

**DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Dr. Béldi Tibor Gábor**

**A COVID-19 pandémia hatásai idiopathiás inflammatorikus  
myopathiákban**

**DEBRECENI EGYETEM**

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

**Debrecen, 2025**

**DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**A COVID-19 pandémia hatásai idiopathiás inflammatorikus  
myopathiákban**

**Dr. Béldi Tibor Gábor**

**Témavezető: Dr. Griger Zoltán**



**DEBRECENI EGYETEM**

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

**Debrecen, 2025**

# Tartalom

1. Rövidítések jegyzéke.....	6
2. Bevezetés.....	10
3. Irodalmi áttekintés.....	12
3.1 <i>Idiopathiás inflammatorikus myopathiák</i> .....	12
3.2 <i>COVID-19 pandémia hatása a myositises betegpopulációra</i> .....	14
3.3 <i>COVID-19 elleni védőoltások jellegzetességei myositisben</i> .....	15
4. Célkitűzések .....	18
4.1 <i>SARS-COV-2 fertőzés jellegzetességei myositises betegekben</i> .....	18
4.2 <i>A COVID-19 elleni védőoltások alkalmazása IIM-ben</i> .....	18
4.3 <i>A COVID-19 elleni védőoltásokat követően kialakult IIM relapszusok</i> .....	19
5. Betegek és módszerek .....	20
5.1 <i>SARS-CoV-2 fertőzés jellegzetességei myositises betegekben</i> .....	20
5.2 <i>COVID-19 elleni védőoltások és IIM</i> .....	21
5.3 <i>COVID-19 védőoltást követően kialakult IIM relapszusok</i> .....	22
5.3.1 <i>A myositis betegségaktivitásának meghatározása</i> .....	22
5.3.2 <i>A relapszus kimenetelének a meghatározása</i> .....	23
5.3.3 <i>A relapszus súlyosságának meghatározása</i> .....	24
5.3.4 <i>Laborvizsgálatok</i> .....	25
5.3.5 <i>A SARS-CoV-2 infekció megállapítása</i> .....	25
5.4 <i>Statisztikai módszerek</i> .....	26

6.	Eredmények.....	27
6.1	<i>A SARS-CoV-2 fertőzés jellegzetességei myositises betegekben .....</i>	27
6.1.1	<i>A SARS-COV-2 fertőzés lefolyása .....</i>	31
6.1.2	<i>A SARS-CoV-2 fertőzés miatt hospitalizációt igénylő betegek jellemzői.....</i>	32
6.2	<i>A COVID-19 elleni védőoltások jellegzetességei myositises betegekben.....</i>	34
6.3	<i>A COVID-19 elleni védőoltások felvételét követően kialakult relapszusok jellemzői ....</i>	37
6.3.1	<i>A post-vakcinációs relapszusok jellemzői.....</i>	41
6.4	<i>A védőoltás felvételét követően kialakult áttörésemes infekciók.....</i>	46
6.5	<i>Releváns faktorok, amelyek közrejátszottak a post-vakcinációs IIM relapszusokban ....</i>	46
7.	Megbeszélés .....	48
7.1	<i>A SARS-COV-2 fertőzés jellegzetességei myositisben .....</i>	48
7.2	<i>A COVID-19 elleni védőoltások jellegzetességei myositises betegekben.....</i>	49
7.3	<i>COVID-19 elleni védőoltást követően kialakult relapszusok jellemzői.....</i>	50
8.	Összegzés .....	55
9.	Summary .....	56
10.	Új tudományos megállapítások .....	57
11.	New scientific achievements .....	58
12.	Hivatkozások.....	59
13.	Kulcsszavak.....	70
14.	Köszönetnyilvánítás .....	71
15.	Függelék.....	72



## 1. Rövidítések jegyzéke

ACE2: angiotensin-converting enzyme 2

ACR: American College of Rheumatology

ANA: anti nuclear antibodies

anti-EJ: anti gylcy-tRNA szintetáz

anti-HA: anti-tyrosyl-tRNA szintetáz

anti-HMGCR: anti3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reduktáz

anti-Jo1: hisztidil-transzfer ribonukleinsav szintetáz elleni antitest

anti-KS: anti-asparaginyl-tRNA szintetáz

anti-MDA5:anti melanoma differentiation-associated protein 5

anti-Mi2: nukleáris helikáz adenzin trifoszfátáz elleni antitest

anti-NXP2: antinuclear matrix protein-2

anti-OJ: anti-isoleucyl-tRNA szintetáz

anti-PL-12: anti-alanyl-tRNA szintetáz

anti-PL-7: anti-threonyl-tRNA szintetáz

anti-SAE: anti small ubiquitin-like modifier 1 activating enzim

anti-SRP: anti signal recognition particle

anti-SSA: Sjögren szindróma A antigén elleni antitest

anti-SSB: Sjögren szindróma B antigén elleni antitest

anti-TIF1- $\gamma$ : anti transcriptional intermediary factor 1-gamma

anti-U1RNP: U1 small nuclear ribonucleoprotein elleni antitest

anti-Zo: anti-phenylalanyl-tRNA szintetáz

ASS: anti-szintetáz szindróma

CADM: klinikailag amyopathiás dermatomyositis

CD4: cluster of differentiation 4

CK: creatin kinase; kreatin kináz

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; krónikus obstruktív tüdőbetegség

COVID-19: COrona VIRus Disease of 2019

CS: kortikoszteroid

CSA: cyclosporin A

CSM: core set measure

DE RKEB/IKEB: Debreceni Egyetem Regionális Kutatásetikai Bizottságok/Intézményi

Kutatásetikai bizottságok

DLCO: diffusing capacity of the lungs for carbone monoxide

DM: dermatomyositis

DMARD: disease-modifying antirheumatic drugs, betegségfolyást módosító szerek

ENA: antibodies against extractable nuclear antigen

EULAR: European League Against Rheumatism

HAQ: health assessment questionnaire

HCV: hepatitis C vírus

HRCT: high resolution computer tomography

HT: hypertonia

HTLV1: 1-es típusú humán T-sejtes leukémiavírus

IBM: inklúziós testes myositis

IgG: immunglobulin G

IgM: immunglobulin M

IIM: idiopáthiás inflammatorikus myopathiák

ILD: interstitial lung disease

IMACS: International Myositis Assessment and Clinical Studies Group

ISZB: ischaemiás szívbetegség

IVIG: intravénás immunglobulin

JDM: juvenilis dermatomyositis

LDH: laktát-dehidrogenáz

MAA: myositis asszociált autoantitestek

MAP: membrane attack complex

MDAAT: Myositis Disease Activity Assessment Tools

MMF: mikofenolát mofetil

MMT-8: Manual Muscle Test-8

MSA: myositis specifikus autoantitestek

MTX: methotrexate, metotrexát

NAM: nekrotizáló autoimmun myopathia

OP: oszteoporózis

PCR: polymerase chain reaction

PM: polymyositis

PROMIS PF-10a: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Physical Function 10-Item Short Form

SARS-CoV-2 N: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 nucleocapsid

SARS-CoV-2 S: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike protein

SD: standard deviation; standard deviáció

TDS: total deterioration score

TIS: total improvement score

tRNS: transzfer ribonukleinsav

U/ml: unit/milliliter

UV: ultraviola

VAS: visual analogue scale

## 2. Bevezetés

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák (IIM) ritka, szisztémás autoimmun betegségek, melyek több szervrendszert is érinthetnek, a legfőbb közös jellemzőjük azonban az izmok immunmediált gyulladása következtében kialakuló kétoldali, szimmetrikus, proximális izomgyengeség [1].

A SARS-CoV-2 koronavírus pandémia 2020-tól kezdve több éven keresztül meghatározta és megnehezítette a betegek és a klinikusok életét egyaránt. Hatásait a mai napig érezhetjük.

A járvány kitörésekor nem álltak rendelkezésre irodalmi adatok a SARS-CoV-2 IIM betegpopulációra gyakorolt hatásáról. Az azonban feltételezhető volt, hogy a fertőzés valószínűleg súlyosabb következményekkel jár a myositises betegpopulációban köszönhetően a betegek izomgyengeség miatti immobilitásának, a légzőizmok érintettségének, az ILD-nek vagy az immunszuppresszív terápiának.

A pandémia elején még védőoltások sem álltak rendelkezésre a kórokozó ellen, így a fertőzés természetének megismerése még inkább lényeges volt, hogy gondozott betegeink infekcióját megfelelő módon tudjuk kezelni, megóvva őket a súlyos szövődményektől.

Mindezek miatt döntöttünk amellett, hogy a klinikánkon gondozott IIM betegeink esetében megvizsgáljuk a SARS-COV-2 infekció gyakoriságát, lefolyását, súlyosságát és kimenetelét. Szerettünk volna prediktív faktorokat keresni, amelyek előre jelezhetik a későbbi hospitalizációt és a fertőzés kimenetelét. Munkánk során retrospektív elemzést végeztünk és meghatároztuk a myositises betegeknél az igazolt SARS-CoV-2 infekció gyakoriságát, kérdőívek segítségével felmértük a fertőzés tüneteit, lefolyását, illetve a hospitalizációs igénnyel, valamint az ezzel kapcsolatos betegdokumentáció áttekintésével az infekció súlyosságát.

A vírus elleni küzdelem szempontjából kritikus pont volt, amikor 2020. végén elérhetővé váltak a COVID-19 elleni védőoltások. A 2021-es év elején szintén minimális mennyiségben álltak rendelkezésre irodalmi adatok a vakcináció myositises betegpopulációra gyakorolt hatásairól. A rendelkezésre álló információkból azt lehetett leszűrni, hogy a védőoltások felvétele megelőzi a súlyos SARS-COV-2 fertőzés kialakulását, valamint a védőoltások biztonságosnak bizonyultak mind az egészséges populáció, mind az autoimmun-reumatológiai betegek számára [2]. Ismert volt azonban a vakcinák potenciális autoimmunitást, illetve az autoimmun betegség relapszusát kiváltó hatása [3], [4].

Ezek miatt fel szeretnénk mérni a gondozott IIM betegeink esetében a védőoltások alkalmazásának alapbetegségre gyakorolt hatását, különös tekintettel a relapszusok gyakoriságára, súlyosságára, kimenetelére és a tulajdonságaira. Olyan releváns faktorok azonosítására törekedtünk, melyek hozzájárulnak a magasabb betegség fellángolási rizikóhoz, ezáltal a későbbi oltások esetén prediktív jelentőséggel bírhatnak.

### 3. Irodalmi áttekintés

#### 3.1 *Idiopathiás inflammatorikus myopathiák*

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák (IIM) vagy myositisek ritka, szisztémás, több szervrendszert érintő, heterogén autoimmun betegségek csoportja, melyek legfőbb közös jellemzője a progresszív, kétoldali, szimmetrikus, proximális izomgyengeség. Ezenfelül extramuszkuláris manifesztációként érintett lehet a bőr, az ízületek, a tüdők, a szív vagy a gasztrointesztinális rendszer is [1], [5].

Klinikopathológiai szempontból a jelenlegi klasszifikáció alapján a következő altípusokat különíthetjük el: dermatomyositis (DM), polymyositis (PM), anti-szintetáz szindróma (ASS), inklúziós testes myositis (IBM), nekrotizáló autoimmun myopathia (NAM), de találkozhatunk klinikailag amyopathiás dermatomyositissel (CADM), illetve juvenilis formával is (JDM) [1].

A betegek 80%-ának szérumában megtalálható valamilyen myositis specifikus (MSA) vagy myositis asszociált autoantitest (MAA), melyek jelenlétéből jellegzetes szervi manifesztációkra, prognózisra lehet következtetni. A myositis specifikus antitestek csak IIM-ben fordulnak elő. Ezek közé tartoznak az inkább dermatomyositisben jelen lévő anti-Mi-2, anti-MDA5, anti-TIF-1- $\gamma$ , anti-NXP2 és anti-SAE antitestek. Szintén az MSA csoportba sorolandóak az anti-Jo1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-OJ, anti-EJ, anti-KS, anti-HA, anti-ZO, melyekre összefoglaló néven anti-szintetáz csoportba tartozó antitestekként hivatkozunk, valamint itt kell megemlítsük még a NAM-ra jellegzetes anti-SRP és anti-HMGCR autoantitesteket is. Az MAA csoportra az jellemző, hogy más szisztémás autoimmun betegségben is jelen lehet a betegek szérumában, ide tartoznak az anti-SS-A vagy anti-SS-B, anti-PmScl, vagy az anti-U1RNP is [1], [5], [6], [7]. Az IIM diagnózisának felállítása a 2017-ben megjelent EULAR/ACR klasszifikációs kritériumrendszer szerint történik [8].

Európában, Észak-Amerikában és Ázsiában a betegség incidenciája 11 és 660/1.000.000 beteg közé tehető. Nőkben gyakoribb a betegség, mint férfiakban [1], [9]. A kialakulásában szerepet játszanak genetikai tényezők és környezeti faktorok egyaránt. A környezeti tényezők közül kiemelendők az ultraviola (UV) sugárzás szerepe, valamint a különböző vírus infekciók, mint a HCV vagy HTLV1 triggerelő hatása. A betegség mortalitása az első évben a legmagasabb, azt követően csökkenő tendenciát mutat. A mortalitást leginkább a szervérintettségek közül a tüdőérintettség, kardiovaszkuláris manifesztációk befolyásolják, emellett szignifikáns szerep jut az esetleges társuló malignitásoknak is [1], [10], [11], [12], [13], [14], [15].

A pathomechanizmust tekintve az ismereteink korlátozottak. A genetikai és környezeti faktorok mellett a veleszületett és adaptív immunrendszer is szerepet játszik a betegség kialakulásában. Hisztopathológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy dermatomyositisben perifascicularis atrophia észlelhető, melynek régiójában az endomysium kapillárisait megfestve a megmaradó endothel sejteken membrán attack komplexek (MAC-ok) láthatóak. Ezeket a vascularis struktúrákat plasmocytoid dendritikus sejtek veszik körül, melyek interferon válasz forrásai lehetnek. Az 1-es típusú interferon választ indukáló gének a leginkább up-reguláltak az izmokban és a bőrben. Az adaptív immunmechanizmusok szerepére IIM-ben az egyik első példa volt az anti-szintetáz szindrómában jelenlévő anti-Jo1 autoantitest, mely a hystidil tRNS szintetáz antigén ellen termelődik. Ebben az altípusban a szövettani mintákban perifascicularis nekrosis látható. Az endomysiumot infiltráló klonális T-sejt expanziók láthatóak. CD4+ T sejtek a hystidil tRNS szintetáz elleni reaktivitással a vérben és tüdőben is kimutathatóak [1], [16], [17], [18], [19].

### 3.2 COVID-19 pandémia hatása a myositises betegpopulációra

A COVID-19 több szervrendszert érintő kór, a manifesztációi széles skálán mozognak. Az infekció a tüdőn túl érintheti a májat, a veséket, a hasnyálmirigyet vagy a vázizomrendszert is. A tipikus felső légúti panaszok, mint a láz, köhögés, torokfájás mellett igen gyakori tünet a myalgia is [20]. A betegséget a SARS-CoV-2 koronavírus okozza, amely egy kb. 29800 bázispárt tartalmazó pozitív szálú ssRNS vírus, virionját lipidburok veszi körbe [21]. Négy fő struktúrfehérje építi fel. Az S protein (*spike*), a receptorhoz kötődő külső tüskét alkotja. Az E protein (*envelope*) és az M protein (*membrane*) a lipidburokba ágyazódnak. Az N (*nucleocapsid*) protein, a genomhoz kapcsolódik [21], [22]. Az extrapulmonális manifesztációkat az ACE2 receptor-mediált úton keresztül történő kísér endotheliumba való belépéshez kötik, így lép be az izmokba is, azok direkt inváziójával [20]. A rhabdomyolysis egy ritka komplikációja lehet az infekciónak [23]. A korai adatokból arra a feltételezésre jutottak, hogy az autoimmun-reumatológiai betegek esetében az alapbetegségeik immunmoduláló hatásai és az immunszuppresszív kezelés miatt a vakcináció ellenére is emelkedett a SARS-CoV-2 fertőzés kockázata [24], [25]. Mindeközben az immunhiányos állapot és az immunszuppresszív kezelések gyakori alkalmazása megakadályozhatta az úgynevezett „citokinvihart” és a COVID pneumonitis súlyos szövődményeit [26], [27]. A vírusos betegség lefolyása a myositises betegek populációjában ugyanakkor nem volt ismert minden részletében.

A SARS-CoV-2 vírus ezeken túlmenően autoimmunitást is indukálhat. A fertőzés során aktiválódik az adaptív immunrendszer. Három SARS-CoV-2-re „specifikus” T-sejt receptor epitópot is azonosítottak: 0-ribóz-methyltransferáz, RNS dependens RNS polymeráz, 3' to 5' exonucleáz fehérje. A fertőzés hatására akár klasszikus dermatomyositis is kialakulhat. Azt feltételezik, hogy CD8 pozitív T sejtek túlzott aktivációját okozza a vírus, erről szóló leírások is vannak az irodalomban [28], [29], [30]. A megfelelő diagnózis felállítása kihívás elé állíthatja a klinikusokat, hiszen a tünetek itt is széles skálán mozognak. Az izomgyengeség vagy jelen

van vagy nincs, valamint akár súlyos bulbaris gyengeség is előfordulhat [20], [31]. A laborvizsgálatokban a kreatin kináz (CK) emelkedés sokszor elmarad. A klasszikus bőrtünetek, mint a Heliotrop rash, periorbitalis oedema vagy a myositis specifikus autoantitestek megléte segíthetnek a diagnózisban [20].

A környezeti faktorok tehát fontos triggerjei az autoimmun betegségeknek. Több fajta vírus triggerelő hatását is leírták már myositisekben [12], [13], [14], [20].

Mindezek mellett a pandémia és az azzal kapcsolatos lezárás nem csak IIM betegek esetében, de minden immunológiai-reumatológiai beteg életében különböző problémákhoz, nehézségekhez vezetett. Az új helyzet új kihívásokkal járt, melyek megoldást kívántak [20]:

- ❖ a rendszeresen szedett gyógyszerek dózisének növelése
- ❖ gyógyszereket a betegek nem tudták beszerezni
- ❖ tünetek felerősödése a rendszeres vizitek hiányában
- ❖ hospitalizáció az alapbetegség relapszusa miatt [20]

Kutatásunk kezdetén kevesebb adat állt rendelkezésre a SARS-COV-2 fertőzés lefolyásáról myositises betegeknél és csak néhány esetriport mutatott be SARS-CoV-2 vagy oltás által kiváltott myositist [32]. A klinikai kép és a tünetek változóak az izolált enzim (CK) emelkedéstől a gyorsan progrediáló myositis-ig [31]. Más esetben az IIM diagnózisa az mRNS-oltásra adott negatív válaszreakcióval járt együtt [33]. Továbbá a növekvő életkor a pozitív antitest-válasz kisebb valószínűségével függött össze [33].

### *3.3 COVID-19 elleni védőoltások jellegzetességei myositisben*

A koronavírus elleni harc egyik fontos lépése volt a vakcináció megjelenése a 2020. év végén. Hazánkban 2021. elején megkezdődött a magyar népesség oltása is. Magyarországon a

piacon jelen lévő mindegyik vakcina típus elérhető volt (BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), ChAdOx1-S (AstraZeneca), BBIBP-CorV (Sinopharm), Gam-COVID-Vac (Szputnyik V, Gamaleja), Ad26.COV2.S (Janssen). A védőoltásokról egyértelműen kijelenthető volt, hogy biztonságosak az egészséges betegpopuláció számára, hiszen a fejlesztésekor történtek biztonságossági vizsgálatok, azonban az autoimmun-reumatológiai betegpopulációt, valamint azokat, akik immunszuppresszív terápián vannak, kizárták ezen vizsgálatokból [34]. Így pontosan ezen magas rizikófaktorokkal rendelkező IIM betegpopuláció esetében maradtak nyitott kérdések, mivel esetükben kevés irodalmi adat állt rendelkezésre. Azt elmondhatjuk, hogy a vakcina felvétele megelőzi a súlyos SARS-COV-2 fertőzés kialakulását. Azonban több esetiport is szólt arról, hogy a koronavírus elleni védőoltás felvételét követően több páciens esetében anti-MDA5 pozitív myositis alakult ki, ami az oltás anti-MDA5 pozitív DM pathogenezisében betöltött trigger szerepére utalhat [35]. A retrospektív és epidemiológiai vizsgálatok azonban nem igazolták a vakcináció és a myositis közötti összefüggést, azaz nem számoltak be a myositis előfordulási gyakoriságának jelentős növekedéséről a nagy oltási kampányok után [36]; következésképpen hangsúlyozták a vakcináció fontosságát a pandémia idején. Ezenfelül más tanulmányokban az IIM relapszusát írták le az oltás felvételét követően [37]. A vakcináció és a myositis aktivitása közötti kapcsolatról tehát nem voltak egyértelmű, megbízható adatok az irodalomban.

Az mRNS vakcinák korlátozott immunogenitását mutatták ki immunhiányos betegeknél [33], [38], [39]. A legtöbb autoimmun-reumatológiai betegnél megfelelő válasz alakult ki az mRNS vakcina első dózisének felvételét követően [39], [40], a betegek egy jelentős hányadában azonban nem alakult ki elfogadható humorális válasz még dupla adag után sem [39], [40]. Egy tanulmányban az autoimmun-reumatológiai betegek 74%-a mutatott szerokonverziót egyetlen, 94%-a pedig két dózisú oltás után [41]. Ennek hátterében állhat az is, hogy a betegségfolyást módosító szerek (DMARD-ok) és a biológiai szerek is (például metotrexát, mikofenolát-

mofetil, rituximab vagy glükokortikoidok) csökkenthetik a kimutatható antitestválasz esélyét [33]. A folyamatban lévő DMARD kezelések, különösen a biológiai DMARD-ok azonban nem befolyásolták az enyhe tünetekkel járó SARS-COV-2 infekció kimenetelét [42].

## 4. Célkitűzések

### 4.1 SARS-COV-2 fertőzés jellegzetességei myositises betegekben

2020. január 1. - 2021. június 1. között, a COVID-19 pandémia első 3 hullámát követően célul tűztük ki, hogy a Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológiai Tanszék által gondozott IIM betegek esetében felmérjük a következőket:

- a) prediktív faktorok keresése, melyek alkalmasak lehetnek a hospitalizációt eredményező COVID-19 betegség előrejelzésére
- b) a koronavírus fertőzés előfordulását, súlyosságát, kórlefolyását és az alapbetegségre gyakorolt hatását
- c) a koronavírus fertőzést követően a COVID-19 elleni immunválaszt jelző antitestek kialakulásának jellegzetességeit és mértékét

### 4.2 A COVID-19 elleni védőoltások alkalmazása IIM-ben

A munka második részében célul tűztük ki, hogy ugyanezen gondozott betegpopulációban felmérjük a következőket:

- a) a vakcinációs ráta
- b) az oltás elmaradásának esetleges okainak meghatározása
- c) az oltási szövődmények előfordulásának felmérése
- d) az oltást követően kialakult antitest válasz mértékének megmérése
- e) az alapbetegség, az alkalmazott immunszuppresszív terápia hatásának felmérése a vakcináció indukálta antitest titerre

- f) a vakcinációt követően kialakult SARS-COV-2 fertőzés gyakoriságának felmérése (áttörései inféktiók)

#### *4.3 A COVID-19 elleni védőoltásokat követően kialakult IIM relapszusok*

A munkánk utolsó részében a 2021.01.01-től 2022.09.01-ig az IIM miatt gondozott betegek esetében célul tűztük ki, hogy

- a) megvizsgáljuk a COVID-19 oltást követően kialakult relapszusok gyakoriságát, súlyosságát, kimenetelét prospektív módon, validált IMACS kritériumok alkalmazásával
- b) releváns faktorokat azonosítsunk, melyek hozzájárulnak a magasabb relapszus rizikóhoz, ezáltal későbbi oltások esetén prediktív jelentőséggel bírhatnak

## 5. Betegek és módszerek

### 5.1 SARS-CoV-2 fertőzés jellegzetességei myositises betegekben

A 2020.01.01. és 2021.06.01. között A Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Intézet, Immunológiai Tanszék idiopathiás inflammatorikus myopathia miatt gondozott, a szakrendelésen személyesen is megjelenő és gondozásra rendszeresen járó betegek adatait dolgoztuk fel egy retrospektív keresztmetszeti vizsgálatban, etikai engedély birtokában (DE RKEB/IKEB: 5723-2021). Ez a tanulmány megfelel az orvostudomány minden etikai normájának. A betegek részletes tájékoztatást követően önként vállalták a vizsgálatban történő részvételt, a klinikai vizsgálatunkba beleegyezésüket adták, a vizsgálat a Helsinkai Nyilatkozatban rögzített etikai normáknak megfelelően történt.

Az első megkeresés telefonos felmérés útján történt, majd amelyik beteg vállalta, személyesen is eljött a szakrendelésre, válaszolt a kérdőívekre és megtörténtek a laborvizsgálatok. Minden beteg teljesítette a EULAR/ACR definitív vagy valószínű IIM diagnózisának kritériumait [8]. Összesen 176 beteg került bevonásra, közülük 101 vállalta a személyes megjelenést és a vérvételt is.

A fertőzés tüneteit, a betegség lefolyását, a fertőzést követően kialakult szövődményeket a munkacsoport által készített kérdőívek segítségével mértük fel (*Függelék; 1. sz. melléklet: Kérdőív idiopathiás inflammatoricus myopathiás betegeink részére COVID-19 vírus fertőzésre utaló tünetek fennállásáról, valamint COVID-19 pozitív betegek szövődményei*).

A demográfiai adatokat, az alkalmazott immunszuppresszív terápiát, a kórházi kezelést igénylő SARS CoV-2 fertőzött eseteket az aktuálisan a Debreceni Egyetemen alkalmazott betegdokumentációs program segítségével ellenőriztük.

Dokumentáció alapján SARS-CoV-2 pozitív betegnek azt tekintettük, akinél

- pozitív volt a COVID-19 PCR teszt
- pozitív volt a COVID-19 antigén gyorseszteszt
- szerológiai lelet alapján, amennyiben az anti-SARS-CoV-2 S antitest és anti-SARS-CoV-2 N antitest titerek egyaránt pozitívak voltak

A fertőzés súlyosságát a kezelés helye (hospitalizáció vs. otthon átvészelt infekció) mellett a kórházi kezelés módja, esetleges intenzív osztályos ellátás, specifikus antivirális és immunterápia alkalmazása alapján határoztuk meg.

Az anti-SARS-CoV-2 S antitest és anti-SARS-CoV-2 N antitest titerek meghatározása electrochemiluminescent immunoassay (Elecsys®) segítségével történt Cobas e602 (Roche) automata segítségével a gyártó protokollja szerint, mely összellenanyagot (IgM és IgG) mér. A SARS-CoV-2 S elleni antitest titert  $>0.8$  U/mL-től tekintettük pozitívnak, míg a SARS-CoV-2 N elleni antitest titert  $\geq 1.0$  U/ml értéktől tekintettük pozitívnak [43], [44]. A méréseket a Laboratóriumi Medicina Intézetben végezték.

## *5.2 COVID-19 elleni védőoltások és IIM*

Az átoltottság mértékét, az oltások típusát, az oltási reakciókat szintén a munkacsoportunk által összeállított kérdőívek segítségével mértük fel (Függelék; 1. sz. melléklet).

Az oltás beadását követően kialakult immunválaszt laborvizsgálat segítségével mértük meg, a fentebb részletezett módszernek megfelelően [43], [44], [45]. Az anti-SARS-CoV-2 S antitest titer meghatározása electrochemiluminescent immunoassay (Elecsys®) segítségével történt, melyet  $>0.8$  U/ mL értéktől tekintettük pozitívnak. A méréseket szintén a Laboratóriumi Medicina Intézetben végezték.

### 5.3 COVID-19 védőoltást követően kialakult IIM relapszusok

Magyarországon az oltási kampány 2021. elején kezdődött. A második kutatómunkámat 2021.03.01-én kezdtem és 2022.07.01-ig folytattam. Ezen időszak alatt a Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Intézet, Immunológiai Tanszékén idiopathiás inflammatorikus myopathia miatt gondozott betegeink esetében egy prospektív vizsgálatot végeztünk etikai engedély birtokában ((DE RKEB/IKEB-nél): 5723-2021).

Minden beteg teljesítette a EULAR/ACR definitív vagy valószínű IIM diagnózisának kritériumait [8]. Az IBM miatt gondozott betegek ki lettek zárva a vizsgálatból. A betegek önként vállalták a vizsgálatban történő részvételt, a klinikai vizsgálatunkba beleegyezésüket adták.

A felmérés ideje alatt minden betegünknek lehetősége volt beadatni a védőoltást.

A vakcinációs ráta, a vakcina típusok használata és az oltás beadását követően jelentkező adverz események felmérése a munkacsoportunk tagjai által készített kérdőívek segítségével történtek (*Függelék; 1. sz. melléklet: Védőoltás kérdőív*).

#### 5.3.1 A myositis betegségaktivitásának meghatározása

A betegség aktivitás felmérése és a relapszus meghatározása az International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS) core set measures (CSM) segítségével történtek, melyeket minden vizit alkalmával ellenőriztünk [46]:

- a) physician global activity visual analogue scale (VAS), mely a vizsgáló orvos által egy 10 cm-es vizuális analóg skálán bejelölt globális betegségaktivitás
- b) Manual Muscle Test (MMT-8), mely nyolc izomcsoport esetében az izomerő vizsgálatára szolgál, a végtagok esetében mindkét oldalon külön, a nyaki flexorok

esetében értelemszerűen csak egy alkalommal pontozzuk az izomerőt 0-10 közötti skálán. A maximális pontszám 150 lehet.

- c) patient global activity VAS, mely a beteg által egy 10 cm-es vizuális analóg skálán a betegségaktivitás bejelölésére szolgál
- d) health assessment questionnaire (HAQ), mely egy validált funkcionális státuszt megítélő kérdőív [47]
- e) labor értékek közül az izomenzimek:
  - CK (kreatin kináz)
  - LDH (laktát-dehidrogenáz)
- f) Myositis Disease Activity Assessment Tools (MDAAT), melyek során felmérjük egyenként a különböző érintett szervrendszerek myositises aktivitását, illetve tartalmazza az extramuscularis globális aktivitást is (VAS) [46]

Az védőoltást megelőzően akkor tekintettük aktívnek az alapbetegségeket, ha a physician global activity VAS-on  $\geq 2$  cm volt a vizsgáló orvos által megadott érték.

Az IIM relapszusa akkor került kimondásra, ha:

- a) Physician global activity  $\geq 2$  cm-rel romlik a 10 cm-es VAS skálán és az MMT-8 pontértéke alapján az izomerő  $\geq 20\%$ -kal gyengébb az előző méréshez képest VAGY
- b) extramuscularis betegségaktivitás  $\geq 2$  cm-rel romlik a 10 cm-es VAS skálán VAGY
- c) bármely 3 IMACS core set measures értéke a hatból  $\geq 30\%$ -kal rosszabb az előzőhöz képest [46]

### *5.3.2 A relapszus kimenetelének a meghatározása*

A relapszus kimenetelét a total improvement score (TIS) segítségével határoztuk meg [48], [49]. A TIS score kiszámításához ismét az IMACS core set measures eredmények

szükségesek [46]. A score kiszámítása során az egyes CSM-ek százalékos változásának abszolút értékét számoljuk ki és mindegyik CSM súlyozottan számít bele az összpontszámban [46]. A TIS 0-100 közötti érték lesz végül. 20 pont alatti érték esetén nincs javulás. 20-39 pont között minor terápiás válaszról, 40-59 pont között közepes mértékű terápiás válaszról,  $\geq 60$  érték esetén pedig major terápiás válaszról beszélünk [46]. A TIS érték kiszámításában segítségünkre volt egy online web kalkulátor is (1. ábra).

[https://www.niehs.nih.gov/research/resources/imacs/response\\_criteria/adult.html](https://www.niehs.nih.gov/research/resources/imacs/response_criteria/adult.html)

1. ábra: TIS érték online kalkulátor

**Web calculator for ACR/EULAR Criteria for Minimal, Moderate, and Major Clinical Response in Adult Dermatomyositis and Polymyositis**

The Myositis Response Criteria was validated using all 6 core set measures.

At a minimum, you must enter:  
 1. Physician Global Disease Activity AND,  
 3. Manual Muscle Testing AND  
 at least 2 other core set measures in order for a Total Improvement Score to be calculated.

Core Set Measure	BASELINE	FOLLOW-UP	Change	Relative % Change	Absolute % Change	Improvement Score
1. Physician Global Disease Activity [0.0-10.0 cm]	<input type="text"/>	<input type="text"/>				
2. Patient Global Disease Activity [0.0-10.0 cm]	<input type="text"/>	<input type="text"/>				
3. Manual Muscle Testing (MMT) Maximum MMT Score Possible: <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>				
4. Health Assessment Questionnaire (HAQ) [0.000-3.000]	<input type="text"/>	<input type="text"/>				
5. Extra-muscular Disease Activity [0.0-10.0 cm]	<input type="text"/>	<input type="text"/>				
6. Muscle Enzymes Please select the UNITS first, and then enter each serum muscle enzyme level tested and the associated upper limit of normal.		Upper Limit of Normal	BASELINE	FOLLOW-UP		
<input type="radio"/> [Unit/L]						
<input type="radio"/> [microkat/L]						
Creatine Kinase (CK)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
Lactate Dehydrogenase (LDH)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
Aspartate Aminotransferase (AST)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
Alanine Aminotransferase (ALT)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
Aldolase	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
<input type="button" value="Calculate Most Abnormal Muscle Enzyme"/>						
						No Improvement Threshold < 20
						Minimal Improvement Threshold 20
						Moderate Improvement Threshold 40
						Major Improvement Threshold 60
						<b>Total Improvement Score:</b>

### 5.3.3 A relapszus súlyosságának meghatározása

A relapszus súlyosságának megállapításához a total deterioration score-t (TDS) használtuk. Ez nem egy validált mérőszám, hiszen az IMACS myositis súlyossági pontrendszert

nem dolgozott még ki. A TDS módszert a munkacsoportunk fejlesztette ki. A TIS-hez [46] hasonlóan itt is 0-100 pont közötti érték érhető el. A pontszám számítása során ugyanakkor az egyes értékeket negatív formában tüntettük fel, így lényegében a TIS tükörképét használva állapítottuk meg a fellángolás súlyosságát. Segítségével ugyanúgy gradáltuk a betegség fellángolás súlyosságát 20-39 közötti érték esetén minor, 40-59 közötti érték esetén közepesen súlyos,  $\geq 60$  pontszám esetén major relapszust véleményeztünk.

#### *5.3.4 Laborvizsgálatok*

Rutin laborvizsgálatok során vörösvértest süllyedést mértünk, vérképet és alap kémiai vizsgálatokat, melyek során a vesefunkciós paramétereket, máj- és cholestaticus enzim értékeket, szérum ion szinteket, CK-t és LDH-t mértük.

Antinuclearis antitestek (ANA), anti-centromere elleni antitestek (ACA), anti-histone antitestek és anti-cytoplasmaticus antitestek indirekt immunofluorescenciával ellenőriztük HEp-2 sejteken (Viro-Immun Labor-Diagnostika GmbH, Oberursel, Germany). ANA pozitivitásról beszéltünk 1:40 hígítású titer esetén. Az ENA titerek (antibodies against extractable nuclear antigen), az anti-SS-A (Ro) és az anti-Jo-1 antitestek is az utóbbi módszer szerint mértük (HYCOR Biomedical Inc., CA, USA). Myositis specifikus antitestek a gyártó instrukciói alapján végzett line blot segítségével mértük (Euroline Myositis Antigen Profile4, EuroImmun, Lübeck, Germany). A kettős szálú DNS elleni antitest, beta-2-glycoprotein I elleni antitest, a cardiolipin elleni antitest titerek ELISA segítségével mértük a gyártó ajánlásai alapján (ORGENTEC Diagnostica GmbH, Mainz, Germany).

#### *5.3.5 A SARS-CoV-2 infekció megállapítása*

Dokumentáció alapján SARS-CoV-2 pozitív betegnek azt tekintettük, akinél

- pozitív volt a COVID-19 PCR teszt
- pozitív volt az Antigén gyorseszteszt
- szerológiai lelet alapján, amennyiben az anti-SARS-CoV-2 S antitest és anti-SARS-CoV-2 N antitest titerek egyaránt pozitívak voltak

#### *5.4 Statisztikai módszerek*

A statisztikai vizsgálatok SPSS szoftver segítségével történtek (29-es verzió, IBM Corp., Armonk, NY, USA). A normalitás eloszlásának vizsgálatához a folytonos változóknál Shapiro-Wilk tesztet alkalmaztunk. Normál eloszlás esetén az adatokat átlag és standard deviáció (SD) formájában tüntettük fel, minimum és maximum értékekkel. A kategorikus változókat frekvenciával (esetszám) és átlaggal jellemeztük. A többszörös csoportok összehasonlítását Friedman teszt segítségével vizsgálatuk, mivel az eloszlás nem normál eloszlás volt. Két kapcsolódó folytonos változó esetében párosított T próbát vagy Wilcoxon tesztet végeztünk, attól függően, hogy milyen volt az eloszlás. Ha a kontingencia táblázat kapcsolatot mutatott két kategorikus változó között, azt Fisher-féle exact teszt segítségével analizáltuk. Hogy megtaláljuk a myositis relapszusok független rizikófaktorait, logisztikus regressziót végeztünk a következő változókon: kor, myositis fennállási idő, nem, myositis altípus, myositis betegségaktivitás a vakcináció felvételekor, autoantitest profil, társbetegségek (COPD,ILD, diabetes mellitus, hipertonia, ISZB, asthma bronchiale), glükokortikoid terápia, methotrexate kezelés, leflunomide, cyclospiron A, azathioprin, mycophenolate mophetil cyclophosphamid, rituximab és IVIG terápiák, a felvett vakcinák száma. Kiszámoltuk az esélyhányadost is a talált tényezők esetében. A vizsgálatok során szignifikáns eredménynek a 0,05 alatti p-értéket tekintettük.

## 6. Eredmények

### 6.1 A SARS-CoV-2 fertőzés jellegzetességei myositises betegekben

A 2020.01.01. és 2021.06.01. között a klinikánk myositis szakrendelésén rendszeresen a gondozásra járó és a kontrollokra visszajáró betegek közül 176 beteg vállalta a részvételt a vizsgáltunkban, az ő adataikat dolgoztuk fel (**1. táblázat**). Közülük 101 beteg vállalta, hogy eljön a szakrendelésre és aláveti magát a vérvételeknek is. Ezen 101 beteg átlagéletkora  $55,25 \pm 14,52$  év volt. A nő:férfi arány 2:1-hez viszonyult. A dermatomyositises betegek aránya 40%, míg a polymyositisben szenvedők aránya 60% volt. Az átlagos betegségfennállási idő 11,04 év volt.

A SARS-CoV-2 infekció prevalenciája 34,7% volt (n=35) a vizsgálat lezárásakor. Az országos átlag ugyanebben az időszakban 8,2% volt a KSH adatai szerint (A Nemzeti Népegészségügyi Központ 2021.06.11-i adata alapján). A 35 beteg átlagéletkora  $49,54 \pm 14,83$  év volt. Az érintettek 71,4%-a (n=25) volt nőbeteg, 34,3% (n=12) szenvedett dermatomyositisben, 65,7% (n=23) polymyositisben. A SARS-CoV-2 vírussal történő megfertőződésben sem a myositis altípus, sem demográfiai tényezők, sem megelőző ILD, sem a betegségfennállás hossza nem játszott szignifikáns szerepet.

1. Táblázat: Az egyes betegcsoportok demográfiai adatai és a társbetegségek megoszlása

	<b>Teljes betegpopuláció (n=176)</b>	<b>A szakrendelésen a személyes megjelenést vállaló betegek száma (n=101)</b>	<b>SARS-COV-2 fertőzöttek száma (n=35)</b>
<b>PM alcsoport</b>	60.2% (n=106)	59.4% (n=60)	65.7% (n=23)
<b>DM alcsoport</b>	39.8 % (n=70)	40.6 % (n=41)	34.3% (n=12)
<b>Átlagéletkor</b>	57,6 év	55,25 év	49,54 év
<b>Nők aránya</b>	66.5% (n=117)	65.3% (n=66)	71.4% (n=25)
<b>Férfiak aránya</b>	33.5% (n=59)	34.7% (n=35)	28.6% (n=10)
<b>Átlagos betegség fennállási idő</b>	12,9 év	11,04 év	10,89 év
<b>SARS-COV-2 fertőzöttek aránya</b>	Nem megállapítható	34,7 % (n=35)	100% (n=35)
<b>COPD</b>	5.1% (n=9)	3.9% (n=4)	5.6% (n=2)
<b>Diabetes mellitus</b>	15.9% (n=28)	18.8% (n=19)	22.9 % (n=8)
<b>Hypertonia</b>	55.1% (n=97)	58.4% (n=59)	54.3% (n=19)
<b>Ischaemiás szívbetegség</b>	11,4% (n=20)	11.9% (n=12)	5.7% (n=2)
<b>Asthma bronchiale</b>	5.1% (n=9)	3.9% (n=4)	2.8% (n=1)

A myositis specifikus autoantitestek tekintetében (**2. táblázat**) a SARS-COV-2 pozitív betegek között 7 beteg szérumában volt anti-Jo1, 1-1 esetben volt anti-TIF1gamma, anti-Mi2 és anti-Ku pozitívítás. Az érdekesség, hogy a kohorszban összesen 2 anti-PL-12 pozitív eset volt, ők mindketten elkapták a koronavírus fertőzést, a kis esetszám azonban limitálja ennek az értékelhetőségét.

2. Táblázat: Az egyes betegcsoportok esetében a myositis specifikus autoantitest profil

	<b>Teljes betegpopuláció (n=176)</b>	<b>A szakrendelésen a személyes megjelenést vállaló betegek (n=101)</b>	<b>SARS-COV-2 fertőzöttek száma (n=35)</b>
<b>Myositis specifikus autoantitestek megoszlása</b>			
<b>anti-Jo1</b>	14.8% (n=26)	17.8% (n=18)	20% (n=7)
<b>anti-Mi2</b>	5.7% (n=10)	2.9% (n=3)	2.8% (n=1)
<b>anti-SRP</b>	3.9% (n=7)	3.9% (n=4)	Nem volt
<b>anti-PL7</b>	1.7% (n=3)	1.9% (n=2)	Nem volt
<b>anti-PL12</b>	1.1% (n=2)	1.9% (n=2)	2.8% (n=1)
<b>anti-MDA5</b>	2.3% (n=4)	1.9% (n=2)	Nem volt
<b>anti-TIF1y</b>	4.5% (n=8)	4.9% (n=5)	2.8% (n=1)
<b>anti-NXP2</b>	1.7%(n=3)	2.9% (n=3)	Nem volt
<b>anti-SAE</b>	4.5% (n=8)	2.9% (n=3)	Nem volt
<b>anti-EJ</b>	Egy sem	Egy sem	Nem volt
<b>anti-OJ</b>	1.1% (n=2)	1.9% (n=2)s	Nem volt
<b>Anti-foszfolipid antitest pozitivitás</b>	9.7% (n=17)	14.8% (n=15)	5.6% (n=2)

Az egyes betegcsoportok esetében az alkalmazott immunszuppresszív terápiát a **3. táblázat** mutatja be.

3. Táblázat: Az egyes betegcsoportok esetében az alkalmazott immunszuppresszív terápia

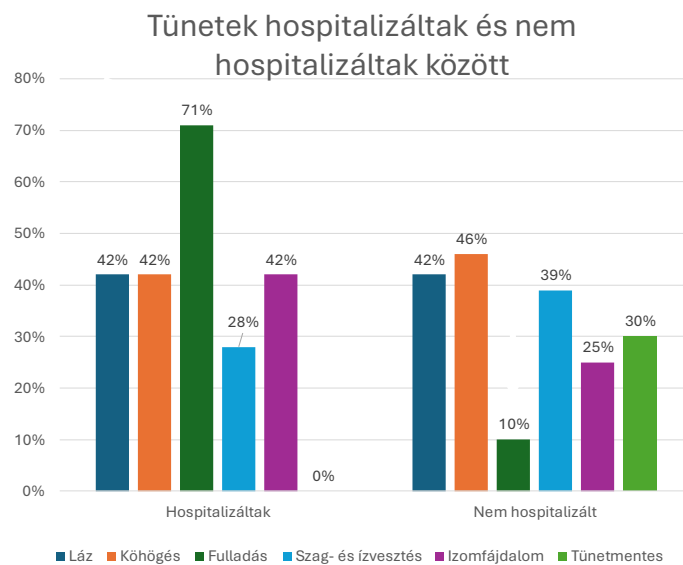
	<b>Teljes betegpopuláció (n=176)</b>	<b>A szakrendelésen a személyes megjelenést vállaló betegek száma (n=101)</b>	<b>SARS-COV-2 fertőzöttek száma (n=35)</b>
<b>A kutatás idején alkalmazott immunszuppresszív terápia</b>			
<b>Nem részesült immunszuppresszív terápiában</b>	23.9 % (n=42)	22.8% (n=23)	25.7% (n=9)
<b>Kortikoszteroid monoterápia</b>	28.4% (n=50)	26.7% (n=27)	25.7% (n=9)
<b>Kortikoszteroid és Methotrexate</b>	15.3% (n=27)	17.8% (n=18)	14,3% (n=5)
<b>Kortikoszteroid és más DMARD</b>	13.6% (n=24)	13.9% (n=14)	14.3% (n=5)
<b>Más DMARD monoterápia</b>	10.8% (n=19)	9.9% (n=10)	8.6% (n=3)
<b>IVIG</b>	5.1% (n=9)	5.9% (n=6)	5.7% (n=2)
<b>Biológiai terápia</b>	2.8% (n=5)	2,9% (n=3)	5.7% (n=2)

6.1.1 A SARS-COV-2 fertőzés lefolyása

A páciensek 34,8%-ban a koronavírus fertőzés tünetmentesen vagy enyhe felső légúti tünetekkel zajlott le. Hét beteg esetében (20%) volt szükség hospitalizációra főleg súlyos dyspnoe és tüdőgyulladás miatt (**2. ábra**). A klinikai tünetek többnyire a következők voltak: láz, köhögés, dyspnoe, szag- és ízvesztés, myalgia. Thromboembolias szövődmény nem

jelentkezett a koronavírus fertőzés következtében. A 35 betegből 10-en részesültek favipiravir kezelésben, míg remdesivir terápiát egy beteg sem kapott. Egy betegünk esetében volt szükség gépi lélegeztetésre a hospitalizáció során, nála az IIM is aktív volt, mely bőrtünetekkel, izomgyengeséggel és ILD-vel járt. Kombinált favipiravir, antibiotikus és IVIG terápia mellett a gépi lélegeztetésről leszoktathatóvá vált és meggyógyult a SARS-COV-2 fertőzésből. Egy frissen felismert anti-Jo1 pozitív anti-szintetáz szindrómás betegünket viszont elvesztettük a SARS-COV-2 és cytomegalovírus koinfekciónak köszönhetően a kombinált immunszuppresszív és IVIG terápia ellenére.

## 2. ábra: A SARS-COV-2 infekció lefolyása



### 6.1.2 A SARS-CoV-2 fertőzés miatt hospitalizációt igénylő betegek jellemzői

A hospitalizációt és a kórházi kezelést nem igénylő betegeinket összehasonlítva (4. táblázat) azt találtuk, hogy a myositis betegségfennállási ideje szignifikánsan nagyobb volt a SARS-COV-2 infekció miatt hospitalizált betegek csoportjában a hospitalizációt nem igénylő betegcsoporthoz viszonyítva. Vizsgálatunkban sem a társbetegségek, sem a szervi manifesztációk, sem a krónikus immunszuppresszív terápia nem különbözött a SARS-CoV-2

infekció két csoportjában. A betegek 14,3%-nál a myositis is aktív volt a koronavírus fertőzés idején, de ez sem befolyásolta sem a COVID-19 betegség lefolyását, sem pedig a hospitalizációt. A hosszabb IIM betegségfennállási idő mellett az anti-Jo1 autoantitest pozitivitás fordult elő gyakrabban a SARS-COV-2 fertőzésben hospitalizációt igénylő betegcsoportban. A logisztikus regresszió analízis megerősítette, hogy az anti-Jo1 pozitivitás ( $p=0,015$ ) és a hosszabb betegségfennállási idő ( $p<0,001$ ) a hospitalizáció független rizikófaktorai.

#### 4. Táblázat: SARS-COV-2 fertőzött betegek epidemiológiai adatai

	<b>Hospitalizált betegek (n=7)</b>	<b>Nem volt szükség kórházi kezelésre (n=28)</b>	<b>Szignifikancia érték (P)</b>
<b>Férfi/Nő arány</b>	4/3 páciens	20/8 páciens	0.384
<b>Átlag életkor</b>	58.14 év	47.23 év	0.068
<b>Átlagos betegség fennállási idő</b>	17.87 év	8.67 év	0.003
<b>Polymyositis</b>	64%	68%	0.372
<b>Dermatomyositis</b>	36%	32%	0.676
<b>Anti-Jo1 antitest pozitivitás</b>	57%	11%	0.018
<b>Meghalt</b>	1	0	0.2

A következő lépésben megvizsgáltuk a koronavírus fertőzést követően kialakult SARS-CoV N és S elleni immunválaszt. Azt találtuk, hogy az immunszuppresszív terápia ellenére

mindegyik betegünkénél szerokonverzió alakult ki a koronavírus fertőzést követően, a SARS-CoV N elleni antitest átlagos titere: 87.43 U/ml, míg a SARS-CoV S elleni antitest átlagos titere: 150.99 U/ml volt. Koronavírus fertőzést követően kialakult de novo myositises esetet nem találtunk a kutatási periódus során.

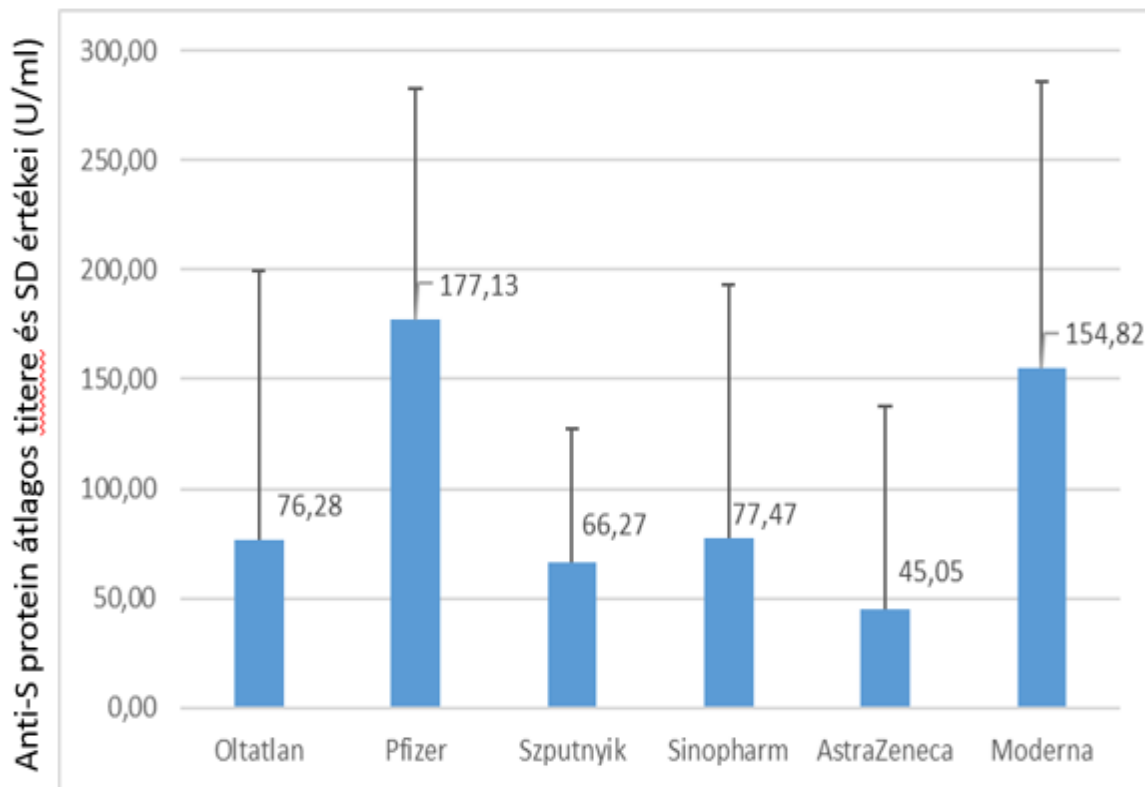
### *6.2 A COVID-19 elleni védőoltások jellegzetességei myositises betegekben*

A vizsgálatunk idejében az országos oltási kampánynak köszönhetően minden gondozott betegünknek volt lehetősége felvenni legalább két koronavírus elleni védőoltást. Az első munka lezárásáig a betegek 54,3%-a részesült valamilyen védőoltásban. Közülük 75,9% kapott mRNS típusú vakcinát. Összesen az oltottak 80%-a vette fel mind a két dózist. A két oltás között eltelt idő 4 hét és 3 hónap között mozgott.

Azok közül, akik nem kérték a védőoltást, 34,5% azért utasította vissza, mert félt az oltás beadásának esetleges káros következményeitől, 9% nemrég esett át SARS-COV-2 fertőzésen és 10% már regisztrálta magát az oltás felvételére, de várt az időpontra. Nem volt olyan páciens, aki azért nem kérte a védőoltást, mert nem tudott választani a készítmények közül.

Következő lépésben megvizsgáltuk a vakcinációt követően kialakult immunválaszt a különböző oltásokat illetően (**3. ábra**). Eredményeink alapján az anti SARS-CoV antitestek titere nagy variabilitást mutatott. Összességében a védőoltásban részesülő betegek 72,3%-nál alakult ki szerokonverzió. Az ANOVA analízis rávilágított arra, hogy a különböző vakcina típusok esetében szignifikánsan eltérő anti-spike protein titerek alakultak ki ( $p=0,002$ ). Az antitestválasz hiánya nem mutatott szignifikáns összefüggést sem a betegek életkorával, sem a myositis altípussal, sem a belszervi érintettséggel.

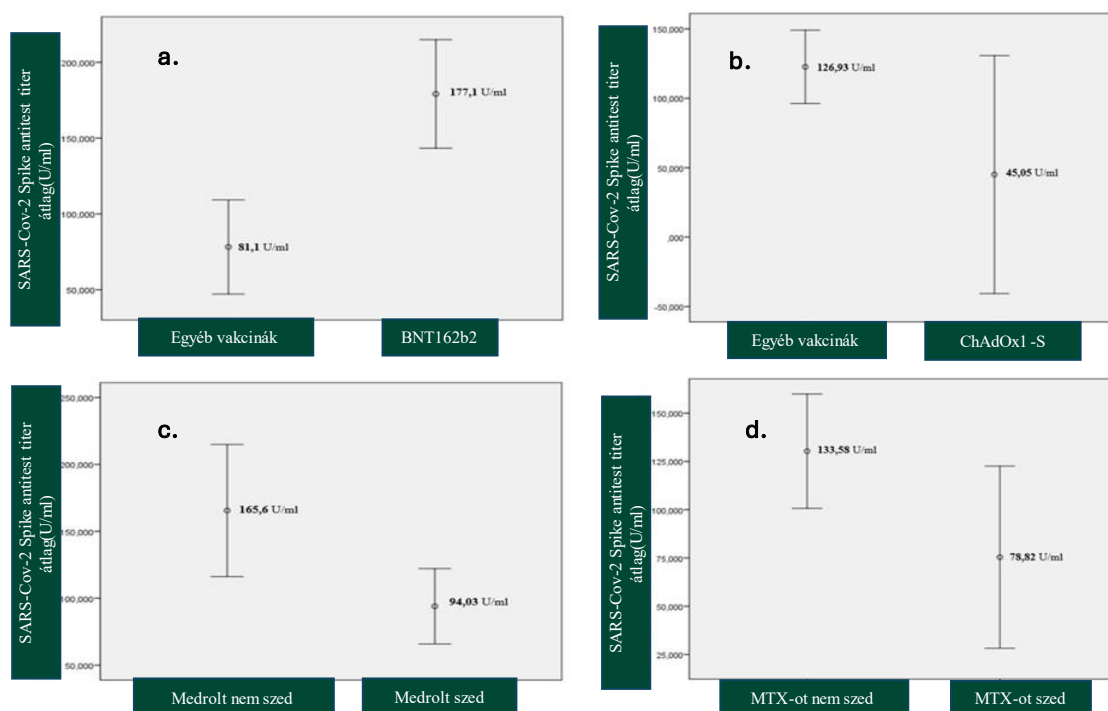
### 3. Ábra: Átlagos anti-spike protein titerek



A BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) vakcinák beadását követően szignifikánsan magasabb anti SARS-CoV-2 S titer alakult ki (177.1 U/ml vs. 81.1 U/ml,  $p < 0.001$ ) az egyéb vakcinációkat követő titerhez viszonyítva (**4.a. ábra**). Ezzel ellentétben a ChAdOx1-S (AstraZeneca) vakcina beadását követően (**4.b. ábra**) numerikusan kisebb volt az antitest titer szintje, ám ez nem bizonyult szignifikánsnak (45.05 U/ml vs. 126.93 U/ml,  $p = 0.054$ ). A rendszeresen per os methylprednisolon (Medrol) terápián lévő pácienseink esetében (**4.c. ábra**) szignifikánsabb alacsonyabb volt az anti SARS-CoV-2 S titer a methylprednisolont (Medrolt) nem szedő betegekhez képest (94.03 U/ml vs. 165.6 U/ml,  $p = 0.008$ ). Ha a methotrexate terápia alkalmazása mellett kialakuló anti SARS-CoV-2 S titert (**4.d. ábra**) hasonlítottuk össze a többi immunszuppresszív terápia alkalmazása melletti titerrel, numerikusan alacsonyabb értékeket mértünk, de szignifikánsnak ez már nem bizonyult (78.82 U/ml vs. 133.58 U/ml,  $p = 0.062$ ). A

vizsgálatunk ideje alatt a betegeink 41%-a részesült alacsony dózisú glükokortikoid terápiában (6 mg methylprednisolon), 22,3% kapott közepes dózisú terápiát (6-24 mg methylprednisolon) és csak 1 beteg esetében alkalmaztunk magas dózisú steroid terápiát (>24 mg). A vakcinációt megelőzően legalább 3 hónapon keresztül minden betegünk stabilan ugyanazt a dózisú glükokortikoid terápiát szedte.

4. Ábra: Anti-Spike protein titerek BNT162b2 (Pfizer) és ChAdOx1-S (AstraZeneca) oltások esetében a többi oltáshoz viszonyítva, valamint átlagos anti-Spike titerek Methotrexate és Medrol (methylprednisolon) terápia alkalmazása mellett.



A védőoltások felvételét követően kialakult adverz eseményeket tekintve BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) vakcina felvételét követően a páciensek szignifikánsan több fájdalmat jelentettek a beadás helyén, mint a többi vakcina típus esetében (47% vs. 17%  $p=0.001$ ). A

ChAdOx1-S (AstraZeneca) oltást követően több alkalommal alakult ki láz (43% vs. 8.6%  $p=0.028$ ) és fejfájás (42.8% vs. 5.4%  $p=0.010$ ) a többi oltáshoz viszonyítva.

Két betegünk esetében ugyanakkor IIM relapszus alakult ki a védőoltás felvételét követően. Az egyik egy 66 éves anti-TIF1- $\gamma$  pozitív nőbetegünk esete, akinél 2 héttel a BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) oltást követően a bőrtünetek jelentősen súlyosbodtak. Esetében IVIG és rituximab terápiát alkalmaztunk a relapszus kezelésére. A tumorkutatást megismételtük, malignitást nem találtunk a betegségaktivitás háttérében, így a vakcinációt követően kialakult relapszusnak tekintettük az esetet. A másik eset egy 63 éves dermatomyositis miatt gondozott betegünk, aki 2017 óta nem igényelt immunszuppresszív terápiát, a betegsége inaktív volt, korábban nem volt belszervi manifesztációja. Két héttel a BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) oltás felvételét követően száraz köhögés, dyspnoe jelentkezett. EKG-ján novum jobb Tawara szár blokk volt észlelhető és jobbszívfél terhelés jelei látszóttak echocardiographia során. HRCT készült, melyen alveolitis, lépesméztüdő és bilaterális pulmonalis fibrosis kerültek leírásra. Légzésfunkciós vizsgálat alkalmával súlyosan csökkent diffúzió kapacitást mértek (DLCO: 22%). Az immunszerológiai vizsgálat során anti-EJ pozitivitás és anti-Ro52 pozitivitás igazolódtak. Esetében nagydózisú glükokortikoid terápiát és cyclosporin A terápiát alkalmaztunk, melyek mellett nagymértékű javulás következett be. Ezen két esetünk felhívta a figyelmet arra, hogy a COVID-19 elleni vakcinációt követően fordulnak elő relapszusok, melyek szisztematikus vizsgálata indokolt.

### *6.3 A COVID-19 elleni védőoltások felvételét követően kialakult relapszusok jellemzői*

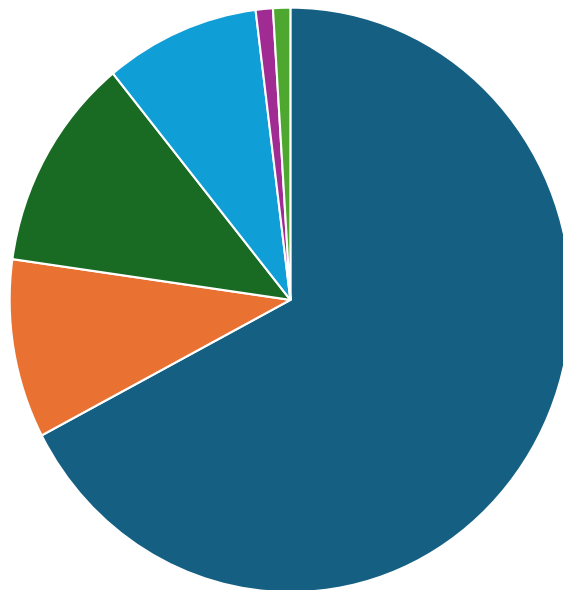
Összesen 176 beteg vett részt a vizsgálatban. 2022.05.01-ig a részt vevő betegeink 82.9%-a (146/176) részesült valamilyen típusú védőoltásban. A betegek epidemiológiai adatai az **5. táblázatban** láthatóak. A legnagyobb arányban, 67%-ban (99/146) BNT162b2

(Pfizer/BioNTech) vakcinát kaptak a pácienseink. 139 beteg részesült legalább két dózis védőoltásban, míg hét páciens kapott csupán egy vakcinát (**5. ábra**). Azonnali súlyos, hospitalizációt igénylő adverz esemény, mint például anaphylaxiás shock, egy betegünk esetében sem alakult ki. A nemek arányát és a dermatomyositis és polymyositis arányát tekintve a megoszlások megegyeztek a nemzetközi irodalomban leírtakkal. A betegek szérumában megtalálható volt szinte az összes myositis specifikus autoantitest valamelyike (**6. táblázat**).

5. Táblázat: A betegpopuláció demográfiai adatai

	Teljes betegpopuláció (n=176)	Vakcinált betegek száma (n=146)		Oltatlan populáció (n=30)		Fisher teszt (p érték)
		n (%)	Konfindencia intervallum	n (%)	Konfindencia intervallum	
<b>PM alcsoport</b>	n=106 (60.2%)	n=82 (56%)	48-65	n=24 (80%)	64-96	0.015
<b>DM alcsoport</b>	n=70 (39.8%)	n=64 (44%)	35-52	n=6 (20%)	4-36	
<b>Átlagéletkor</b>	57.6 +/-13.7 év	58.6 +/- 13.7 év		53. +/- 13.3 év		
<b>Nők aránya</b>	n=117 (66.5%)	n=106 (73%)	65-80	n=11 (36%)	18-56	<0.001
<b>Férfiak aránya</b>	n=59 (33.5%)	n=40 (27%)	20-35	n=19 (63%)	44-82	
<b>Átlagos betegség fennállási idő</b>	12.9 év	12.9 év		12 év		
<b>ILD előfordulása</b>	37 (21%)	32 (22%)	15-29	5 (17%)	2-32	>0.1
<b>Relapszus ráta</b>	18 (10%)	17 (12%)	6-17	1 (3%)	0-11	>0.1

5. Ábra: A betegpopuláció vakcinációs státusza



- BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) (n=99)
- mRNA-1273 (Moderna) (n=14)
- ChAdOx1-S (AstraZeneca) (n=17)
- Sinopharm (n=13)
- Sputnik (n=2)
- Janssena (n=1)

6. Táblázat: A betegpopuláció myositis specifikus antitest profilja

	Teljes betegpopuláció (n=176)	Vakcinált betegek száma(n=146)		Oltatlan populáció (n=30)		Fisher teszt (p érték)
		n (%)	Konfidencia intervallum	n (%)	Konfidencia intervallum	
<b>anti-Jo1</b>	n=26 (14.8%)	n=24 (16%)	10-23	n=2 (7%)	0-17	>0.1
<b>anti-Mi2</b>	n=10 (5.7%)	n=6 (4%)	1-8	n=4 (13%)	0-27	0.069
<b>anti-SRP</b>	n=7 (3.9%)	n=2 (1%)	0-4	n=5 (17%)	2-32	0.002
<b>Anti-HMGCR</b>	n=4 (2.2%)	n=4 (3%)	0-6	0	0-2	>0.1
<b>anti-NXP2</b>	n=3 (1.7%)	n=3 (2%)	0-5	0	0-2	>0.1
<b>anti-MDA5</b>	n=4 (2.3%)	n=3 (2%)	0-5	1 (3%)	0-11	>0.1
<b>anti-TIF1y</b>	n=8 (4.5%)	n=5 (3%)	0-7	3 (10%)	0-22	>0.1
<b>anti-SAE</b>	n=8 (4.5%)	n=6 (4%)	0-8	n=2 (7%)	9-44	<0.001
<b>anti-PL7</b>	n=3 (1.7%)	n=2 (1%)	0-4	n=1 (3%)	0-11	>0.1
<b>anti-PL12</b>	n=2 (1.1%)	n=2 (1%)	0-4	0	0-2	>0.1
<b>anti-EJ</b>	0	0	0-0	0	0-2	
<b>anti-OJ</b>	n=2 (1.1%)	0	0-0	n=2 (7%)	0-17	0.028

A vakcinált páciensek 11,6%-ban (17/146) alakult ki IMACS kritériumokon alapuló relapszus a védőoltás felvételét követő 3 hónapon belül. Ezzel ellentétben a vakcinációban nem részesült populációban, ami harminc beteget jelent, 3,3%-os volt a relapszus ráta (Fisher:  $p = 0.32$ ; OR, 3.82; confidence interval [CI], 0.49–29.9). A két csoport közötti különbség (3.3% vs. 11.6%) nem volt szignifikáns, ugyanakkor a kis esetszám és a széles konfidencia intervallum miatt a szignifikancia nem ítéhető meg egyértelműen.

### *6.3.1 A post-vakcinációs relapszusok jellemzői*

Az oltást követően kialakult relapszusok főbb jellemzőit a **7. táblázat** mutatja. A mortalitás nulla volt, két beteg azonban hospitalizációt igényelt a betegség fellángolása miatt, akik közül az egyik esetben légzési elégtelenség miatt intenzív osztályos kezelésre is szükség volt. A tünetek rosszabbodása és az utolsó vakcina felvétele között eltelt átlagos idő 25 nap volt. A relabáló betegek 8.9%-a ( $n=13$ ) tapasztalta az alapbetegség rosszabbodását az utolsó vakcina felvételéhez képest egy hónapon belül.

7. Táblázat: Az oltást követő három hónapon belül relapszuson átesett betegek adatai

	<b>Eredmények</b>
<b>A kutatás idején a betegek átlagéletkora <math>\pm</math>SD (év; min-max)</b>	59.05 $\pm$ 12.96 (32-78)
<b>Nemek aránya: Férfi/Nő</b>	13/4 (76.5%/25.5%)
<b>Átlagos myositis betegségfennállási idő <math>\pm</math> SD (év; min-max)</b>	11.82 $\pm$ 9.31 (2-31)
<b>ILD előfordulása</b>	n=8 (47%)
<b>Myositis specifikus autoantitestek előfordulása</b>	n=13 (76.5%)
<b>A vakinációtól a relapszusig átlagosan eltelt idő <math>\pm</math> SD (napok)</b>	24.76 $\pm$ 25.44 (4-90)
<b>BNT162b2 vakcináltak száma és aránya</b>	n=14 (82.35%)
<b>Aktív alapbetegség a vakináció idején</b>	n=12 (70%)
<b>Átlagos TDS értékek <math>\pm</math> SD</b>	59.91 $\pm$ 15.29 (27.5-85)
<b>Legalább minor terápiás válasz 3 hónappal a relapszus diagnózisát követően</b>	n=15 (88.2%)
<b>Átlagos TIS értékek 6 hónappal a relapszus kialakulását követően <math>\pm</math> SD (min-max)</b>	43.1 $\pm$ 19.53 (15-82-5)
<b>A betegek átlagos CK (U/l) érték a vakinációt megelőzően <math>\pm</math> SD (min-max)</b>	336.94 $\pm$ 604.73 (33-2191)
<b>Átlagos CK (U/l) értéke a relapszus diagnózisának felállításakor <math>\pm</math> SD (min-max)</b>	929.29 $\pm$ 1807.84 (27-6395)
<b>Átlagos CK (U/l) értéke 3 hónappal a relapszus diagnózisát követően <math>\pm</math> SD (min-max)</b>	308.94 $\pm$ 773.61 (16-3273)
<b>Átlagos CK (U/l) értéke 6 hónappal a relapszus diagnózisát követően <math>\pm</math>SD (min-max)</b>	261.88 $\pm$ 397.57 (30-1590)

A fellángolások során 3 esetben minor, 6 esetben közepesen súlyos, míg 8 esetben major relapszus alakult ki. A CK enzim szintek szignifikánsan különböztek az utánkövetés során

( $p=0.022$ ). A relabáló betegek közül három esetben a vakcinációt követően új autoantitest jelent meg a szérumban. Egy esetben a már korábban is említett anti-EJ pozitivitás jelent meg, míg két esetben alakult ki anti-SSA pozitivitás.

A relapszusokat követően mindegyik beteg esetében egyénre szabott terápiát alkalmaztunk, mely terápiás arzenál széles skálán mozgott kezdve a glükokortikoid terápia adásától, a DMARD dózis emelésén vagy új DMARD készítmény indításán át az IVIG vagy biológiai terápiás készítmények alkalmazásáig, illetve ezek kombinációjáig. A 17 relabáló beteg részleteit a **8. táblázat** mutatja be.

A relapszus felismerését és kezelését követő három hónapon belül a betegeink 70,6%-nál értünk el legalább minor TIS kalkuláció szerinti terápiás választ (7 esetben minor válasz, 5 esetben közepes válasz, 0 esetben major válasz). A betegek 29,4%-a nem reagált a kezelésre 3 hónapon belül. A relapszus kialakulásához képest eltelt hat hónap múlva a betegek 88,2%-a reagált a kezelésre (3 minor válasz, 8 közepes válasz és 4 major javulás), két beteg esetében azonban nem javult a betegségaktivitás. A javulást nem mutató betegek közül az egyiknek minor relapszusa volt, a másik beteg viszont nem javult a DMARD váltást követően sem.

8. Táblázat: A relabáló betegek főbb klinikai adatai:

Életkor a kutatás kezdetekor(évek)	Nem	IIM alcsoport	Betegséggfennállási idő (Évek)	ILD	MSA	Az utolsó vakcináció időpontja	A vakcinációtól relapszusig eltelt idő (napok)	Relapszus megállapításának időpontja	A relapszus idején jelentkező tünetek	Vakcina típusa	Vakcináció idején kapott IS terápia	Felvett vakcinák száma	Aktív alaphbetegség a vakcináció idején	Társbetegségek	Vakcináció előtti CK (U/l)	CK (U/l) a relapszus idején	TDS (pont) /relapszus súlyossága	CK (U/l) 3 hónappal a relapszus után	TIS 3 hónappal a relapszus után (pont)	CK (U/l) 6 hónappal a relapszus után	TIS 6 hónappal a relapszus után (pont)	Milyen terápia módosítás történt?
46	N	PM	19	Igen	anti-Jo1	2021. okt.10	4 nap	2021. nov	Izom, myocarditis, ILD	BNT1 62b2	Cs+ Aza	3	Igen	HT, vashiány	61	63	37,5/minor	69	15.0	51	15.0	Cs dózis emelés, MMF, Ofev
77	N	DM	2	Igen	anti-TIF1y anti-SSA a flare után	2021. aug.09	20 nap	2021. aug	Izom, bőr, ILD	BNT1 62b2	Cs+ IVIg	3	Nem	Emlő carcinoma, HCV fertőzés, májcirrhosis, MDS, Diabetes, HT	33	27	67,5/major	25	35.0	30	60.0	Cs dózis emelés
49	F	DM	3	Igen	anti-Jo1 anti-SSA a flare után	2021. máj.20	60 nap	2021. aug	Izom, bőr, ILD, arthritis	BNT1 62b2	Cs+ CSA	3	Igen	Nem volt	123	256	42,5/ közepes	93	12.5	138	20.0	IVIG, Rituximab, MMF
48	N	PM	25	Nem	negatív	2021. szept.27	30 nap	2021. nov	Arthritis, izom	BNT1 62b2	Cs	2	Nem	Diabetes, OP, cardiomyopathia, AV block, pacemaker	133	115	55/ közepes	112	25.0	151	40.0	MTX
55	N	DM	19	Nem	negatív	2021. jún.17	12 nap	2021. júl	Bőr, izom	ChAd Ox1-S	Cs+ Aza	2	Igen	HT	258	217	47,5/ közepes	140	17.5	340	22.5	Aza dózis emelés
63	F	PM	9	Igen	anti-EJ a flare után	2021. máj.04	14 nap	2021. jún	ILD, izom, PAH	mRN A-1273	Nem volt	2	Igen	Diabetes	160	77	67,5/major	25	55.0	34	82.5	Cs dózis emelés, CSA
64	N	PM /N AM	6	Nem	anti-HMGC R	2021. ápr.01	7 nap	2021. júl	Izom	BBIB P-CorV	Cs+ CSA	3	Igen	HT	2191	2988	57,5/ közepes	3273	27.5	1590	47.5	Cs dózis emelés, CSA
76	F	DM	19	Nem	negatív	2021. szept.23	7 nap	2021. szept	Izom, bőr, calcinosis	BNT1 62b2	CS	3	Igen	Diabetes+HT	95	44	62,5/major	16	27.5	36	55.0	Cs dózis emelés, MTX

Életkor a kutatás kezdetekor(évek)	Nem	IIM alcsoport	Betegségfennállási idő (Évek)	ILD	MSA	Az utolsó vakcináció időpontja	A vakcinációtól relapszusig eltelt idő (napok)	Relapszus megállapításának időpontja	A relapszus idején jelentkező tünetek	Vakcina típusa	Vakcináció idején kapott IS terápia	Felvett vakcinák száma	Aktív alapbetegség a vakcináció idején	Társbetegségek	Vakcináció előtti CK (U/l)	CK (U/l) a relapszus idején	TDS (pont) /relapszus súlyossága	CK (U/l) 3 hónappal a relapszus után	TIS 3 hónappal a relapszus után (pont)	CK (U/l) 6 hónappal a relapszus után	TIS 6 hónappal a relapszus után (pont)	Milyen terápia módosítás történt?
58	N	PM	7	Igen	anti-Jo1	2021. jún.24	64 nap	2021. szept.	Izom, szerelőkész	BNT1 62b2	CS	2	Igen	Nem volt	1641	6395	75/ major	484	50.0	338	60.0	Cs dózis emelés, CSA
78	F	PM	2	Igen	Pm-Sc175	2021. ápr.27	90 nap	2021. júl	Izom	BNT1 62b2	CS	2	Igen	ISZB, OP, hypothyreosis	141	614	57,5/ közepes	146	40.0	156	47.5	Cs dózis emelés
63	F	PM	26	Nem	negatív	2021. nov.17	7 nap	2021. dec.	Izom	BNT1 62b2	Cs+ MTX	2	Igen	HT, OP, Hypothyreosis, GSE	153	73	67,5/major	70	7.5	69	15.0	Cs dózis emelés, CSA
65	F	DM	10	Igen	anti-SAE	2021. ápr.20	14 nap	2021. jún	Izom, arthritis, vasculitis ILD	BNT1 62b2	Cs+ CSA	2	Igen	COPD, RA, OP	71	34	72,5/major	34	35.0	33	40.0	Cs dózis emelés, chloroquin, CSA, Rituximab
39	F	PM	6	Igen	anti-Jo1	2021. jún.09	50 nap	2021. júl	Izom, myocarditis, ILD	BNT1 62b2	CS+ MMF	2	Igen	Myasthenia gravis	203	4034	85/major	367	57.5	795	72.5	Cs dózis emelés, MMF, IVIG
66	F	DM	7	Nem	anti-Mi2	2021. máj.02	7 nap	2021. júl	Bőr, arthritis	BNT1 62b2	Nem volt	2	Nem	Nem volt	80	76	27,5/minor	67	5.0	46	25.0	Cs dózis emelés
32	F	DM	4	Nem	anti-Jo1	2022. jan.15	14 nap	2022. febr.	Izom	BNT1 62b2	CS+ MTX	3	Nem	Nem volt	91	569	60/major	131	40.0	454	45.0	Cs dózis emelés
60	M	DM	6	Nem	anti-NXP2	2021. szept.19	7 nap	2021. okt	Izom, bőr, calcinosis	BNT1 62b2	CS	3	Nem	HT, veserák	119	135	37,5/minor	118	22.5	110	37.5	Cs dózis emelés, MTX
65	F	DM	31	Nem	anti-TIF1γ	2021. máj.12	14 nap	2021. júl	Bőr	BNT1 62b2	Nem volt	3	Igen	HT, atópiás dermatitis, OP	175	81	47,5/ közepes	82	37.5	81	47.5	Cs dózis emelés, IVIG, Rituximab

#### *6.4 A védőoltás felvételét követően kialakult áttörései infékcók*

A védőoltást követően 18 (12.3%) beteg esetében alakult ki SARS-COV-2 fertőzés. Közülük 17 esetben enyhe volt az infékcó lefolyása, nem volt szükség hospitalizációra. A vakcináció és az infékcó között eltelt átlagos idő 22 hét volt (2-38 hét közötti intervallumban mozgott). Egy tumor-asszociált myositis miatt kezelt betegünk esetében, akinek kolorektális carcinomája volt multiplex máj- és tüdőmetasztázisokkal, a védőoltás felvételét követően nem alakult ki szerokonverzió. Őt elveszítettük a tumor progressziója és a terminális állapot során kialakult SARS-COV-2 infékcó miatt.

#### *6.5 Releváns faktorok, amelyek közrejátszottak a post-vakcinációs IIM relapszusokban*

Egyenként megvizsgálva univariáns analízissel a változókat a relabáló és a nem-relabáló csoportban, több is szignifikánsnak bizonyult: a védőoltás felvételének idején fennálló alapbetegség aktivitás, a felvett vakcinák száma, a BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) oltás beadása, bármely myositis specifikus autoantitest megléte, ILD fennállása, valamint methylprednisolone, MMF és cyclosporin A kezelés. Két tényező esetében (a védőoltás beadásakor fennálló alapbetegség aktivitás és a BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) vakcina alkalmazása) a logisztikus regresszió rávilágított arra, hogy ezek a védőoltások felvételét követően kialakult relapszusok független rizikófaktorai. **(9. táblázat)** Ha kivettük a képletből a SARS-COV-2 infékcó hatását is, a logisztikus regresszió azt mutatta, hogy a védőoltás beadásának idején fennálló aktív alapbetegség és a dermatomyositis altípus függték össze szignifikánsan a relapszusokkal **(9. táblázat)**. A csökkent esetszám miatt a DM esélyhányadosához társult széles konfidencia intervallum mutatja, hogy biztonsággal nem tudjuk megerősíteni vagy kizárni a DM hatását a vakcinációt követően kialakult relapszusokra.

9. Táblázat: Az oltásokat követően kialakuló relapszusok független rizikófaktorai

Változók	p- érték	Esélyhányados	Konfidencia intervallum		P érték, ha a SARS-COV-2 infekció hatását kivesszük
Összes beteg					
Aktív alapbetegség	<0.0001	33	9	120	<0.0001
BNT162b2 vakcina	0.040	4.62	1.07	19.94	0.026
SARS-COV-2 infekción át nem esett betegek					
Aktív alapbetegség	<0.0001	122	14	1098	<0.0001
Myositis altípus: DM vs. PM	0.054	8.57	0.96	76.39	0.021

## 7. Megbeszélés

### 7.1 A SARS-COV-2 fertőzés jellegzetességei myositisben

Idiopathiás inflammatorikus myopathiás betegeink körében a SARS-COV-2 infekció prevalenciája magasabb volt, mint az országos átlag ugyanebben az időszakban (34.7% vs. 8.2% a KSH adata szerint 2021.06.11-én). Nemzetközi tanulmányokhoz hasonlóan a mi kutatásunk is azt támasztotta alá, hogy autoimmun betegek körében nagyobb a koronavírus infekció előfordulása [50], [51]. Myositises betegek esetében a vírusfertőzés gyakori és a mortalitás egyik vezető oka [52]. A fertőzések kialakulásában szerepet játszik az idősebb életkor, az intersticiális tüdőbetegség megléte, a kortikoszteroid kezelés, az autoantitest profil [52], [53]. Ezenfelül a nemzetközi tanulmányok is azt támasztották alá, hogy az autoimmun betegségben szenvedőknél kedvezőtlenebb lehet a SARS-COV-2 infekció kimenetele [50]. Kohorszunkban a hospitalizációt az anti-Jo1 pozitivitás és a hosszabb myositis betegségfennállási idő szignifikánsan befolyásolták, míg a társbetegségek vagy belszervi manifesztációk nem függték össze a kórházi kezelés szükségességével. Fontos ugyanakkor megjegyezni, hogy mindezen adatokat az alacsony betegszám ismeretében korlátozottan kell értékelni és nagyobb esetszámú vizsgálatok elvégzése javasolt. Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a primer prevenció elsődleges prioritást élvez a IIM betegek esetében. A hosszabb ideje myositis miatt gondozott betegek, illetve anti-Jo1 autoantitest pozitivitás esetében fontos a szoros monitorozás, hogy szükség esetén minél korábban közbe tudjunk lépni, ezzel megelőzve a major szövödményeket. Ezen esetekben akár a korai hospitalizáció is fontolóra vehető, hiszen így gyorsabb és agresszívebb kezelés indítható. Pandémia idején primer prevencióként fontos az olyan alapvető higiéniai szabályok betartása, mint a rendszeres kézmosás, kézfertőtlenítés, a maszkviselés, a személyes kapcsolattartás számának redukálása és az egymástól való megfelelő távolságtartás [54], [55].

## 7.2 A COVID-19 elleni védőoltások jellegzetességei myositises betegekben

Az első kutatásunk lezárásakor a védőoltások már elérhetőek voltak a kutatásban részt vevő betegek számára is. Az általunk vizsgált betegpopulációban az átoltottság mértéke szintén magasabb volt, mint az országos átoltottság mértéke ugyanebben az időpontban (68.75% vs. 55.1%). Ennek hátterében állhat az is, hogy a munkatársaink nagy gondot fordítottak a vakcinációkkal kapcsolatos megfelelő információk átadására, a krónikus betegségekkel rendelkezők és idős betegek oltása hamarabb kezdődött, illetve feltehetőleg jó volt az ambulanciánkon az orvos-beteg kapcsolat. A védőoltások felvétele major mellékhatások kialakulásával nem járt, ugyanakkor egy-egy beteg esetében az alapbetegség relapszusa alakult ki.

Eredményeink (**4.a ábra**) az irodalmi adatokkal párhuzamban arra utalnak, hogy a magasabb titerű humoralis immunválasz kialakulásának érdekében az mRNS típusú vakcinák javasolhatóak a remisszióban lévő IIM betegpopuláció számára [56], [57], [58], [59]. A mi eredményeink (**4.c-d. ábra**) is alátámasztották a magyarországi nemzeti irányelvet is, hogy a krónikus immunszuppresszív terápián (pl: glükokortikoid vagy methotrexate) lévő betegek számára javasolt a harmadik COVID-19 elleni védőoltás felvétele [60]. A társbetegségek és az immunszuppresszív terápia alapján megfontolandó a negyedik védőoltás felvételének javaslata is.

Összességében eredményeink arra utalnak, hogy a myositis súlyosabb SARS-CoV-2 infekcióval társulhat, ahol a hospitalizációs igény a hosszabb betegségfennállási idővel rendelkező betegeknél, illetve anti-Jo1 pozitivitás esetén várható. A SARS-CoV-2 vakcinák általánosságban biztonságosak, jól tolerálhatóak és javasoltak ebben a betegcsoportban.

### *7.3 COVID-19 elleni védőoltást követően kialakult relapszusok jellemzői*

A második munkánk összegzéseként elmondhatjuk, hogy a betegek kis részében tapasztunk az alapbetegség fellángolást az oltást követően, a relapszusok többsége jól kezelhető volt és az oltás idején fennálló aktív alapbetegség függött össze leginkább az alapbetegség fellángolásokkal.

Az irodalmi adatok alapján úgy tűnik, hogy a COVID-19 elleni vakcinák biztonságosak a reumatológiai-autoimmun betegpopuláció számára. Ebben a témakörben jelentek meg nemzetközi tanulmányok is [2], [61], [62], [63], [64], [65], [66].

Ismert azonban a vakcinák autoimmunitást és az autoimmun betegség fellángolását kiváltó hatása [67], [68], [69]. Több esetriport is született védőoltást követően kialakult de novo IIM-ről [3], [4], [70], [71].

Egy olaszországi multicentrikus vizsgálatban a vakcinációt követő myositis betegség fellángolások aránya 6,1% volt [72]. Ők a védőoltás felvételét követő egy hónapon belül vizsgálták a relapszusok gyakoriságát. Vizsgálatukban leginkább a belszervi érintettség befolyásolta a betegség fellángolását. A harmadik vakcina felvételét követően nem alakult ki relapszus [65]. A saját kutatásunkban a betegség fellángolások aránya magasabb volt, de mi három hónapos időszakot határoztunk meg a védőoltást követően kialakult relapszus definíciójában. A döntésünk háttérében az állt, hogy a legtöbb beteg több, mint egy hónap elteltét követően érkezik kontrollra a szakrendelésre, a relapszus súlyosságának a felméréséhez pedig összetett módon több paraméter felmérése is szükséges volt, melyek tartalmaztak fizikális vizsgálatot és laborvizsgálatokat is. Amennyiben a gondozott betegeink esetében is a védőoltás felvételét követő 1 hónapon belül vizsgáljuk a relapszus rátát, úgy 8,9%-os betegség fellángolása arányt kapunk, mely hasonló az olaszországi vizsgálat eredményéhez.

A kohorszunkban a vakcinációban nem részesült populációban 3.3%-os volt a relapszus ráta. A két csoport közötti különbség (3.3% vs. 11.6%) nem volt szignifikáns, azonban ezt biztonsággal nem jelenthetjük ki a kis esetszám miatt.

A relapszusok megállapításakor validált IMACS kritériumokat használtunk [48], [49], a terápiás válasz ellenőrzésére pedig a TIS-t [46]. Ezek előnye, hogy sokkal pontosabb képet adnak a relapszusról, hiszen több domén érintettségét vizsgálják együttesen. Szükséges hozzájuk laborparaméterek ellenőrzése (CK LDH, GOT, GPT), az extramuszkuláris aktivitás meghatározása, a fizikális vizsgálat és a globális betegségaktivitás megállapítása egy 10 cm-es vizuális analóg skálán. Ezen túlmenően a beteg által értékelt domének beleszámítanak a betegség súlyosságának értékelésébe [46]. Vizsgálatunkkal igazoltuk, hogy a myositis válasz kritériumok (TIS) a mindennapi gyakorlatban is hasznos, könnyen alkalmazható és objektív eljárások, amivel jól reprodukálhatóan követhetőek a kórlefolyás során a betegség aktivitási paraméterei.

A relapszusok súlyosságának a meghatározására a TDS-t használtuk. Ennek hátránya, hogy ez jelenleg nem validált eljárás. Jelenleg ugyanis az IMACS-en belül nincs olyan score, amely a betegség fellángolás súlyosságának a megállapítására szolgálna. Álláspontunk szerint ugyanakkor több szempontból is szükség van a relapszusok mértékének mérésére, hiszen a mindennapi klinikai gyakorlatban is fontos, hogy gradáljuk és ettől függően kezeljük a betegség fellángolását. A munkacsoportunk által létrehozott TDS segítségével könnyen, ugyanazon aktivitási doméneket mérve és felhasználva osztályozhatjuk a betegség fellángolást minor, közepes és súlyos relapszusokba. Ezzel hasznos ismereteket szerezhethünk a betegek gondozása során és objektíven állapíthatjuk meg a fellángolás mértékét. A mindennapi gyakorlatba történő átültetéshez és alkalmazáshoz azonban külső validálás szükséges.

Munkánk másik fontos üzenete az volt, hogy a vakcináció alatti aktív immunbetegség egyértelműen összefügg a betegség további fellángolásával. Fontos, hogy ebből az

adatkészletből nem vonható le határozott ok-okozati következtetés a vakcinációval és a fellángolások kialakulásával kapcsolatban. Vizsgálatunk eredményei hasonlóak a COVAX regiszter adataihoz, ahol a védőoltást követően kialakult fellángolások aránya valamivel magasabb volt a közepes/magas betegségaktivitású betegeknél, mint a remisszióban lévő vagy alacsony betegségaktivitású betegeknél [73]. Éppen ezért eredményeink beilleszthetőek és megerősítik az EULAR ajánlásait, miszerint az autoimmun beteg oltása akkor javasolt, ha az alapbetegség remisszióban van [74], [75].

A második tényező, ami szignifikánsan összefüggött a betegség fellángolásokkal a BNT162b2 vakcina alkalmazása volt. Ezt a képet azonban torzítja, hogy a legtöbb beteg ezt a vakcina típust választotta és nagyon kevés volt az egyéb vakcinációval rendelkezők száma, így torzul az összehasonlíthatóság a többi vakcinával.

2023. őszén megjelent a témakörben az eddig legnagyobb esetszámú tanulmány. Gupta és munkacsoportja által végzett COVAD tanulmányban 1278 myositises beteg esetében, online kérdőívek kitöltésén keresztül mérték fel a koronavírus elleni védőoltás felvételét követően kialakult relapszusok gyakoriságát, melyek 9,6-16,6% közöttiek voltak [76]. A megoszló százalékos arány abból adódik, hogy négyféleképpen definiálták a relapszusokat, nevezetesen: (a) a beteg úgy jelentette a kérdőív kitöltése során, hogy relapszusa volt a védőoltás felvételét követően. (9,6%); (b) a beteg az immunszuppresszív terápia dózisének az emeléséről számolt be a védőoltás felvételét követően (12,7%); (c) a beteg a tünetek rosszabbodásáról számolt be vagy izomenzimszint emelkedéséről (8,7%) és végül (d) a PROMIS PF-10a score >7.9 ponttal romlott (16,6%) [76]. Eredményeinkhez hasonlóan ebben a nagy esetszámú tanulmányban szintén az igazolódott, hogy a védőoltás felvételekor fennálló magas IIM betegségaktivitás szignifikáns összefüggést mutatott a flare előfordulásával. Ezen túlmenően a különböző myositis alcsoportok esetén nem volt szignifikáns eltérés a relapszusok számában, de a

rituximab és azathioprin terápián lévő betegek szignifikánsan kevesebb relapszust jelentettek [76].

Amennyiben összehasonlítjuk az előbb részletezett tanulmányt a saját munkánkkal, a COVAD study nagy előnye a nagy esetszám (1278 fő), míg hátránya, hogy a válaszadások az online térben történtek, a betegek önbevallásán alapultak, a válaszok nem voltak validálva és valószínűsíthető még egy szelekciós torzítás is, miszerint valószínűleg inkább a fiatalabb páciensek válaszoltak az online kérdőívekre. A mi vizsgálatunk előnye, hogy a relapszus megállapítása validált IMACS kritériumok alkalmazásával történt, valamint országunkban mindegyik vakcina típus elérhető volt. A mi esetünkben a hátrány a kisebb esetszám (146 fő) és hogy eredményeink csak egy centrumból származnak.

Amennyiben megvizsgáljuk a korábban részletezett olasz tanulmányt is, annak a vizsgálatnak az előnyei, hogy az első közölt tanulmányok közé tartozik, valamint egy multicentrikus vizsgálatról van szó. A hátránya, hogy kisebb az esetszám (115 fő) és nincs összehasonlítás az oltatlan populációval.

Munkánkban igazoltuk, hogy az áttöréses infekciók aránya alacsony volt és az infekciók lefolyása enyhébb volt, mint az oltatlan populációban. A betegpopulációnkban az összes halálos kimenetellel járó SARS-COV-2 fertőzés oltatlan betegeknél vagy olyan betegek esetében történt, akinél nem alakult ki postvakcinációs szerokonverzió. Ezek a tények határozottan amellet szólnak, hogy fontos a SARS-CoV-2 elleni védőoltás beadása, valamint ha nem mutatható ki immunválasz, úgy az emlékeztető oltás beadása is.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a COVID-19 elleni védőoltás utáni fellángolások aránya alacsony volt és a TIS értékek (myositis válasz kritériumai) alapján a betegek többsége jól reagált az egyénre szabott kezelésre. Az védőoltás felvételének idején fennálló aktív alapbetegség fontos tényező lehet az oltás utáni relapszus kialakulásában. A legtöbb IIM-ben

szenvedő betegnél a klinikusoknak támogatniuk kell a vakcinációt, azonban aktív alapbetegség esetén gondosan meg kell fontolni és a betegek gyakori kontrollja szükséges. A COVID-19 elleni védőoltások utáni relapszusok részletesebb jellemzőinek felméréséhez nagyobb, multicentrikus kohorszok további értékelésére van szükség.

## 8. Összegzés

Munkánk első részében a SARS-COV-2 infekció hatásait vizsgáltuk idiopathiás inflammatorikus myopathiás betegpopulációban.

A SARS-COV-2 infekcióval történő megfertőződésben sem a myositis altípus, sem demográfiai tényezők, sem megelőzőILD, sem a hosszabb betegségfennállási idő nem játszott szignifikáns szerepet. A fertőzések harmada tünetmentesen, vagy enyhe tünetekkel zajlott le, míg az anti-Jo1 autoantitest pozitivitás és a hosszabb betegségfennállási idő a hospitalizáció független rizikófaktorai voltak. A fertőzést követően a betegekben az immunszuppresszív kezelés ellenére aktív humoralis immunválasz alakult ki. Ezzel ellentétben COVID-19 elleni vakcinációt követően 72.3%-ban alakult csak ki szerokonverzió. A vakcina típusa és az immunszuppresszív kezelés befolyásolta a vakcinációra kialakuló immunválasz mértékét. A vakcináció során major korai szövődmény nem alakult ki.

Munkánk második részében a COVID-19 elleni védőoltások hatásait mértük fel a myositis aktivitására. Prospektív vizsgálatunk során igazoltuk, hogy a vakcinációt követően a betegek 11.6 %-ban alakult ki valódi relapszus, míg ez 3.3% volt a nem vakcináltak esetében.

A relabáló betegek többsége jól reagált az egyénre szabott terápiának köszönhetően, három hónappal a relapszust követően a betegek 70,6 %-a, míg 6 hónappal később 88,2 %-a mutatott legalább minor javulást. Logisztikus regresszióval igazoltuk, hogy a védőoltás beadásának idején meglévő alapbetegség aktivitása szignifikánsan összefüggött a relapszusok kialakulásával. Összességében eredményeink alapján az anti-SARS-CoV-2 vakcinák biztonságosak, jól tolerálhatóak, hatékonyak és javasoltak a myositises betegek súlyos COVID fertőzésének megelőzésére. Aktív alapbetegség esetén óvatosan javasolható a védőoltás felvétele, hiszen a myositis relapszusát eredményezheti.

## 9. Summary

In the first part of our work, we assessed the effects of SARS-COV-2 infection in a patient population with idiopathic inflammatory myopathy.

Neither the myositis subtype, nor demographic factors, nor previous ILD, nor the longer duration of the disease played a significant role in the aquisition of the SARS-COV-2 infection. A third of the infections were asymptomatic or with mild symptoms, while anti-Jo1 autoantibody positivity and longer disease duration were independent risk factors for hospitalization. After infection, patients developed an active humoral immune response despite immunosuppressive treatment. In contrast, seroconversion occurred in only 72.3% of the patients after the COVID-19 vaccination. The type of vaccines and immunosuppressive treatment influenced the extent of the immune response to vaccination. No major early complications occurred during vaccination.

In the second part of our work, we assessed the effects of COVID-19 vaccines on the activity of myositis. During our prospective study, we confirmed that after vaccination, relapses occurred in 11.6% of patients, while this was 3.3% in the case of non-vaccinated patients.

Most relapsing patients responded well due to the individualized therapy, 70.6% of the patients three months after the relapse and 88.2% after 6 months showed at least minor improvement. Using stepwise logistic regression, we verified that the activity of the underlying disease at the time of vaccination was significantly related to the development of relapses. Overall, based on our results, anti-SARS-CoV-2 vaccines are safe, well-tolerated and effective and recommended for the prevention of severe COVID infection in patients with myositis. In the case of an active underlying disease, vaccination can be recommended with caution, as it may result in a relapse of myositis.

## 10. Új tudományos megállapítások

1. A COVID-19 pandémia alatt a SARS-CoV-2 infekció prevalenciája magasabb IIM-ben, mint az országos átlagpopulációban.
2. A SARS-CoV-2 fertőzéssel összefüggő hospitalizáció független rizikófaktora a myositis hosszabb betegség-fennállási ideje és az anti-Jo-1 autoantitest jelenléte.
3. A különböző vakcina típusok alkalmazása és az immunszuppresszív terápia befolyásolja a vakcinációt követően kialakult antitest válasz mértékét.
4. A COVID-19 elleni védőoltásokat követően kialakult validált myositis relapszus az IIM betegpopuláció 11.6 %-ban alakult ki.
5. A relapszusok egyénre szabott terápia mellett jól kezelhetőek voltak.
6. Az oltás idején fennálló aktív alapbetegség meghatározó szerepet játszhat a COVID-19 elleni vakcinációt követően kialakult relapszusok kialakításában.

## 11. New scientific achievements

1. During the COVID-19 pandemic, the prevalence of COVID-19 infection was higher in patients with IIM than in the national average population
2. The longer disease duration of myositis and the presence of anti-Jo-1 autoantibody were independent risk factors for hospitalization related to SARS-CoV-2 infection
3. The use of different vaccine types and immunosuppressive therapy affect the degree of antibody response after vaccination
4. Validated myositis relapses after the COVID-19 vaccinations were occurred in 11.6 % of the patients with IIM
5. Relapses were well manageable with individualized therapy
6. An active underlying disease existing at the time of vaccination can play a decisive role in the development of relapses after COVID-19 vaccination

## 12. Hivatkozások

- [1] I. E. Lundberg *et al.*, “Idiopathic inflammatory myopathies.,” *Nat Rev Dis Primers*, vol. 7, no. 1, p. 86, Dec. 2021, doi: 10.1038/s41572-021-00321-x.
- [2] L. Pinte *et al.*, “COVID-19 Vaccine Does Not Increase the Risk of Disease Flare-Ups among Patients with Autoimmune and Immune-Mediated Diseases.,” *J Pers Med*, vol. 11, no. 12, Dec. 2021, doi: 10.3390/jpm11121283.
- [3] K. Gupta *et al.*, “COVID-19 vaccination-associated anti-Jo-1 syndrome.,” *Reumatologia*, vol. 59, no. 6, pp. 420–422, 2021, doi: 10.5114/reum.2021.111836.
- [4] J.-P. Stübgen *et al.*, “A review on the association between inflammatory myopathies and vaccination.,” *Autoimmun Rev*, vol. 13, no. 1, pp. 31–9, Jan. 2014, doi: 10.1016/j.autrev.2013.08.005.
- [5] N. J. McHugh *et al.*, “Autoantibodies in myositis.,” *Nat Rev Rheumatol*, vol. 14, no. 5, pp. 290–302, Apr. 2018, doi: 10.1038/nrrheum.2018.56.
- [6] R. Nakashima *et al.*, “Clinical significance of myositis-specific autoantibodies.,” *Immunol Med*, vol. 41, no. 3, pp. 103–112, Sep. 2018, doi: 10.1080/25785826.2018.1531188.
- [7] F. M. Alenzi *et al.*, “Myositis Specific Autoantibodies: A Clinical Perspective.,” *Open Access Rheumatol*, vol. 12, pp. 9–14, 2020, doi: 10.2147/OARRR.S231195.
- [8] I. E. Lundberg *et al.*, “2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups.,” *Ann Rheum Dis*, vol. 76, no. 12, pp. 1955–1964, Dec. 2017, doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211468.

- [9] S. Khan et al., “Polymyositis, dermatomyositis, and autoimmune necrotizing myopathy: clinical features.,” *Rheum Dis Clin North Am*, vol. 37, no. 2, pp. 143–58, v, May 2011, doi: 10.1016/j.rdc.2011.01.001.
- [10] L. J. Vegosen et al., “Seasonal birth patterns in myositis subgroups suggest an etiologic role of early environmental exposures.,” *Arthritis Rheum*, vol. 56, no. 8, pp. 2719–28, Aug. 2007, doi: 10.1002/art.22751.
- [11] M. G. Lyon et al., “Predisposing factors in polymyositis-dermatomyositis: results of a nationwide survey.,” *J Rheumatol*, vol. 16, no. 9, pp. 1218–24, Sep. 1989.
- [12] J. Svensson et al., “Infections and respiratory tract disease as risk factors for idiopathic inflammatory myopathies: a population-based case-control study.,” *Ann Rheum Dis*, vol. 76, no. 11, pp. 1803–1808, Nov. 2017, doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211174.
- [13] A. Uruha *et al.*, “Hepatitis C virus infection in inclusion body myositis: A case-control study.,” *Neurology*, vol. 86, no. 3, pp. 211–7, Jan. 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000002291.
- [14] E. Matsuura *et al.*, “Inclusion body myositis associated with human T-lymphotropic virus-type I infection: eleven patients from an endemic area in Japan.,” *J Neuropathol Exp Neurol*, vol. 67, no. 1, pp. 41–9, Jan. 2008, doi: 10.1097/nen.0b013e31815f38b7.
- [15] R. W. Johnson et al., “Human immunodeficiency virus-associated polymyositis: a longitudinal study of outcome.,” *Arthritis Rheum*, vol. 49, no. 2, pp. 172–8, Apr. 2003, doi: 10.1002/art.11002.
- [16] R. J. Walsh *et al.*, “Type I interferon-inducible gene expression in blood is present and reflects disease activity in dermatomyositis and polymyositis.,” *Arthritis Rheum*, vol. 56, no. 11, pp. 3784–92, Nov. 2007, doi: 10.1002/art.22928.

- [17] I. Pinal-Fernandez *et al.*, “Identification of distinctive interferon gene signatures in different types of myositis.,” *Neurology*, vol. 93, no. 12, pp. e1193–e1204, Sep. 2019, doi: 10.1212/WNL.00000000000008128.
- [18] F. W. Miller *et al.*, “The role of an autoantigen, histidyl-tRNA synthetase, in the induction and maintenance of autoimmunity.,” *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 87, no. 24, pp. 9933–7, Dec. 1990, doi: 10.1073/pnas.87.24.9933.
- [19] S. A. Greenberg *et al.*, “Interferon-alpha/beta-mediated innate immune mechanisms in dermatomyositis.,” *Ann Neurol*, vol. 57, no. 5, pp. 664–78, May 2005, doi: 10.1002/ana.20464.
- [20] A. Saud *et al.*, “COVID-19 and Myositis: What We Know So Far.,” *Curr Rheumatol Rep*, vol. 23, no. 8, p. 63, Jul. 2021, doi: 10.1007/s11926-021-01023-9.
- [21] H. Aghamirza Moghim Aliabadi *et al.*, “COVID-19: A systematic review and update on prevention, diagnosis, and treatment.,” *MedComm (Beijing)*, vol. 3, no. 1, p. e115, Mar. 2022, doi: 10.1002/mco2.115.
- [22] C. Wu *et al.*, “Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods.,” *Acta Pharm Sin B*, vol. 10, no. 5, pp. 766–788, May 2020, doi: 10.1016/j.apsb.2020.02.008.
- [23] M. Jin *et al.*, “Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19.,” *Emerg Infect Dis*, vol. 26, no. 7, pp. 1618–1620, Jul. 2020, doi: 10.3201/eid2607.200445.
- [24] B. J. Boyarsky *et al.*, “Immunogenicity of a Single Dose of SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients.,” *JAMA*, vol. 325, no. 17, pp. 1784–1786, May 2021, doi: 10.1001/jama.2021.4385.

- [25] T. Brosh-Nissimov *et al.*, “BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel.,” *Clin Microbiol Infect*, vol. 27, no. 11, pp. 1652–1657, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.cmi.2021.06.036.
- [26] C. Ferri *et al.*, “COVID-19 and rheumatic autoimmune systemic diseases: report of a large Italian patients series.,” *Clin Rheumatol*, vol. 39, no. 11, pp. 3195–3204, Nov. 2020, doi: 10.1007/s10067-020-05334-7.
- [27] I. Puxeddu *et al.*, “COVID-19: the new challenge for rheumatologists. One year later.,” *Clin Exp Rheumatol*, vol. 39, no. 1, pp. 203–213, 2021, doi: 10.55563/clinexprheumatol/si106e.
- [28] J. Tanboon *et al.*, “COVID-19-associated myositis may be dermatomyositis.,” *Muscle Nerve*, vol. 63, no. 1, pp. E9–E10, Jan. 2021, doi: 10.1002/mus.27105.
- [29] Y. Gokhale *et al.*, “Dermatomyositis during COVID-19 Pandemic (A Case Series): Is there a Cause Effect Relationship?,” *J Assoc Physicians India*, vol. 68, no. 11, pp. 20–24, Nov. 2020.
- [30] A. Saud *et al.*, “COVID-19 and Myositis: What We Know So Far.,” *Curr Rheumatol Rep*, vol. 23, no. 8, p. 63, Jul. 2021, doi: 10.1007/s11926-021-01023-9.
- [31] H. Zhang *et al.*, “COVID-19-associated myositis with severe proximal and bulbar weakness.,” *Muscle Nerve*, vol. 62, no. 3, pp. E57–E60, Sep. 2020, doi: 10.1002/mus.27003.
- [32] L. Gupta *et al.*, “COVID-19 and myositis - unique challenges for patients.,” *Rheumatology (Oxford)*, vol. 60, no. 2, pp. 907–910, Feb. 2021, doi: 10.1093/rheumatology/keaa610.

- [33] A. Al-Janabi *et al.*, “Antibody responses to single-dose SARS-CoV-2 vaccination in patients receiving immunomodulators for immune-mediated inflammatory disease.,” *Br J Dermatol*, vol. 185, no. 3, pp. 646–648, Sep. 2021, doi: 10.1111/bjd.20479.
- [34] A. Gil-Vila *et al.*, “COVID-19 Vaccination in Autoimmune Diseases (COVAD) study: Vaccine safety in idiopathic inflammatory myopathies.,” *Muscle Nerve*, vol. 66, no. 4, pp. 426–437, Oct. 2022, doi: 10.1002/mus.27681.
- [35] D. Gonzalez *et al.*, “Anti-MDA5 dermatomyositis after COVID-19 vaccination: a case-based review.,” *Rheumatol Int*, vol. 42, no. 9, pp. 1629–1641, Sep. 2022, doi: 10.1007/s00296-022-05149-6.
- [36] Y. Segal *et al.*, “Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune crossreaction.,” *Cell Mol Immunol*, vol. 15, no. 6, pp. 586–594, Jun. 2018, doi: 10.1038/cmi.2017.151.
- [37] B. V. Maramattom *et al.*, “Inflammatory myositis after ChAdOx1 vaccination.,” *Lancet Rheumatol*, vol. 3, no. 11, pp. e747–e749, Nov. 2021, doi: 10.1016/S2665-9913(21)00312-X.
- [38] B. J. Boyarsky *et al.*, “Immunogenicity of a Single Dose of SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients.,” *JAMA*, vol. 325, no. 17, pp. 1784–1786, May 2021, doi: 10.1001/jama.2021.4385.
- [39] U. M. Geisen *et al.*, “Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort.,” *Ann Rheum Dis*, vol. 80, no. 10, pp. 1306–1311, Oct. 2021, doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220272.

- [40] C. M. Connolly *et al.*, “Absence of Humoral Response After Two-Dose SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: A Case Series.,” *Ann Intern Med*, vol. 174, no. 9, pp. 1332–1334, Sep. 2021, doi: 10.7326/M21-1451.
- [41] J. A. Ruddy *et al.*, “High antibody response to two-dose SARS-CoV-2 messenger RNA vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases.,” *Ann Rheum Dis*, vol. 80, no. 10, pp. 1351–1352, Oct. 2021, doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220656.
- [42] C. Ferri *et al.*, “COVID-19 and rheumatic autoimmune systemic diseases: report of a large Italian patients series.,” *Clin Rheumatol*, vol. 39, no. 11, pp. 3195–3204, Nov. 2020, doi: 10.1007/s10067-020-05334-7.
- [43] S. Einhauser *et al.*, “Spectrum Bias and Individual Strengths of SARS-CoV-2 Serological Tests-A Population-Based Evaluation.,” *Diagnostics (Basel)*, vol. 11, no. 10, Oct. 2021, doi: 10.3390/diagnostics11101843.
- [44] D. Wilkins *et al.*, “Validation and performance of a multiplex serology assay to quantify antibody responses following SARS-CoV-2 infection or vaccination.,” *Clin Transl Immunology*, vol. 11, no. 4, p. e1385, 2022, doi: 10.1002/cti2.1385.
- [45] J. Aijaz *et al.*, “Utility of Roche Elecsys anti-SARS-CoV-2 S in ascertaining post-vaccine neutralizing antibodies,” *Journal of Clinical Virology Plus*, vol. 3, no. 1, p. 100137, Feb. 2023, doi: 10.1016/j.jcvp.2023.100137.
- [46] L. G. Rider *et al.*, “2016 ACR-EULAR adult dermatomyositis and polymyositis and juvenile dermatomyositis response criteria-methodological aspects.,” *Rheumatology (Oxford)*, vol. 56, no. 11, pp. 1884–1893, Nov. 2017, doi: 10.1093/rheumatology/kex226.

- [47] H. Alexanderson et al., “Development of the myositis activities profile--validity and reliability of a self-administered questionnaire to assess activity limitations in patients with polymyositis/dermatomyositis.,” *J Rheumatol*, vol. 29, no. 11, pp. 2386–92, Nov. 2002.
- [48] C. V Oddis et al., “International consensus guidelines for trials of therapies in the idiopathic inflammatory myopathies.,” *Arthritis Rheum*, vol. 52, no. 9, pp. 2607–15, Sep. 2005, doi: 10.1002/art.21291.
- [49] L. G. Rider et al., “Update on outcome assessment in myositis.,” *Nat Rev Rheumatol*, vol. 14, no. 5, pp. 303–318, May 2018, doi: 10.1038/nrrheum.2018.33.
- [50] R. Grainger et al., “Novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) in people with rheumatic disease: Epidemiology and outcomes.,” *Best Pract Res Clin Rheumatol*, vol. 35, no. 1, p. 101657, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.berh.2020.101657.
- [51] I. Puxeddu et al., “COVID-19: the new challenge for rheumatologists. One year later.,” *Clin Exp Rheumatol*, vol. 39, no. 1, pp. 203–213, 2021, doi: 10.55563/clinexprheumatol/si106e.
- [52] Y. P. Ge et al., “Infection is not rare in patients with idiopathic inflammatory myopathies.,” *Clin Exp Rheumatol*, vol. 40, no. 2, pp. 254–259, Feb. 2022, doi: 10.55563/clinexprheumatol/yps7ai.
- [53] M. Gianfrancesco et al., “Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry.,” *Ann Rheum Dis*, vol. 79, no. 7, pp. 859–866, Jul. 2020, doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871.

- [54] J. T. Brooks et al., “Effectiveness of Mask Wearing to Control Community Spread of SARS-CoV-2,” *JAMA*, vol. 325, no. 10, pp. 998–999, Mar. 2021, doi: 10.1001/jama.2021.1505.
- [55] R. Felten et al., “Vaccination against COVID-19: Expectations and concerns of patients with autoimmune and rheumatic diseases,” *Lancet Rheumatol*, vol. 3, no. 4, pp. e243–e245, Apr. 2021, doi: 10.1016/S2665-9913(21)00039-4.
- [56] J. A. Ruddy et al., “High antibody response to two-dose SARS-CoV-2 messenger RNA vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases,” *Ann Rheum Dis*, vol. 80, no. 10, pp. 1351–1352, Oct. 2021, doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220656.
- [57] A. Al-Janabi et al., “Antibody responses to single-dose SARS-CoV-2 vaccination in patients receiving immunomodulators for immune-mediated inflammatory disease,” *Br J Dermatol*, vol. 185, no. 3, pp. 646–648, Sep. 2021, doi: 10.1111/bjd.20479.
- [58] B. J. Boyarsky et al., “Antibody response to a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases,” *Ann Rheum Dis*, vol. 80, no. 8, pp. 1098–1099, Aug. 2021, doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220289.
- [59] P. Sen et al., “COVID-19 vaccination in autoimmune disease (COVAD) survey protocol,” *Rheumatol Int*, vol. 42, no. 1, pp. 23–29, Jan. 2022, doi: 10.1007/s00296-021-05046-4.
- [60] C. M. Connolly et al., “Absence of Humoral Response After Two-Dose SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: A Case Series,” *Ann Intern Med*, vol. 174, no. 9, pp. 1332–1334, Sep. 2021, doi: 10.7326/M21-1451.

- [61] S. E. Sattui *et al.*, “Early experience of COVID-19 vaccination in adults with systemic rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Vaccine Survey.,” *RMD Open*, vol. 7, no. 3, Sep. 2021, doi: 10.1136/rmdopen-2021-001814.
- [62] H. Pakhchanian *et al.*, “COVID-19 vaccination outcomes among patients with dermatomyositis: a multicentered analysis.,” *Clin Rheumatol*, vol. 41, no. 7, pp. 2257–2260, Jul. 2022, doi: 10.1007/s10067-022-06081-7.
- [63] L. Pinte *et al.*, “COVID-19 Vaccine Does Not Increase the Risk of Disease Flare-Ups among Patients with Autoimmune and Immune-Mediated Diseases.,” *J Pers Med*, vol. 11, no. 12, Dec. 2021, doi: 10.3390/jpm11121283.
- [64] Y. Fan *et al.*, “Safety and disease flare of autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a large real-world survey on inactivated COVID-19 vaccines.,” *Ann Rheum Dis*, vol. 81, no. 3, pp. 443–445, Mar. 2022, doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221736.
- [65] E. Conticini *et al.*, “Relapses of idiopathic inflammatory myopathies after vaccination against COVID-19: a real-life multicenter Italian study.,” *Intern Emerg Med*, vol. 17, no. 7, pp. 1921–1928, Oct. 2022, doi: 10.1007/s11739-022-03028-3.
- [66] U. M. Geisen *et al.*, “Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort.,” *Ann Rheum Dis*, vol. 80, no. 10, pp. 1306–1311, Oct. 2021, doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220272.
- [67] L. E. Guimarães *et al.*, “Vaccines, adjuvants and autoimmunity.,” *Pharmacol Res*, vol. 100, pp. 190–209, Oct. 2015, doi: 10.1016/j.phrs.2015.08.003.

- [68] Y. Segal et al., “Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune crossreaction.,” *Cell Mol Immunol*, vol. 15, no. 6, pp. 586–594, Jun. 2018, doi: 10.1038/cmi.2017.151.
- [69] G. Sprow et al., “Autoimmune Skin Disease Exacerbations Following COVID-19 Vaccination.,” *Front Immunol*, vol. 13, p. 899526, 2022, doi: 10.3389/fimmu.2022.899526.
- [70] W. Gouda et al., “Dermatomyositis Following BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccination.,” *J Korean Med Sci*, vol. 37, no. 5, p. e32, Feb. 2022, doi: 10.3346/jkms.2022.37.e32.
- [71] D. Gonzalez et al., “Anti-MDA5 dermatomyositis after COVID-19 vaccination: a case-based review.,” *Rheumatol Int*, vol. 42, no. 9, pp. 1629–1641, Sep. 2022, doi: 10.1007/s00296-022-05149-6.
- [72] E. Conticini et al., “Relapses of idiopathic inflammatory myopathies after vaccination against COVID-19: a real-life multicenter Italian study.,” *Intern Emerg Med*, vol. 17, no. 7, pp. 1921–1928, Oct. 2022, doi: 10.1007/s11739-022-03028-3.
- [73] N. R et al., “Flares in IIMs and the timeline following COVID-19 vaccination: a combined analysis of the COVAD-1 and -2 surveys.,” *Rheumatology (Oxford)*, vol. 63, no. 1, pp. 127–139, Jan. 2024, doi: 10.1093/rheumatology/kead180.
- [74] F. P. B. Kroon et al., “Risk and prognosis of SARS-CoV-2 infection and vaccination against SARS-CoV-2 in rheumatic and musculoskeletal diseases: a systematic literature review to inform EULAR recommendations.,” *Ann Rheum Dis*, vol. 81, no. 3, pp. 422–432, Mar. 2022, doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221575.

- [75] R. B. M. Landewé *et al.*, “EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: the November 2021 update.,” *Ann Rheum Dis*, vol. 81, no. 12, pp. 1628–1639, Dec. 2022, doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222006.
- [76] N. R *et al.*, “Flares in IIMs and the timeline following COVID-19 vaccination: a combined analysis of the COVAD-1 and -2 surveys.,” *Rheumatology (Oxford)*, vol. 63, no. 1, pp. 127–139, Jan. 2024, doi: 10.1093/rheumatology/kead180.

### **13. Kulcsszavak**

Idiopathiás inflammatorikus myopathiák, dermatomyositis, polymyositis, COVID-19, vakcináció, relapszus, total improvement score.

#### **Key Words:**

Idiopathic inflammatory myopathies, dermatomyositis, polymyositis, COVID-19, vaccination, relapse, total improvement score

## 14. Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönettel tartozom témavezetőmnek, **Dr. Griger Zoltán** Tanár Úrnak, aki szakmai, tudományos és magánjellegű témákban is segítséget nyújtott. Köszönöm a támogatást a PhD munkám megtervezésében, az eredmények értékelésében és a disszertáció elkészítésében.

Köszönetemet fejezem ki **Dr. Tarr Tünde** Tanárnőnek a Klinikai Immunológiai Tanszék vezetőjének, hogy kutatómunkámat lehetővé tették.

Köszönöm a támogatást és a segítséget a tanszék myositis munkacsoportjának, †**Dr. Dankó Katalin** Professzor Asszonynak, **Dr. Nagy-Vincze Melindának**, **Dr. Tillinger-Szabó Katalinnak**, **Dr. Vincze Anettnek**, **Dr. Szinay Dorottyának**, **Dr. Bodoki Leventének**.

Köszönetemet fejezem ki a klinikánkon a kutatás idején TDK munkát végző hallgatóknak, akik azóta már orvoskollégák: **Dr. Miltényi-Szabó Balázsnak** és **Dr. Varga Zsófiának**.

Hálásan köszönöm **Tanka-Chocholova Anitának** és **Nagy Mónikának** a betegek vizsgálatainak szervezésében nyújtott segítségüket.

Köszönöm **Dr. Varga Józsefnek** a statisztikai elemzésekben nyújtott segítségét.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm **Feleségemnek** és **Családomnak** a sok-sok türelmet és támogatást, amit munkám során tanúsítottak.

## 15. Függelék

1. sz. melléklet: A kutatás során használt kérdőívek:

A. Kérdőív idiopathiás inflammatorikus betegeink részére COVID-19 vírus fertőzésre utaló tünetek fennállásáról;

B. COVID-19 pozitív betegek szövődményei

C. Védőoltás kérdőív

2. sz. melléklet: Dr. Béldi Tibor Publikációs listája

1. sz. melléklet. A

**Kérdőív idiopathiás inflammatorikus betegek részére COVID-19 vírus fertőzésre utaló  
tünetek fennállásáról**

A beteg neve:

A beteg életkora:

Mióta ismert az autoimmun betegsége?

Milyen immunszuppresszív gyógyszert szed a myositisre?

- Medrol
- Trexan
- Sandiummun Neoral
- Kapott-e Cytosant?
- Kapott-e biológiai terápiát (MabThera)

Milyen egyéb betegsége ismert?

- Magasvérnyomás
- Pitvarfibrillatio
- Szívelégtelenség
- COPD, asthma bronchiale
- Cukorbetegség

Rendszeresen dohányzik-e?

*igen/nem*

A családban, ismerősi körben vagy munkahelyen ismer-e olyan személyt, aki elkapta a vírust, került-e kapcsolatba ilyen személlyel?

*igen/nem*

Betartja-e ön az ajánlott óvintézkedéseket (kötelező maszkviselés, gyakori kézmosás, távolságtartás, közösségi események kerülése)?

*igen/nem*

Járt-e külföldön az elmúlt másfél évben?

*igen/nem (ha igen, hány alkalommal: ....., mennyi ideig: napok/hetek/hónapok)*

Kellett-e karanténban lennie az elmúlt másfél évben?

*igen/nem (ha igen, hány alkalommal: .....) )*

Történt-e önnél koronavírus gyorsteszt vagy PCR az elmúlt másfél évben?

*igen/nem (ha igen, volt-e pozitív eredmény? igen/nem)*

Előfordultak-e önnél a világjárvány tombolása óta az alábbi tünetek valamelyike egyidőben, amelyek a szokásostól eltérőek voltak vagy romlottak?

- láz, hőemelkedés
- orrfolyás
- fáradékonyság
- izomfájdalom, izomgyengeség
- köhögés, köpetürítés
- fulladás
- szag- vagy ízvesztés
- hasmenés, hányás

**COVID-19 pozitív betegek szövődményei**

1. Szükséges volt-e bent maradni a kórházban?  
*igen/nem*
  
2. Hány napot töltött a kórházban?  
.....
  
3. Milyen tünetei voltak?
  - *láz, hőemelkedés*
  - *orrfolyás*
  - *fáradékonyság*
  - *izomfájdalom, izomgyengeség*
  - *köhögés, köpetürítés*
  - *fulladás*
  - *szag- vagy ízvesztés*
  - *hasmenés, hányás*
  
4. Az alábbiak közül melyik gyógyszert kapta?
  - *Favipiravir*
  - *Remdesivir*
  - *Aktil*
  - *Klacid*
  - *Aspirin*
  - *Clexane*
  - *Medrol*
  
5. Bentléte során kapta-e a myositis miatt szedett gyógyszereit?  
*igen/nem*
  
6. Kellett-e lélegeztetni önt?  
*igen/nem*

7. Kialakult-e mélyvénás trombózis vagy tüdőembolia?

*igen/nem*

8. Hazabocsátását / gyógyulását követően milyen panaszok maradtak meg?

- *fáradékonyság*
- *izomfájdalom, izomgyengeség*
- *köhögés, köpetürítés*
- *fulladás*
- *szag- vagy ízvesztés*
- *hasmenés, hányás*

### Védőoltás kérdőív

1. Kapott-e koronavírus védőoltást?  
*igen/nem*
  
2. Ha igen, melyiket?
  - *Pfizer- BioNtech*
  - *Szputnyik*
  - *Sinopharm*
  - *AstraZeneca*
  - *Moderna*
  
3. Volt-e oltási szövődmény?
  - *fájdalom a beadás helyén*
  - *izomfájdalom*
  - *hőemelkedés, láz*
  - *fáradékonyság*
  - *fejfájás*
  - *allergiás reakció (kiütések, légzési elégtelenség)*
  - *trombózis*
  - *orvosi vizsgálatot, beavatkozást igényelt-e (Sürgősségi Betegellátó osztály)*
  
4. A myositis aktiválódott-e utána?  
*igen/nem*
  
5. Ha nem, miért kapta meg az oltást?
  - *Nem tudott regisztrálni?*
  - *Félt a védőoltás beadásától?*
  - *Nem tartja hatékonynak a védőoltásokat? Oltásellenes?*
  - *Nem azt kaphatta volna, amelyiket akarta?*
  - *A háziorvos nem ajánlotta / nem engedte?*
  - *A hozzátartozók féltették?*
  
6. Oltás előtt volt-e változtatás a gyógyszerelésben?
  - *Kihagyták a gyógyszereit?*

- Steroid dózisán módosítottak?

2. sz. melléklet: Dr. Béldi Tibor publikációs listája a 2025.01.28-i adatok alapján



**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/31/2025.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Béldi Tibor

Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

**A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények**

1. Nagy-Vincze, M.\*, **Béldi, T.\***, Szabó, K., Vincze, A., Miltényi-Szabó, B., Varga, Z., Varga, J., Griger, Z.: Incidence, features and outcome of disease relapse after Covid-19 vaccination in patients with idiopathic inflammatory myopathies.  
*Muscle Nerve*. 67 (5), 371-377, 2023.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.27811>  
\* Megosztott első szerzős közlemény.  
IF: 2.8
2. **Béldi, T.**, Vincze, A., Miltényi-Szabó, B., Varga, Z., Szabó, K., Griger, Z.\*, Nagy-Vincze, M.\*: The effect of COVID-19 pandemic on idiopathic inflammatory myositis patients: a single centre experience.  
*Clin. Exp. Rheumatol*. 41 (2), 254-260, 2023.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.55563/clinexprheumatol/eisexh>  
\* Megosztott utolsó szerzős közlemény.  
IF: 3.4

**További közlemények**

3. **Béldi, T.**, Nagy-Vincze, M., Griger, Z.: A tumorasszociált myositisek sajátosságai: szűrési és kezelési szempontok.  
*Immunol. Szle*. 16 (2), 39-45, 2024.
4. Nagy-Vincze, M., Szinay, D., Szabó, K., Deliné Molnár, S., Balkay, L., **Béldi, T.**, Griger, Z.: High fetal risk in pregnancies of myositis patients: a Hungarian cohort study.  
*Front. Lupus*. 2, 1-7, 2024.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/flupu.2024.1449390>





5. Nemes-Tömöri, D., Csabalik, R., Nagy, E. B., **Béldi, T.**, Majai, G.: A rare association of neuromyelitis optica, antisynthetase, and antiphospholipid syndrome.  
*Clinical Case Reports. 11* (11), 1-4, 2023.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ccr3.7873>  
IF: 0.6
6. Vincze, A., Lisztes, E., Szabó, K., **Béldi, T.**, Nagy-Vincze, M., Pór, Á., Varga, J., Dankó, K., Bíró, T., Tóth, I. B., Griger, Z.: Pruritogenic molecules in the skin of patients with dermatomyositis.  
*Front. Med. 10*, 1168359, 2023.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2023.1168359>  
IF: 3.1
7. Szabó, K., Bodoki, L., Nagy-Vincze, M., **Béldi, T.**, Vincze, A., Zilahi, E., Varga, J., Szűcs, G., Dankó, K., Griger, Z.: Clinical, Serological, and Genetic Characteristics of a Hungarian Myositis-Scleroderma Overlap Cohort.  
*Biomed Res. Int. 2022*, 1-9, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2022/6251232>

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 9,9**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):  
6,2**

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

Debrecen, 2025.01.28.

