = 0,883$).

A károsodási index (SDI) túlélésre kifejtett hatását is vizsgáltuk. A ROC analízis eredménye alapján az SDI optimális cut-off értéke mindkét csoportban egységesen 2 pontnak adódott: az LN-es csoportban az area under the curve (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). A 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).

4.1.5. 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 csökkenés nem 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 betegeknél 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 különbséget nem találtunk.

4.2. A második vizsgálat eredményei

4.2.1. A vizsgált betegek demográfiai adatai

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 centrumban történt), VI-os típusút ebben a vizsgálati csoportban nem észleltünk. A vizsgálat lezárásakor 91 (71,6%) beteg komplett renális választ, 19 (15%) parciális választ mutatott, míg 17-nél (13,4%) nem láttunk renális választ. Krónikus vesebetegség (CKD) 3-5-ös stádium 37 (27,6%) betegnél volt észlelhető, közülük 12 betegnek volt CKD 5-ös vagyis végstádiumú vesebetegsége (9,4%).

4.2.2. CKD stádiumok összehasonlítása

Összehasonlítottuk a krónikus vesebeteg 3-5-ös (CKD 3-5) és CKD 1-2-es stádiumú lupusz nefritisz 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 halálozását. 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 betegektől (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 betegeknél szignifikánsan gyakoribb volt a társuló Sjögren szindróma előfordulása (14,4% vs. 0%, $p<0,001$). A CKD 3-5-ös stádiumú betegeknél 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 vesebetegeknél 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-s betegeknél szignifikánsan gyakoribbnak találtuk az anti-RNP (66,7% vs. 33%, $p=0,029$) és anti-SSB (75% vs. 36,5% $p=0,013$) pozitívítást. Az anti-SSB pozitívitas az ESRD-es betegeknél 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, $p=0,048$). Komplett renális válasz szignifikánsan ritkábban fordult elő a CKD 3-5 stádiumú (45,7% vs. 81,5%, $p<0,001$) és ESRD-es 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 komplett renális válasz egyáltalán nem fordult elő. 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 volt különbség.

4.2.3. 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 pozitív 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 pozitívitas (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 faktorai. Az ESRD kialakulását vizsgálva az egyváltozós logisztikus regresszió alapján az anti-RNP (OR: 4,05, 95% MT: 1,15–14,31), anti-SSB pozitívitas (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, mely összefüggene a CKD 3-5 stádium vagy az ESRD kialakulásával. Ugyanakkor a 3,5 pont feletti krónicitási index szignifikáns összefüggést mutat, mind a CKD 3-5 stádium mind az ESRD kialakulásával.

4.2.4. 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. Eredményeinket az 14. táblázat foglalja össze. 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, de a halálokok között szignifikánsan ritkább volt a tumoros mortalitás.

4.2.5. Komplet, parciális renális választ mutató és nem responder LN-es betegek összehasonlítása

A komplet (KR), parciális renális (PR) választ mutató és a non-responder (NR) betegek klinika és laboratóriumi jellemzőit is vizsgáltuk. A KR-ban lévő betegek életkora és betegségfennállási ideje szignifikánsan magasabb volt a PR-ban lévő betegekhez képest (46 év vs. 39 év, $p=0,004$). Az autoantitestek tekintetében nem találtunk eltérést a három csoportban. A non-responderek 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 komplet választ adó betegekhez képest, valamint szignifikánsan magasabb volt a krónicitási index is (5 pont vs. 2 pont, $p<0,001$). A parciális választ mutatókban szignifikánsan gyakoribb volt a szteroid használata a kompletten válaszolókhöz képest (94,7% vs. 59,3%, $p=0,003$). A részlegesen reagáló betegeknél 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 KR-ban lévő betegekhez képest (64,7% vs. 39,1%, $p=0,010$). A tacrolimust (21,1% vs. 5,5%, $p=0,046$) és belimumabot (26,3% vs. 3,3%, $p=0,004$) is szignifikánsan gyakrabban alkalmaztuk a parciális választ adó betegeknél, mint a komplet választ adóknál. A komplet választ mutatóknál szignifikánsan gyakoribb volt az LDA, mint a részlegesen reagáló betegeknél (18,7% vs. 0%, $p=0,040$). A non-responderek között szignifikánsan magasabb volt az SDI pontszám a komplet választ adókhöz képest (3 pont vs. 0 pont, $p<0,001$).

5. Megbeszélés

Az SLE egyik prognózist meghatározó manifesztációja a lupusz nefritisz jelentkezése, mely jelentkezhet a betegség első tüneteként vagy a kórlefolysis során bármikor, de általában a betegség első 3-5 évében jellemző, lehet akár az SLE egyetlen klinikai tünete is. Ez utóbbi tény veszi figyelembe a legújabb EULAR/ACR klasszifikációs kritérium rendszer, mely 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 tartalmazza, 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 %-nak adódott, kínai adatok is magasabb 49-58 %-os gyakoriságról számolnak be, míg kolumbiai szerzők 51 %-os előfordulási gyakoriságról írnak. A saját lupusz nefritiszes betegcsoportunk szignifikánsan fiatalabb volt mind a diagnózis felállításakor, mind a vizsgálat idején, ezt a legtöbb szerzőcsoport hasonlóan találta.

Összehasonlítottuk az SLE egyéb szervi manifesztációit a LN-s és nem LN-es betegek körében. A nem LN-es csoportban gyakoribbnak találtuk az SCLE, DLE előfordulását, más klinikai tünet tekintetében nem volt eltérés, de szintén gyakoribbnak találtunk más társuló szisztémás autoimmun betegséget úgy, mint antifoszfolipid szindrómát, Sjögren szindrómát és reumatoid artritisz társulását is. A lupusz nefritiszes betegeink körében gyakoribbnak csak az anémia jelentkezését észleltük, hematológiai manifesztációk a spanyol betegeknél is gyakrabban fordultak elő. Az iráni munkacsoport a LN-es betegek körében gyakoribbnak találták a fotoszenzitivitást, pillangó eritémát és központi idegrendszeri tünetek előfordulását, míg poliartritisz és autoimmun hemolitikus anémia a nem lupusz nefritiszes betegek körében fordult elő. A spanyol regiszterből származó adatok alapján a lupusz nefritisszel gyakrabban társult szerozitisz, bőrtünetek, idegrendszeri manifesztációk, tüdő érintettség és hematológiai eltérések. Mi magunk ezeket megerősíteni nem tudtuk, sőt a spanyol adatokkal ellentétben a magyar nem lupusz nefritiszes betegekben gyakoribb volt az APS társulása. Kolumbiai szerzők pedig a hipertónia és pleuritisz gyakoribb előfordulását írták le LN-es betegekben, illetve az anti-DNS pozitivitást is magasabb számban találták. Tudjuk, hogy több autoantitest jelenléte is összefüggésbe hozható lupusz nefritisz előfordulásával. Az anti-Sm, nukleoszóma elleni antitest vagy anti-C1q kapcsolata a lupusz nefritisszel jól ismert. Vizsgálatunk során 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 pedig az ANA pozitivitást találta gyakoribbnak LN-es betegekben. Mivel a vizsgált betegeink mindegyikénél nem történt nukleoszóma és anti-C1q meghatározás, ezek gyakoriságát nem vizsgáltuk, így nem találtunk különbséget sem az ANA, sem az anti-DNS, sem az anti-Sm

tekintetében. Van olyan munkacsoport, aki az anti-SSA-t összefüggésbe hozta a rosszabb renális kimenetellel, kolumbiai szerzők pedig az anti-SSA protektív szerepét találták, mi ebben az antitestben nem találtunk különbséget a két csoport között.

A LN kezelésében, mint ahogy az várható volt, a ciklofoszfamidot, MMF-et, rituximabot szignifikánsan gyakrabban alkalmaztuk, de antimaláriás készítményt ritkábban kaptak a betegek. Ez azzal magyarázható, hogy korábban nem volt az gyakorlat, hogy minden beteg részesült antimaláriás kezelésben. Ugyanakkor, amikor megvizsgáltuk az utóbbi 15 év terápiás változásait a LN-es betegeknél, a klorokin adása szignifikánsan nőtt. Más immunuszpresszánsokkal is történt hasonló változás, gyakoribb az MMF alkalmazása mind indukciós, mind fenntartó terápiaként. Tudjuk, hogy a ciklofoszfamid és MMF hatékonysága egyforma, de az MMF mellékhatás profilja kedvezőbb, emiatt fiatal, fertilis korú betegek esetén ezt preferáljuk, emiatt nőtt meg a használata és csökkent a ciklofoszfamidé. További nagyon kedvező terápiás változás is történt, szignifikánsan csökkent a kumulatív szteroid dózis is, melynek tudjuk, hogy a krónikus szervi károsodások csökkenésében lehet jelentős szerepe.

Eredményeink szerint a lupusz nefritisz képe is változott. Annak ellenére, hogy a LN-es betegek körében az SLE egyéb klinikai manifesztációi nem voltak gyakoribbak a nem veseérintett betegekhez képest többszervi eltérésben is történt változás, amikor kétszer 15 évet 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. Azt találták, hogy a második 10 évben diagnosztizált betegek esetében az anti-ENA antitestek gyakorisága megnőtt, mely valószínűleg a jobb labor metodikának tulajdonítható, mi magunk hasonló megfigyelést nem találtunk. Azt is kimutatták hozzánk hasonlóan, hogy az SDI értéke is szignifikánsan csökkent, melynek a hosszútávú túlélésre lehet hatása. Az SDI eredményeink alapján a nem veseérintett betegek túlélésére volt hatással, a két pont feletti károsodási pontszám szignifikánsan rontotta a betegek túlélését, míg a LN-es betegeket nem befolyásolta.

Olasz munkacsoport közel 500 betegben vizsgálta a lupusz nefritisz klinikai, hisztológiai változását és a betegség kimenetelét 50 év távlatából, azt a végkonklúziót vonták le, hogy az elmúlt években a lupusz nefritisz súlyossága csökkent és a végkimenetel is kedvezően alakult, ezt a megállapítást saját eredményeink is alátámasztják. A túlélést tovább vizsgálva mi nem találtunk szignifikáns különbséget a LN-es és nem LN-es betegek rövid- és hosszútávú túlélésében sem, bár 15 év után a LN-es betegek mutatói rosszabbak, de a különbség

statisztikailag nem szignifikáns. A férfi nem a LN-es betegek körében nem rontotta szignifikánsan a túlélést, míg a nem LN-es betegeknél negatív prognosztikai faktornak bizonyult. Doria és munkatársai SLE-s betegek túlélését vizsgálva a férfi nemet, a lupusz antikoaguláns jelenlétét és a súlyos betegséget jelölték meg negatív prognosztikai tényezőnek, valamint azt találták, hogy a glomerulonefritisz szintén rontotta a túlélési mutatókat. Lou és munkatársai nem találtak különbséget sem a 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 a LN-es, mind a nem LN-es csoportban szignifikánsan javítja a túlélést, míg az alacsony betegségaktivitás csak a lupusz nefritisz csoportban protektív. Egy prospektív multicentrikus vizsgálat eredménye alapján az LDA szignifikánsan javította a betegek túlélését és a remisszió ehhez nem tett hozzá. Saját eredményeink alapján a lupusz nefritisz betegeknél már elegendő az alacsony betegségaktivitás, de a nem veseérintett csoportban a terápiás célnak a remisszió elérésének kell lenni. 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. A betegeink vezető halálakai megfelelnek a nemzetközi adatoknak, mely szerint a kardiovaszkuláris, infekciók és tumorok képezik a fő halálokokat. Mind a lupusz nefritisz, mind a nem LN-es betegeknél a vezető halálok a kardiovaszkuláris betegségek, ugyanakkor a nem LN-es betegeknél ezt a tumoros mortalitás követi. A súlyos szepszis, mint halálok előfordulását szignifikánsan gyakoribbnak találtuk a LN-es betegekben, melyet feltehetően a potensebb immunszuppresszáns kezelés magyaráz.

Munkánk második részében csak a lupusz nefritisz betegek adataival dolgoztunk. Egy teljesen új megközelítés alapján dolgoztuk fel a betegeink adatait. Abból az irodalmi tényből indultunk ki, hogy minden lupusz nefritisz betegnek krónikus vesebetegsége (CKD) 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 kerestük azokat a prognosztikai faktorokat, melyek a CKD 3-5-ös stádiumú- vagy végstádiumú vesebetegség (CKD5 vagy ESRD) kialakulásához vezetnek.

A LN diagnózisának gold standardja a vesebiopszia végzése. Irodalmi adatok alapján is a leggyakoribb a IV-es típusú diffúz proliferatív lupusz nefritisz előfordulása. Mi magunk a betegek közel 60 %-ában találtuk, hasonló gyakoriságról számolnak be Vajgel és munkatársai, bár ezek az adatok nem-fehér populációból származnak. Egy nem túl régen közölt összefoglaló közlemény alapján is a leggyakoribb szövettani típus a IV-es LN, nemcsak az első, hanem az ismételt biopsziákban is.

Az általunk vizsgált betegek körében krónikus vesebetegség progressziója (CKD 3-5) a betegeink 27,6 %-ában jelentkezett a vizsgált 33 év alatt. Egyiptomi munkacsoport 5 év alatt 32,7 %-os CKD-t észlelt nagyszámú több mint 900 lupusz nefritiszos beteg vizsgálatán. Ezek az adatok a mi adatainktól eltérően nem kaukázusi populációból származnak. Az ESRD gyakorisága a beteg populációnkban 9,4 %-osnak adódott, ez hasonló, mint a RELESSER regiszter adatai, ahol 10,35 %-os volt. Platinga és munkatársai az ESRD 5 éves kumulatív incidenciáját fehérekben 2,5 %-nak, míg feketékben 6,4 %-nak találták. Hasonló eredményeket kaptak Hanly és munkatársai nemzetközi vizsgálatuk keretében az összes LN-es betegre nézve az ESRD 5 éves kumulatív incidenciája 3,3 %, míg a 10 évesé 4,3 %. A saját, több mint 3 évtizedes eredmények ezek alapján jónak mondhatóak.

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. Hasonlóan a koreai eredményekhez az SLE klinikai manifesztációi nem különböztek a CKD 3-5-ös és CKD 1-2-es stádiumú csoportban. Ugyanakkor a koreai kohortban a LN diagnóziskori hipertónia, magasabb szérum kreatinin és csökkent eGFR, nefrotikus proteinuria szignifikánsan gyakoribb volt a CKD-s csoportban. Mi magunk ezeket a paramétereket nem tudtuk vizsgálni, mivel a hosszú követési idő miatt nem rendelkezünk minden beteg kiindulási labor paraméterével. Saját beteganyagunkban, hasonlóan más eredményekhez, szignifikánsan gyakoribbnak találtuk a CKD 3-5-ös stádiumú csoportban a IV-es típusú lupusz nefritiszt és magasabb krónicitási indexet, de az aktivitási pontokkal nem találtunk összefüggést. A CKD 3-5-ös stádiumú csoportban szintén gyakoribbnak találtuk a direkt Coombs pozitívítást, ugyanakkor az anti-DNS pozitívítást szignifikánsan ritkábban fordult elő, mely az irodalmi adatoknak ellentmond. Spanyol regiszter adatok alapján az ESRD szignifikáns összefüggést mutatott az anti-DNS pozitívítással ugyanakkor azt is leírták, hogy a hemolitikus anémia és ESRD között is szignifikáns összefüggés van, az izolált Coombs pozitívításról nem nyilatkoztak. 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 volt különbség. Eredményeink alapján univariáns és multivariáns analízissel is a 42 év feletti életkor, a IV-es típusú lupusz nefritisz, a Coombs teszt pozitivitás és a magasabb krónicitási index bizonyult prediktívnek a CKD 3-5 stádium kialakulása szempontjából. Több munkacsoport is a hipertóniát, 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. Vizsgálatunk során 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 pozitivitás szignifikánsan gyakoribb volt az ESRD-s csoportban. Több munkacsoportban az anti-SSA-t írták le az ESRD független prediktoraként, anti-SSB-t nem említenek. Univariáns Cox 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 a hipokomplementémiát, a III-as, IV-es, VI-os típusú lupusz nefritist, magas vérnyomást, idősebb életkort, férfi nemet és fekete rasszt találták az ESRD fő prediktorainak. Saját vizsgálatunkban 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, ezért a IV-es típusú LN-t vetettük össze a nem IV-es típusú LN-szel. Duran és munkatársai vizsgálták a proliferatív és nem proliferatív LN-es betegek klinikai sajátosságait valamint a 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 úgy, mint a szérum kreatinin szint, eGFR, proteinuria, hipokomplementémia, aktív vizelet üledék, renális SLEDAI. Mi ezeket a paramétereket nem vizsgáltuk. Szignifikánsan magasabbnak találtuk az aktivitási és krónicitási

indexet a IV-es típusú lupusz nefritiszos betegekben. Kolumbiai munkacsoport hasonló eredményeket kapott, amikor a proliferatív és nem proliferatív LN-es betegeket hasonlították össze. Terápiában csak a ciklosporin A tekintetében találtunk eltérést, szignifikánsan ritkábban alkalmaztuk IV-es típusú LN-ben, hasonlóan Duran és munkatársaihoz, akik proliferatív LN-ben használták kevesebbszer. A mortalitás tekintetében nem volt különbség a IV-es és nem IV-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 választ mutató betegeket és non-respondereket is összehasonlítottuk. A komplett választ adó betegek betegségfennállási ideje hosszabb volt és idősebbek is voltak a parciálisan reagáló 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 választ adó betegeknél szignifikánsan gyakrabban használtuk az újabb készítményeket, így az MMF-et, tacrolimust és belimumabot is. A lupusz nefritisz terápia 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 parciálisan reagáló betegeknél, hanem a teljes lupusz nefritiszos beteg populációban is. Az immunszuppresszív készítmények közül szintén gyakoribb volt a szteroid terápia alkalmazása a parciális választ mutató betegeknél. A komplett választ adók aktuálisan ritkábban szedtek szteroidot, mely a jelenlegi terápia 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 betegségkimenetelre. Park és munkatársai azt is leírták, hogy a hidroxiklorokin alkalmazása a lupusz nefritisz jelentkezése előtt védi a betegeket a CKD kialakulásától. A betegségkimenetel vizsgálata során azt találtuk, hogy a mortalitás nem különbözött az egyes csoportokban, de az LDA szignifikánsan gyakoribb volt a komplett remisszióban lévőknel, amely hosszútávon javíthatja a betegek morbiditási és mortalitási mutatóit is. Ugyanakkor a non-responderek között magasabb károsodási pontszámot találtunk, melynek viszont negatív hatása lehet a hosszútávú kimenetelre.

6. Összefoglalás

SLE-ben súlyos szervi érintettség a lupusz nefritisz jelentkezése, melynek kezelésében új terápiás lehetőségek jelentek meg. A LN jelenléte esetén számolni kell krónikus vesebetegség progressziójával (CKD) és végstádiumú veseelégtelenség kialakulásával (ESRD).

Első vizsgálatunk célja az volt, hogy a Debreceni Egyetem ÁOK Klinikai Immunológiai Tanszéken gondozásba vett SLE-s betegeink körében felmérjük a lupusz nefritisz előfordulási gyakoriságát és klinikai sajátosságait. Összehasonlítottuk a veseérintettséggel rendelkező és nem rendelkező betegek klinikai aspektusait és a betegek túlélési mutatóit. Összevetettük a 2005 előtti és utáni lupusz nefritisszel kezelt betegek klinikai és laboratóriumi jellemzőit is. Második vizsgálatunkban a CKD progressziójának és az ESRD kialakulásának prediktív faktorait vizsgáltuk. Összehasonlítottuk a IV-es és nem IV-es LN-es betegeket, valamint a komplett-, parciális renális választ adó betegek és non-responderek klinikai és laboratóriumi adatait.

Munkánk első részében azt találtuk, hogy a vizsgált 384 SLE-s beteg közül 127 betegnek volt lupusz nefritisz. A nem veseérintett betegek körében szignifikánsan gyakoribb volt a DLE, SCLE, társuló antifoszfolipid szindróma, reumatoid arthritisz és a Sjögren szindróma előfordulása. A lupusz nefritiszes betegek körében szignifikánsan gyakoribb volt az anémia, valamint az anti-RNP pozitívitas jelentkezése. A lupusz nefritisz jelenléte szignifikánsan nem rontotta a betegek túlélését, a férfi nem bizonyult negatív prognosztikai tényezőnek, míg a remisszióban lévő állapotot pozitív prognosztikai faktornak találtuk mindkét csoportban. A lupusz nefritiszes csoportban szignifikánsan gyakoribb volt a szepszis miatti halálozás. A 2005 után diagnosztizált lupusz nefritiszes betegekben szignifikánsan csökkent a szerozitisz és neuropszichiátriai manifesztációk kialakulása, szignifikánsan gyakoribbá vált a mikofenolát-mofetil indukciós és fenntartó kezelésként való alkalmazása, csökkent a ciklofoszfamid adása és kevesebbnek adódott a kumulatív szteroid dózis. A károsodás értékelésére használt SLICC pontszám a 2005 után diagnosztizált veseérintettekben szignifikánsan csökkent. Az eredményeink arra utalnak, hogy az SLE kórlefolysa az utóbbi időben változott, és a fő terápiás célnak mind SLE-ben, mind lupusz nefritiszben a remisszió elérésnek kell lenni, mivel ez javítja a betegek túlélését.

Munkánk második részében a 127 LN-es beteg adatait dolgoztuk fel. A CKD 3-5-ös stádiumú betegeknél szignifikánsan gyakoribb volt a IV-es típusú LN előfordulása. Mind a CKD 3-5-ös

stádiumú, mind az ESRD-s betegeknel szignifikánsan magasabb volt a vese károsodási indexe. Többváltozós logisztikus regresszió alapján a 42 év feletti életkor, IV-es típusú lupusz nefritisz, Coombs teszt pozitivitás és magas krónicitási index a CKD progressziójának prediktív faktorai. Az ESRD kialakulásnak az egyváltozós logisztikus regresszió alapján prediktorai az anti-RNP, anti-SSB pozitivitás és a magas krónicitási index. A non-responder betegeket összehasonlítva a komplett renális választ adókkal szignifikánsan magasabb volt a krónicitási index és SLICC/ACR károsodási index is. A 3,5 pont feletti krónicitási index szignifikáns összefüggést mutat mind a CKD progressziójával, mind az ESRD kialakulásával. A korai diagnózis, az időben elkezdett agresszív immunszuppresszáns kezelés elengedhetetlen a kedvezőtlen renális kimenetel kivédésében.

7. Az új eredmények összefoglalása

1. Magyar SLE-s betegekben a DLE, SCLE előfordulása, Sjögren szindróma, reumatoid artritisz, antifoszfolipid szindróma társulása gyakoribb a nem veseérintettek között.
2. Magyar lupusz nefritiszos betegekben gyakoribb az anti-RNP pozitivitás.
3. Az alacsony betegségaktivitás vagy remisszió elérése szignifikánsan javítja a lupusz nefritiszos betegek túlélését.
4. A 2 feletti károsodási index szignifikánsan rontja a nem lupusz nefritiszos betegek túlélését, de a lupusz nefritiszos-es SLE-s betegek túlélésében nem mutatható ki ilyen határérték.
5. A 42 év feletti életkor, a Coombs pozitivitás a CKD 3-5 stádium kialakulásának rizikófaktora.
6. A CKD 3-5 és ESRD kialakulása szignifikánsan nagyobb eséllyel várható 3,5 feletti károsodási index felett, mint alatta.
7. Kompletten renális választ mutató betegekben alacsonyabb a szteroidot szedők aránya, mint non-responderekben.
8. Lupusz nefritiszos betegek halálzásáért a szepszis nagyobb mértékben felelős, mint nem-lupusz nefritiszos betegekéért.

8. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, *Dr. Tarr Tünde* Tanárnőnek, aki támogatta és irányította a tudományos munkámat, segítséget nyújtott a PhD munka megtervezésében, az eredmények kiértékelésében, a disszertáció elkészítésében. Mind szakmai, mind magánéleti tanácsai segítséget nyújtanak a mindennapokban is, melyért hálás vagyok.

Köszönetemet szeretném kifejezni † *Prof. Dr. Zeher Margit* Professzor Asszonynak, a Klinikai Immunológiai Tanszék korábbi vezetőjének, hogy lehetővé tette a tudományos munkában való részvételemet. Köszönöm *Balla József Professzor* úrnak a Belgyógyászati Intézet és a Nefrológiai Tanszék vezetőjének, hogy lehetővé teszi a szakmai és tudományos közreműködésünket a vesebetegek érdekében.

Köszönöm szépen *Markóth Csilla* doktornőnek a vesebiopsziás vizsgálatok elvégzését és *Bidiga László* doktor úrnak a nefropatológiai szövettani értékelésben végzett munkáját.

Köszönettel tartozom *Dr. Papp Gábornak* a tudományos munkám során, valamint *Bói Bernadettnek* a statisztikai vizsgálatokban nyújtott segítségével.

Köszönöm *Baranyi Juditnak* a technikai segítségét.

Köszönetemet szeretném kifejezni a tudományos közleményeim *társszerzőinek* és kollégáimnak, akik segítettek és támogatták tudományos munkámat.

Hálával tartozom *barátaimnak* és legfőképpen *családomnak*, akik mindig türelemmel támogatnak.

9. Saját közlemények jegyzéke



**DEBRECENI
EGYETEM**

DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR
H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/75/2025.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Perge Bianka

Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Perge, B., Papp, G., Bói, B., Markóth, C., Bidiga, L., Farnasi, 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.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm14030665>
IF: 3 (2023)
2. Perge, B., Papp, G., Bói, 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.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines12092117>
IF: 3.9 (2023)

További közlemények

3. Nagy, N., Bói, B., Papp, G., Fiák, E., Gáspár-Kiss, E., Perge, B., Farnasi, N., Tarr, T.: Antiphospholipid Antibodies Are Major Risk Factors for Non-Thrombotic Cardiac Complications in Systemic Lupus Erythematosus.
Biomedicines. 12 (3), 1-15, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines12030530>
IF: 3.9 (2023)
4. 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.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biom13030401>
IF: 4.8





5. Perge, B., Tarr, T.: Az SLE diagnosztikája, modern kezelése és gondozása: az időben felállított diagnózis életmentő lehet.
Med. Tribune. 18 (2), 14-15, 2020.
6. Rákóczi, É., Perge, B., Végh, E., Csomor, P., Karancsiné Pusztai, A., Szamosi, S., Bodnár, N., Szántó, S., Szűcs, G., Szekanez, Z.: Evaluation of the immunogenicity of the 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept.
Joint Bone Spine. 83 (6), 675-679, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.10.017>
IF: 3.329

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 18,929

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
6,9

A DEENK a Jelölt által a Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2025.02.27.

