

DOKTORI (PHD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Vakcinák immunogenitása rheumatoid arthritisben és COVID-19-ben

Dr. Rákóczi Éva

Témavezető: Prof. Dr. Szekanecz Zoltán



DEBRECENI EGYETEM

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2024

**VAKCINÁK IMMUNOGENITÁSA RHEUMATOID ARTHRITISBEN
ÉS COVID-19-BEN**

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

Írta: Dr. Rákóczi Éva okleveles orvos

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok doktori iskolája
(Mozgásszervi betegségek programja) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Szekanecz Zoltán, MTA doktora

Az értekezés bírálói:

Dr. Szántó Antónia, PhD

Prof. Dr. Rókusz László, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Illés Árpád, MTA doktora

tagok: Dr. Szántó Antónia, PhD

Prof. Dr. Rókusz László, PhD

Prof. Dr. Kónya József, MTA doktora

Dr. Péterfi Zoltán, PhD

Az értekezés védésének helyszíne, időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet "A" épület tanterme
2025. február 11., 13:00 óra

1. Bevezetés és irodalmi összefoglaló – 1. rész

1.1. A pneumococcus oltás jelentősége

2015-ben az alsó légúti infekciók 3,2 millió embert érintettek, ami 3. helyezést jelentett az Egészségügyi Világszervezet (WHO) "10-es halálozási listáján". Ezen fertőzések helyzete nem változott 2000 és 2015 között, mint ahogy az érintett betegek száma (3,4 és 3,2 millió) csak 200.000 fővel csökkent. A területen szerzett pneumonia (CAP) éves incidenciája az átlagpopulációban 1,6 és 13,4 eset/1000 ember között van.

A leggyakoribb CAP kórokozó a *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus). Egy európai szisztémás összefoglaló igazolta, hogy a pneumococcus volt a leggyakoribb izolált patogén 1990-2007 között változó incidenciával (11,9% - 68,3%) és mortalitással (1 - 48%) különböző országokban. A szezonális és pandémiás influenza járvány során a vezető halálok bakteriális pneumoniában a pneumococcus. Antibiotikum rezisztencia viszonyai miatt kezelése egyre nehezebb és nagy kihívást jelent.

A pneumococcus pneumonia rizikófaktorai közé az időskor, a krónikus társbetegségek (cukorbetegség, krónikus máj-és veseelégtelenség, tüdőasthma és a szekunder immunhiányos állapotok (splenectomia, terhesség, hemato-onkológiai betegségek, szervtranszplantáció, Humán Immunodeficiencia Virus: HIV fertőzés és az autoimmun reumatológiai betegségek :AIRD) tartoznak.

A pneumococcus oltás meghatározó a súlyos pneumococcus betegség megelőzésében. Az eltérő ajánlások olyan tényezőket foglalnak magukban, mint az életkor, rizikó kategóriák, vakcinatípusok, oltási sémák (egyszeri, vagy szekvenciális oltások). Ezek az eltérések zavart okozhatnak a betegellátók és a betegek számára is. Fentiek alapján az átfogó evidenciák elengedhetetlenek az ajánlások egyszerűsítéséhez és az oltási stratégiák optimalizálásához.

1. 2. Alsó légúti fertőzések AIRD-ben

Az AIRD betegcsoport magában foglalja többek között a rheumatoid arthritist (RA), az idiopathies gyulladós myopathiat, a Sjögren szindrómát, a szisztémás lupus erythematosust (SLE), a szisztémás sclerosist és a kevert kötőszöveti betegséget. Az AIRD csoportba tartozó betegek fogékonyabbak a fertőzésekre az átlagpopulációhoz viszonyítva részben alapbetegségük, részben immunszuppresszív kezelésük miatt.

RA-ban a légúti fertőzések miatti halálozás életkorra és nemre történő korrekció után 2-5-ször magasabb, mint az átlagpopulációban. A CAP éves incidenciája az

átlagpopulációban 1,07-1,20/1000 betegév (PY), míg a tumor necrosis factor- α (TNF- α) gátlókkal kezelt AIRD betegek között 5,97/1000 PY.

1.3. A RA betegek biológiai terápiája

A RA az AIRD klasszikus típusa, prevalenciája 0,5-1%. A betegségmódosító antireumatikus gyógyszerek (DMARD) csökkentik az ízületek gyulladását és destrukcióját ezzel javítva a fizikai funkciókat.

A DMARD-ok szintetikus és biológiai (bDMARD) eredetű csoportokra oszthatók, a szintetikus csoportban a konvencionális (csDMARD) és a target-asszociált alcsoportokat (tsDMARD) különböztetjük meg. A methotrexat (MTX) a leggyakrabban alkalmazott csDMARD. Az újabban alkalmazott ajánlások szerint a standard terápia egy korai, "agresszívebb" DMARD kezelésre cserélődött. Az RA target, vagy célsejt terápia a korai 2000-es években indult. A biológiai terápia szignifikánsan megváltoztatta az RA kimenetelét, ami a fizikai funkciók és az életminőség javításában nyilvánul meg. 2006-ra a bDMARD által kezelt magyar betegek száma elérte a 900 főt.

A legtöbb elérhető bDMARD gátolja a pro-inflammatórikus citokineket, elsősorban a TNF- α -t és az interleukin 6-t (IL-6). Egyesek közülük B-és T-sejt gátlók.

1.4. Pneumococcus elleni oltás

1.4.1. A pneumococcus virulencia faktorai: a capsularis polysaccharidok

A pneumococcus egy olyan Gram-pozitív baktérium, ami gyakran fordul elő a nasopharynxban. A nasopharynx kolonizációja tünetmentes, ez a csecsemőkorban kezdődik 40-95%-os prevalenciával, perzisztálva a felnőttkorban (1-10%). A nasopharyngealis hordozás egy speciális lépcsője a pneumococcus fertőzés kialakulásának. A pneumococcus fő virulencia faktorai – melyek a súlyos, invazív fertőzésekért felelősek - a capsularis polysaccharidok. A több mint 90 capsularis polysaccharid közül azonban csak 25-30 szerotípus felelős a human pneumococcus fertőzésekért.

1.4.2. Pneumococcus oltások fejlesztése

Tekintettel arra, hogy a capsularis polysaccharidok kiemelt szerepet játszanak az adott fertőzés pathogenezisében, így azok a vakcina fejlesztés célpontjai. Az elsődleges célja a pneumococcus vakcináknak, hogy a legtöbb olyan szerotípust lefedjék, amelyek súlyos fertőzést okoznak és biztosítsák a hatékony, hosszútávú immunogenitást.

Két típusú pneumococcus vakcinát fejlesztettek ki; név szerint a polysaccharid (PPV) és a fehérje-konjugált (PCV) vakcinák. A PPV először 1977-ben jelent meg a piacon 14 szerotípussal, amit később, 1983-ban 23 szerotípusra bővítettek.

1.4.3. Eltérő pneumococcus oltások: eltérő immunogenitás

A 13-valens konjugált vakcina (PCV-13) 2010-re készült el, melyet első körben csak gyermekek oltására javasoltak. A növekvő evidenciák tükrében a PCV-13 alkalmazását 2013-ra minden életkorra kiterjesztették. A PCV-13 oltás 12 szerotípus tekintetében ugyanaz (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F), mint a PPV-23, azonban 13. szerotípusát (6A) az előző nem tartalmazza.

Az újabban kifejlesztett PCV oltásokban a polysaccharid antigének kovalensen kötődnek a fehérjékhez. A protein-kötés következtében a PCV-k T-sejtfüggő immunválaszt indukálnak, ami egy erősebb B-memória sejt termelődést vált ki a PPV-23 oltással összehasonlítva. Bár ez utóbbi több szerotípust tartalmaz, igazolódott, hogy a PPV-23 esetében elmarad a booster hatás ismételt oltás során. A PPV-23 nem képes hosszútávú immunmemória aktivációjára, ami behatárolja alkalmazását. Ehhez kapcsolódóan a WHO kinyilvánította hogy a PCV-13 szükséges a súlyos pneumococcus fertőzés megelőzéséhez.

1.4.4. Pneumococcus oltás – általános megfontolások és a szekvenciális séma

A pneumococcus fertőzésekkel szembeni védelem során az oltás 3 fő aspektusa játszik vitális szerepet:

1. Nyájimmunitás
2. A legtöbb pathogen-asszociált szerotípus lefedése
3. Megfelelő immunogenitás

Nyájimmunitás akkor jön létre, ha az oltatlan személy oltott személyekkel kerül kontaktusba. Magyarországon a PCV-13 oltás 2014 óta a kötelező oltások közé tartozik. Az oltás alkalmazása szignifikánsan csökkentette gyermekekben a súlyos invazív pneumococcus fertőzéseket.

A PCV-13 immunogenitására vonatkozó irodalmi adatok szaporodása során igazolódott, hogy oltás-naív személyekben előnyösebb a PCV-13 beadása első körben, utána pedig a PPV-23. A PCV-13 T-sejt-függő immunogenitása és a PPV oltás 23 szerotípus lefedése szekvenciálisan javasolt.

A 2012-es ACIP ajánlás PCV-13 beadását javasolta minden ≥ 19 éves immunszupprimált beteg részére, azonban kevés adat áll rendelkezésre a PCV-13 oltás immunogenitásáról és biztonságosságáról speciális, immunhiányos betegcsoportokban.

Bár számos megfigyeléssel végzett tanulmányt végeztek a PPV-23 oltás biztonságosságáról és immunogenitásáról biológiai terápia alatt álló AIRD betegeknél, semmilyen irodalmi adat nem érhető el a PCV-13 oltás hatékonyságáról ezeknél a betegeknél.

2. Bevezetés és irodalmi összefoglaló – 2. rész

2.1. A COVID-19 pandémia

A Súlyos Akut Légúti Szindróma Koronavírus-2 (SARS-CoV-2) fertőzés első igazolt emberi esetét 2019. november 17-re vezették vissza Kínában. 2019 december 31-én a Kínai Egészségügyi Hatóság tájékoztatta a WHO-t 41 olyan pneumonias esetről, ahol az etiológia ismeretlen volt. Ezen betegek legtöbbször járt a Huanan zöldségpiacon, amit a következő napon be is zártak. 2020. január 7-én kínai kutatók igazolták a pneumóniát okozó patogént, ami egy újfajta koronavírus volt. 2020. január 11-én a világon elsőként ismerték el az új koronavírus fertőzés miatti halálesetet, és ugyanazon a napon a kínai kutatók igazolták a vírus genetikai összetételét.

A SARS-CoV-2 vírus elsődlegesen a légutakat célozza meg a human Angiotenzin-Konvertáló Enzim 2 (hACE2) receptorokon keresztül, melyek a légúti mucosalis sejteken találhatóak. Az interakció a spike-protein receptor-kötő doménje (RBDs) és a hACE2 között eltérő pathológiai következményekkel járhat, ami változó beteg és beteg szerint. A jelenlegi klinikai kutatások és megfigyelések alapján a betegség tüneteinek súlyossága is változó. Esetenként az egyének tünetei enyhe lefolyásúak, mint láz, köhögés, fáradékonyság, íz-és szaglászavar. Másoknál közép-súlyos tünetek jelentkezhetnek: nehézlégzés, mellkasi fájdalom, és perzisztáló láz. A súlyos esetek akut légúti distresszindrómát (ARDS), pneumóniát, szervi elégtelenséget, és bizonyos esetekben halált okozhatnak. A súlyosság és a specifikus tünetek egyénenként változóak és gyakran különböző faktorok (egészségi állapot, életkor, társbetegségek) szabályozzák. Ezen eltérő szintű betegség súlyosság felismerése meghatározó az ellátás során és a beavatkozás szintjén.

2022 augusztusáig 6,4 millió ember halt meg és közel 608 millióan fertőződtek meg. Ebben a szituációban kulcsfontosságú a biztonsági intézkedések, a védőoltások és az egészségügyi ellátás szervezése a további terjedés megelőzése és a halálozás minimalizálása érdekében.

Míg a specifikus SARS-CoV-2 elleni antivirális terápiák kutatása és fejlesztése folytatódik, a védőoltás a kulcs stratégia a vírusellenes immunitás kialakításában és a közösségen belüli terjedésének megfékezésében.

2.2. A harmadik COVID-19 oltás hatékonysága

2.2.1. COVID oltás: az első messenger ribonukleinsav vakcina

A hagyományos vakcinafejlesztés gyakran a vírus tenyésztését és inaktiválását, vagy annak legyengített formáját alkalmazza, ami időigényes és kihívást jelent. Ezzel szemben a messenger ribonukleinsav (mRNS) vakcinákat relatíve gyorsan lehet megtervezni és előállítani, ha a genetikai szekvencia ismert. Míg az mRNS vakcinákat más betegségekben tanulmányozták, a pandemia sürgetően hatott fejlesztésükre és nyilvános figyelmet kapott. Sikeres megjelenése, mint védőoltás egy forradalmi áttörés volt a vakcina fejlesztésben, kiemelten az mRNS-alapú COVID-19 vakcinák gyors létrehozásában. A Pfizer-BioNTech COVID-19 oltás (BNT162b2) volt az első, ami megkapta a Sürgős Használati Engedélyt (EUA), kezdetben a 16 évesek és idősebbek körében, majd később ezt kiterjesztették a 12-15 évesek korcsoportjára is. Ezt az engedélyt a klinikai vizsgálatokból származó, rendelkezésre álló adatok szigorú értékelése után adták meg, amelyek bizonyították a vakcina biztonságosságát és hatékonyságát a COVID-19 megelőzésében.

2.2.2. A magyar oltási protokoll

Tekintettel arra, hogy a BNT162b2 vakcina nem volt univerzálisan mindenki számára hozzáférhető, Magyarországon alternatív vakcinák beadása mellett döntöttek a védekezés alatt folyamatos erőfeszítések mellett. A Magyar Népegészségügyi Központ (NPH) ajánlása prioritási szabályozást hozott létre 4 fő csoport részére a legjobban rászorulóknak, vagy fokozott rizikó csoportokba tartozóknak: (I.) egészségügyi dolgozók; (II.) magas rizikójú betegek (idősek és krónikus betegségben szenvedők); (III.) kritikus szerep körében résztvevők bizottsítva számukra az alapvető működésüket és a társadalmi stabilitás fenntartását (például oktatás); (IV.) az előző kategóriákba nem tartozók, akik 18-59 évesek, és nem tartoznak a magasabb prioritású csoportokba.

Magyarországon a második elérhető SARS-CoV-2 elleni vakcina az inaktivált BBIBP-CorV volt a BNT162b2 mRNS oltás után; így a második rizikó csoport a legnagyobb mennyiségben elérhető BBIBP-CorV vakcinával volt immunizálva. A korábban hiányzó és a későbbiekben elérhető klinikai adatok alapján, ami csökkent effektivitást igazolt a 65 év alatti korosztályban, a heterológ oltások használata érdeklődésre adott számot vajon az eltérő harmadik oltások alkalmazása járhat-e további előnyökkel a COVID-19 elleni védelemben?

2.2.3. Harmadik COVID-19 oltás

2021-ben a harmadik COVID-19 pandémiás hullám során harmadik oltás volt a megoldás a gyengülő immunitásra. Az emlékeztető oltás bevezetése annak a szélesebbkörű startégiának a része volt, ami az oltási kampányokat a vírus természetének és a világjárvány dinamikájának megfelelően alakította a védelem magas szintjének fenntartása érdekében.

További kutatások és klinikai adatok szükségessége ebben a témában hangsúlyozta a folyamatban lévő vizsgálatok fontosságát a vegyes vakcina-sémák által kiváltott hatékonyság, biztonságosság és immunválasz meghatározására. Ezek az információk létfontosságúak voltak az oltási megközelítések optimalizálásához, különösen az emlékeztető dózisok mérlegelésekor.

A BNT162b2 és a BBIBP-CorV vakcinák hatékonyságának összehasonlítása néhány tanulmány középpontjában állt. Ezek a vizsgálatok azt sugallták, hogy a BNT162b2 hatékonyabb az antitest titer emelésében, mint a BBIBP-CorV oltás.

Ezért kulcsfontosságú annak megállapítása, vajon a kezdeti BBIBP-CorV oltások utáni BNT162b2 harmadik oltás, vagy fordítva hatékonyan javítja-e a vírus elleni immunválaszt? A legfrissebb, korlátozottan rendelkezésre álló adatok kifejezetten a BBIBP-CorV inaktivált vakcina és a BNT162b2 mRNS vakcina, mint harmadik vakcina hatékonyságára és biztonságosságára vonatkoztak nem-Kaukázusi populációban.

Úgy tűnik, hogy heterológ megközelítés alapján, a BNT162b2 mRNS, mint harmadik oltás az inaktivált BBIBP-CorV alapimmunizálás után jelentős javulást eredményezett a tüskefehérje elleni antitest termelésben.

Klinikai tesztek segítenek az antitest szintek vizsgálatában és a SARS-CoV-2 elleni oltás hatékonyságának értékelésében. Szerológiai (antitest-asszociált) vizsgálatok során összehasonlítják az immunválaszokat olyan személyekben, akik különböző vakcinákat kaptak akár priméren vagy harmadikként azt is figyelembe véve, hogy az illetőnek volt-e korábban COVID-19 fertőzése.

Kevés vizsgálat áll rendelkezésre, amiben eltérő vakcinaként BBIBP-CorV vakcinát alkalmaztak. Ez a vakcina korlátozott számú országban volt csak hozzáférhető, kevés adattal. Az eredeti fázis I/II kutatás során igazolták, hogy a BBIBP-CorV oltás hatékony a 18–59 közötti korcsoportokban. Az idősekre vonatkozó specifikus adatok hiányában a BBIBP-CorV alkalmazása ebben a betegcsoportban óvatosságra int a további bizonyítékok igazolásáig. Az olyan összehasonlító adatok, amelyek kiemelik a BBIBP-CorV alacsonyabb hatékonyságát és a hatékonyság gyorsabb csökkenését a BNT162b2, az mRNS1273, és az

Ad26.COV2.S vakcinákkal szemben rávilágítanak a különböző COVID-19 vakcinák eltéréseire. Blanco és munkatársai szignifikánsan alacsonyabb neutralizáló választ mértek a BBIBP-CorV oltás második dózisa után más protokollokhoz hasonlítva, mely kulcsfontosságú a kevert vakcina sémák dinamizmusának megértéséhez. A BBIBP-CorV második dózisként történő adagolással szembeni ajánlásuk összhangban van a csökkent semlegesítő válaszra vonatkozó megállapításaikkal.

3. A vizsgálat célja

Tanulmány I.

Az AIRD betegek immunszupprimált állapotuk miatt magas légúti fertőzések rizikóval rendelkeznek. A leggyakoribb légúti patogén területen szerzett pneumonia esetében a *Streptococcus pneumoniae*. Emiatt előnyös, ha ezek a betegek pneumococcus elleni vakcinációban részesülnek. Az egyidejű biológiai terápia azonban módosíthatja a vakcinára adott immunválaszt. Munkánk célja a biológiai terápiával kezelt RA betegek oltási hatékonyságának elemzése volt.

Kiemelt célok:

1. Célunk volt, hogy megvizsgáljuk, vajon a 13-valens konjugált pneumococcus vakcina, a Prevenar 13 (PCV-13) hatékony-e biológiai terápiával kezelt RA betegekben.
2. A PCV-13 vakcinát már vizsgálták az átlagpopulációban, ugyanakkor kevés biztonságossági adat van biológiai terápia alatt álló RA betegekkel kapcsolatosan. Célunk volt megvizsgálni a PCV-13 oltás biztonságosságát etanercepttel (ETA) kezelt RA betegekben.
3. Eredményünk alapján célul tűztük ki az RA betegek pneumococcus elleni oltására vonatkozó ajánlás összeállítását.

Tanulmány II.

Kiemelt célok:

1. Célunk volt, hogy összehasonlítsuk a homológ oltási sémát (2 alap és 1 harmadik BNT162b2) a heterológ (2 alap BBIBP-CorV és 1 harmadik BNT162b2) COVID oltási sémával.
2. Megvizsgáltuk, vajon heterológ oltási sor esetén - harmadik oltásként BNT162b2 kerül beadásra két BBIBP-CorV alapoltás után – hatékonyabb-e a vakcináció a SARS-CoV-2-vel szembeni RBD humorális immunválaszban mint a homológ séma három BNT162b2 dózisával.
3. Megvizsgáltuk az al csoportokat, milyen különbség volt az immunválaszban életkoronként.
4. Megvizsgáltuk, vajon effektív és biztonságos-e a heterológ COVID oltási sor.

4. Betegek és módszer

4.1. Tanulmány I.

4.1.1. Epidemiológiai adatok

A prospektív megfigyeléses vizsgálat a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézet Reumatológiai Tanszék betegeinek bevonásával történt. A 22 felnőtt RA beteg diagnózisa az Amerikai Reumatológiai Társaság / Európai Reumatológiai Liga (ACR/EULAR) klasszifikációs kritériuma alapján került felállításra. Minden beteg ETA biológiai terápia alatt állt. A kontroll csoportba 24 osteoarthritis (OA) beteg került bevonásra. Kizárási kritériumok közé tartozott a primer és szekunder immundeficiencia (mint krónikus alkoholizmus, asthma bronchiale, krónikus hepatitis, diabetes mellitus, malignus betegség, splenectomia, vagy egyéb autoimmun reumatológiai betegség), melyek befolyásolhatják a vakcinációra adott immunválaszt. A szérum immunoglobulin G, A és M szintek minden résztvevő esetében a normal tartományban voltak mérhetőek. A vizsgálatban résztvevők egyike sem kapott megelőzően pneumococcus elleni védőoltást. A klinikai vizsgálat etikai engedély mellett került lefolytatásra. Minden résztvevő írásos beleegyezését adta. Az RA betegek között a nők (n=17; 77%) átlagéletkora $55,1 \pm 10,4$ év volt; az 5 férfi (23%) fiatalabb volt, $52 \pm 11,07$ átlagéletkora. A kontroll csoportban a 24 OA beteg közül 18 nő és 6 férfi volt ($63,9 \pm 9,7$ átlagéletkora). A férfi:nő arány nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoportban. Cardiovascularis kórképek (koronária szívbetegség, hypertonia) gyakrabban fordultak elő a kontroll csoportban az RA betegekhez viszonyítva (88% és 55%, $p=0,034$). A metabolikus kórképek (hyperlipidaemia, obesitas) és a gastrointestinalis (duodenalis fekély, gastrooesophagealis reflux) komorbiditások előfordulása nem különbözött szignifikánsan a két csoportban ($p=0,46$; $p=0,403$).

Az immunológiai tesztek közül a rheumafaktor szint 13 RA betegben (59%), az anti-cyclic citrullinált peptid (anti-CCP) szint pedig 11 RA betegben (50%) mutatott szeropozitivitást. Minden RA betegnél alacsony betegség aktivitás volt mérhető az oltás előtt az EULAR definíciónak megfelelően. Az átlag DAS28-CRP érték $2,78 \pm 0,62$ volt. Az OA betegek nemszteroid gyulladáscsökkentőt (NSAIDs) vagy csak fájdalomcsillapítót szedtek, immunoszuppresszív kezelést nem kaptak. Minden RA beteg heti 1×50 mg ETA subcutan kezelésben részesült folyamatosan legalább egy éve. 15 RA beteg (68%) kapott kombinációban methotrexát (MTX) és ETA kezelést; 7 fő (32%) monoterápiában ETA-t.

A kombinált kezelés során a MTX átlagos dózisa $12,3 \pm 4,5$ mg/hét volt. A vizsgálati csoportban 5 beteg (23%) orális kortikoszteroid kezelést kapott, melynek napi dózisa $2,8 \pm 1,1$ mg volt.

4.1.2. Pneumococcus oltás

A PCV-13 oltás az RA csoportban 5 nappal a következő ETA dózisa előtt került beadásra. Az oltást írásos beleegyező nyilatkozat és kontraindikációs csekklista (láz, fertőzésre utaló panaszok és tünetek hiánya) kitöltésével kapták meg a betegek. Az oltás dózisa 0,5 ml PCV-13 vakcina (Prevenar 13, PfizerTM) volt intramuscularisan a felkarba.

4.1.3. Laboratóriumi vizsgálat

A vérvizsgálat során total anti-PPV23 antitest vizsgálat történt az oltás előtt, és 30, majd 60 nappal az oltás után. A prevakcinációs anti-PPV23 szint összehasonlításra került a 4 és 8 hetes posztvakcinációs minták eredményeivel. Az Amerikai Allergológiai, Asthma és Immunológiai Akadémia ajánlásának megfelelően legalább kétszeres antitest titer emelkedés volt figyelembe véve mint megfelelő oltási immunválasz (ART).

4.1.4. Statisztikai analízis

A kategóriai változók számokban (százalék), a folytonos változók átlag és szórás formájában (SD) kerültek kifejezésre. A folytonos változók eloszlását Kolmogorov-Smirnov teszt segítségével értékeltük. Az RA és kontroll csoport összehasonlítása független t-teszt, Mann-Whitney U teszt, χ^2 teszt vagy Fisher-féle exact teszt alkalmazásával történt. Az IgG szintek kiértékelése Wilcoxon teszttel történt elkülönítve a beteg és a kontroll csoportban. A korrelációs vizsgálatához Spearman tesztet használtunk. A regressziós analízis segítségével határoztuk meg az IgG szint változása és az epidemiológiai adatok, mint prognosztikai faktorok közötti összefüggést. A szignifikáns p-érték küszöbértéke minden statisztika tesztben 0,05 volt.

4.2. Tanulmány II.

4.2.1. Epidemiológiai adatok

A prospektív megfigyeléses vizsgálat 122 résztvevőt foglalt magában annak céljából, hogy összehasonlíthassuk a harmadik BNT162b2 oltás hatását két COVID oltásban részesülő csoportban, melyekben csoportonként 61 fő vett részt. Mindkét csoport részesült COVID alapvakcinációban, az első csoport BBIBP-CorV, a második csoport pedig BNT162b2 oltásokban.

A felnőtt személyeket magában foglaló vizsgálat kizárási kritériumai voltak a primer immundeficiencia, aktuális immunszuppresszív kezelés és aktív daganatos betegség. Kizárásra kerültek azok a betegek, akik az oltás előtt egy héten belül fertőzésben szenvedtek. Az oltott, vizsgálatban résztvevőknél SARS-CoV-2 PCR vizsgálat történt fertőzés gyanú esetén. A két csoport átlagéletkora hasonló volt, a vizsgált csoportban $63,9 \pm 12,61$ év, a kontroll csoportban $59,9 \pm 12,92$ év, ami statisztikailag nem mutatott szignifikáns ($p = 0.090$) különbséget. Az első csoportba 39 nő (62.9%), míg a második csoportba 41 nő (67.2%) került. A nemek eloszlásában nem volt szignifikáns ($p = 0.849$) különbség.

A cukorbetegség volt a leggyakoribb komorbiditás mindkét csoportban, ami hasonló megoszlást mutatott: 21,3% a vizsgált csoportban 16,4% a kontroll csoportban ($p = 0.643$). A további komorbiditások, mint cardiovascularis betegség, autoimmun betegségek, krónikus légzőszervi betegségek, krónikus veseelégtelenség sem mutattak szignifikáns eltérést megoszlás tekintetében a két csoportban.

4.2.2. COVID oltások

A tanulmány során az alapoltások – első és második oltás - mind a BBIBP-CorV, mind a BNT162b2 oltások között 21 nap telt el az előírásoknak megfelelően. Az alapoltások után az NPH ajánlásnak megfelelően legalább négy hónappal később (132–309 nap) került sor a harmadik BNT162b2 mRNS COVID oltásra. A SARS-CoV-2 tüskefehérje 1 receptorkötő domain (anti-SARS-CoV-2 S1-RBD) ellen termelt total immunoglobulin (Ig) szinteket értékeltük mindkét csoportban a BBIBP-CorV oltott heterológ és a 3-dózisban részesült BNT162b2 oltott homológ csoportban. Az első mintavétel a harmadik oltás beadásának napján történt, a második pedig az oltást követően egy hónappal.

Megvizsgáltuk az életkor szerinti alcsoportokat (≤ 60 év és > 60 évs) a vizsgálati csoportban, hogyan korrelál az antitest válasz az oltás utáni időintervallummal. Kérdőíves

felméréssel értékeltük a lehetséges fertőzés illetve a COVID-19 miatt bekövetkező kórházi kezelés lehetőségét.

4.2.3. Laboratóriumi vizsgálat

Vizsgálatunk során a Cobas® Anti-SARS-CoV-2 S szerológiai tesztet használtuk (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) a szérum total Ig szintek értékelésére, hogy meghatározzuk a SARS-CoV-2 S1-RBD-specifikus antitest titereket a booster oltás előtt és után. A szeropozitivitás cut-off értéke ≥ 0.8 BAU/mL volt.

4.2.4. Statisztikai analízis

Normalitás vizsálat: Kolmogorov–Smirnov teszt került alkalmazásra, amennyiben az adatok szignifikánsan eltértek a normál eloszlástól.

Leíró statisztika: Az eredményeket átlag \pm standard deviáció (SD) formájában adtuk meg normal eloszlás esetén vagy mediánként interkvartilis tartományban (IQR) nem normal eloszlás esetén.

Két csoport összehasonlítása: A szerológiai eredmények elemzéséhez Wilcoxon tesztet alkalmaztunk, mint non-parametrikus tesztet két független csoport összehasonlítására. Ez a teszt alkalmas a nem-normál eloszlású adatok és felmérésére.

Chi-négyzet teszt: Két csoport demográfiai paramétereinek összehasonlítására alkalmas teszt. Ez a teszt felméri, van-e összefüggés a kategórikus változók között.

Korrelációelemzés: Spearman's korreláció elemzését a változók közötti kapcsolat vizsgálatára alkalmaztuk. Ezzel a nem-paraméteres teszttel a változók közötti monoton kapcsolatok erősségét és irányát értékeltük.

Szignifikancia szint: A szignifikancia szint $p < 0,05$ volt, ami azt jelzi, hogy az e küszöb alatti valószínűségű értékű eredményeket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük.

Software: "R project" matematikai software via RStudio (Boston, MA, US).

5. Eredmények

5.1. Tanulmány I.

5.1.1. PCV-13 indukált antitest válasz

A kiindulási pneumococcus antitest szintek (IgG t = 0) az RA csoportban és a kontroll betegekben $110,1 \pm 68,2$ mg/l és $124,0 \pm 99,0$ mg/l volt, ami nem mutatott statisztikailag szignifikáns különbséget. Egy hónappal az oltás után az antitest szintek (IgG t = 1) megemelkedtek mindkét csoportban (RA: $247,7 \pm 155,6$ mg/l; kontroll: $417,7 \pm 198,3$ mg/l) a kiindulási értékekhez viszonyítva ($p < 0,001$).

Az átlagos antitest szint növekedés a kezdeti és 4 héttel később mért szintek között 2.63-szoros volt az RA betegek és 6.13-szoros a kontroll csoportban ($p=0.016$). Két hónappal később az antitest szintek (IgG t = 2) valamelyest csökkentek mindkét csoportban, azonban továbbra is megmaradtak szignifikánsan magasabb szinteken az alapértékekhez viszonyítva (RA: $207,6 \pm 127,6$ mg/l; kontroll: $356,4 \pm 171,2$ mg/l, $p=0,002$). Az antitest szintek átlag növekedése 8 héttel később 2,08-szoros és 5,2-szeres volt az RA és a kontroll csoportban, az alapszintekhez viszonyítva ($p=0,039$).

5.1.2. Alcsoport analízis: MTX kombinációval és MTX nélkül

Összehasonlítva az RA csoportban az ETA-MTX kombinációval kezeltet (n=15) az ETA monoterápiával (n=7), a kombinációval kezelt alcsoportban magasabb pneumococcus antitest szint volt mérhető egy hónappal az oltás után (2,89-szoros növekedés) a monoterápiában részesülőkhöz képest (2,07-szeres növekedés), a különbség azonban nem volt statisztikailag szignifikáns ($p = 0,503$). Két hónappal később a kombinált kezelés és monoterápia alkalmazása mellett 2,22-szeres és 1,76-szeres növekedés igazolódott az antitest szintekben. A különbség a két alcsoport között nem volt szignifikáns ($p= 0, 245$).

5.1.3. Korrelációs vizsgálat: IgG szint változás - epidemiológiai adatok

A vizsgálat során nem volt szignifikáns korreláció az IgG szintek és a DAS28, RF, anti-CCP és a MTX dózisa között. Az antitest növekedés az alap és a 8. héten mért szintek között negatív korrelációt igazolt az életkorral (Spearman's $R = -0,431$; $p = 0,045$) az RA csoportban. Ez a korreláció nem volt megfigyelhető a kontroll csoportban.

5.1.4. Oltásbiztonság és mellékhatások

Az RA csoportban két betegnél volt szükség a MTX leállítására gastrointestinalis mellékhatások miatt, egy hónappal az oltás beadása után, állapotuk emellett stabil volt, és semmilyen kiegészítő kezelésre nem szorultak. Az átlagos napi MTX dózis növekedett az oltás után ($12,33 \pm 4,48$ mg/hét – $13,08 \pm 4,23$ mg/hét), de a változás nem volt szignifikáns ($p=0,337$). Az oltás utáni követési időszakban a DAS28 átlagértéke nem emelkedett 3,2 fölé, a PCV-13 oltás nem okozott betegség aktivitás fokozódást.

A post-vakcinációs követési periódusban a betegeknek nem jelentkezett láz, fájdalom, vagy fertőzés. Összességében nem volt klinikailag szignifikáns mellékhatás, lokális vagy szisztémás reakció, ami detektálható lett volna a 2 hónap alatt.

Az RA vizsgálati csoportban a szteroid-kezelt alcsoport kis esetszáma miatt statisztikai vizsgálat ebben a csoportban nem történt. A szteroid dózisa 4 betegnél stabil volt, csak egyetlen betegnél volt szükség emelésre az oltás után (2 mg-ról 4 mg-ra). A szteroid kezelt (5 fő) és nem kezelt (17 fő) alcsoportokat összehasonlítva a DAS28 értéke nem változott szignifikánsan az oltás előtti ($2,94 \pm 0,93$ és $2,78 \pm 0,62$; $p=0,564$) és utáni értékekben ($2,79 \pm 0,45$ és $2,97 \pm 0,87$; $p=0,673$).

Egyetlen RA betegnél sem volt szükség újonnan szteroid kezelést indítani. Az OA kontroll csoportban nem volt szükség gyógyszer módosításra az oltás után 2 hónappal.

5.1.5. Az antitest válasz prediktív faktorai az RA csoportban

Célunk volt a prognosztikai tényezők meghatározása, melyek érinthetik az antitest választ. Egyváltozós logisztikus regressziós analízissel vizsgáltuk, hogyan érinthetik különböző paraméterek a nem megfelelő antitest válaszokat egy és két hónappal az oltás után az RA csoportban. Nem volt korreláció a nem, életkor, terápia (ETA és MTX vagy szteroid kombinációval vagy anélkül), immunesztek (RF szint, anti-CCP szint), betegségaktivitás (DAS28-CRP) és a nem megfelelő antitest válaszok között.

5.1.6. Gyakorlati javaslatok pneumococcus oltásra vonatkozóan RA betegekben

Konjugált pneumococcus oltás (PCV-10, PCV-13) javasolt 2 hónapos kortól. Ezen oltások javasoltak a legtöbb Európai Unió országban (EU) és az Egyesült Államokban, 6

EU ország (Bulgária, Franciaország, Magyarország, Lettország, Lengyelország, Szlovákia) felvette a PCV oltást a kötelező gyermekkori oltásai közé.

Az ország-specifikus felnőttkori pneumococcus oltási rendek sokkal problémásabbak az EU-ban a gyermekkori oltási ajánlásoknál. Tíz ország nem rendelkezik erre vonatkozó ajánlással. Másik 10 országban csak a PPV-t javasolják. Hat országban csak a PCV javasolt. Csak 5 országban (Finnország, Görögország, Magyarország, Olaszország, Luxemburg) alkalmazzák az újonnan elfogadott nemzetközi szekvenciális pneumococcus oltási protokollt. Ráadásul nincs specifikus pneumococcus oltási ajánlás AIRD betegekben.

Az optimális pneumococcus oltásra vonatkozó döntéshozatalhoz három fő szempontot kell figyelembe venni multidiszciplináris munkacsoport bevonásával (reumatológus, védőoltások alkalmazásában jártas infektológus, háziorvos): 1. betegség aktivitás, 2. aktuális immunszuppresszív terápia, 3. oltási anamnézis. A pneumococcus oltást alacsony betegségaktivitás mellett javasolt beadni ($DAS28 \leq 3,2$). Az optimális oltási idő két héttel a DMARD kezelés előtt célszerű. Anti-TNF- α kezelés alatt, abatacept vagy tocilizumab kezelés mellett az immunizáció megengedett. A rituximab kezelés alatt állók esetében; a B-sejt depléciónak miatt a betegek vakcinációja több mint 5 hónappal lehetséges az utolsó rituximab dózis után, és legalább 4 héttel a következő dózis előtt. Az oltási anamnézis azért fontos, mert a szekvenciális pneumococcus oltás programozásához nyújt segítséget. Immunológiai szempontból a legmegfelelőbb opció a vakcina-naív AIRD betegekben PCV-13 oltással indítani, amit 2 hónap múlva PPV-23 oltás követ.

5.2. Tanulmány II.

5.2.1. Antitest válasz a heterológ és homológ booster csoportokban

A kiindulási anti-SARS-CoV-2 S1-RBD antitest szintek a BBIBP-CorV és BNT162b2 csoportokban (20,8 [6,6–98,7] BAU/mL vs 903,4 [528,8–1811,7] BAU/mL) statisztikailag szignifikáns különbséget ($p < 0,0001$) mutattak. Figyelemre méltó, hogy mind a BBIBP-CorV, mind a BNT162b2 csoportban szignifikáns volt az antitest szint növekedés a harmadik oltás után. Az anti-SARS-CoV-2 S1-RBD szintek szignifikánsan növekedtek mindkét csoporton belül az alapszintekhez viszonyítva ($p < 0,0001$). A BBIBP-CorV csoport median antitest szintje 27,195 [15,604–42,754] BAU/mL volt a harmadik oltás után, míg a BNT162b2 csoporté 24,492 [13,779–42,671] BAU/mL.

Összehasonlítva az antitest titereket (előtt/után) a heterológ (BBIBP-CorV) és homológ (BNT162b2) csoportban, szignifikáns különbség igazolódott. Különösen a

harmadik oltás utáni antitest szintek voltak magasabbak az alapszinthez viszonyítva a heterológ csoportban a homológ csoporthoz viszonyítva ($p < 0,0001$). A heterológ csoport magasabb antitest aránya (harmadik utáni/alap antitest szint) potenciálisan erősebb immunválaszt generált a kevert oltásokból álló trenddel (BBIBP-CorV + BNT162b2, heterológ).

5.2.2. Életkor-függő alcsoport analízis: SARS-CoV-2 total Ig szintek

Érdekes és váratlan eredmény volt, hogy az életkor nem befolyásolta az anti-SARS-CoV-2 total Ig szinteket sem a harmadik oltás előtti sem az utáni állapotokban.

Az alcsoport analízis igazolta, hogy csak a vakcina típusa befolyásolta szignifikánsan az alap anti-SARS-CoV-2 total Ig szintet.

5.2.3. Időfüggő analízis: SARS-CoV-2 total Ig szint booster oltás után

Meghatározó, szignifikáns korreláció igazolódott az anti-SARS-CoV-2 total Ig szintek között a harmadik oltás utáni időintervallumok között a második és harmadik oltásokra vonatkozóan. A Spearman's korrelációs koefficiens értéke 0,22 ($p = 0,015$) igazolta, hogy pozitív összefüggés van ezen változók között. Ez a korreláció igazolta, hogy az oltás hatékonyabb, ha az alapoltás és a harmadik oltások között eltelt idő legalább 6-8 hónap. A BBIBP-CorV csoportban az oltás hatékonyságának csúcspontja megközelítőleg a booster oltás után 8 hónappal fordult elő, később, mint a BNT162b2 csoportban.

5.2.4. Oltásbiztonság és mellékhatások

Kutatásunk során a három oltás mindenki számára biztonságos és megfelelően tolerálható volt. Ráadásul a COVID-19 fertőzés előfordulása az alapimmunizáció során alacsony volt, csupán egyetlen betegnél fordult elő akut fertőzés (1,7%). A fertőzés a BBIBP-CorV csoportban fordult elő, enyhe lefolyással, röviddel a második oltás beadása után. A beteg kórházi ellátásra nem szorult.

6. Megbeszélés

6.1. Tanulmány I.

6.1.1. PPV-23-al kapcsolatos kutatások biológiai terápiával kezelt RA betegeken

A PPV érában több tanulmány jelent meg, melyek hasonló, vagy kisebb immunválaszt eredményeztek biológiai terápiával kezelt RA betegeken összehasonlítva a nem kezeltekkel. 2004-2012 között, először az ETA és az infliximab került látótérbe a tanulmányok során az anti-TNF- α ágensek közül pneumococcus oltások tanulmányozása során. Az átlag antitest válasz PPV-23 után nem gyengült az ETA vagy infliximab kezeltékben. 2007-ben Kaine vizsgálta a PPV-23 oltás hatékonyságát adalimumab-kezelt RA betegeken. Azt a következtetést vonta le, hogy az adalimumab nem érintette negatívan a PPV-23 vakcinációt, és a betegek megfelelően válaszoltak az oltásra.

2014 óta kezdték tanulmányozni a PPV-23-al oltott, biológiai terápia alatt álló RA betegeket. Ezek a tanulmányok certolizumab pegol és golimumab kezelés mellett protektív immunválaszt igazoltak PPV-23 oltás alkalmazásával. Más biológikumok, mint a tocilizumab és az abatacept sem befolyásolta az antitest választ RA betegekn PPV-23 oltás után.

Két tanulmány jelent meg rituximab-kezelt RA betegeken. Ezen tanulmányok azt sugallták, hogy a B-sejt gátló rituximab gyengítette a PPV-23-ra adott immunválaszt. Izumi publikált egy prospektív, multicentrikus, kettősvak, randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatot PPV-23 oltásban részesülő RA betegeken. 900 RA beteg került be a vizsgálatba két csoportra osztva (464 fő PPV-23-oltott és 436 fő nem oltott).Az oltottak között 257 fő, az oltatlanok között 253 fő kapott biológiai terápiát. A vizsgálat igazolta, hogy a PPV-23 oltás nem volt hatékony a DMARD-ok vagy kortikoszteroidok mellett, tekintet nélkül a dózisokra. Általában nem volt szignifikáns különbség a pneumococcus pneumoniák előfordulásában az oltott és oltatlan csoportokat összehasonlítva.

6.1.2. PCV oltás biológiai terápiával kezelt RA betegeken

Kevés adat áll rendelkezésre a 13-valens PCV oltás immunogenitásáról immunszupprimált betegcsoportokban. Újabban csupán egyetlen tanulmány foglalkozott ezzel a témával. Az oltás megfelelő hatékonyságot igazolt krónikus lymphocytas leukaemiában szenvedő betegek körében.

Kapetanovic a 7-valens konjugált pneumococcus vakcinát (PCV-7) – melyet csak gyermekek oltására engedélyeztek – hasonlította össze felnőtt RA betegekénél, akik ETA, rituximab és adalimumab kezelés mellett PPV-23-al voltak beoltva. Az antitest válaszban nem volt különbség a két oltás között.

A PCV-7 oltást vizsgálták továbbá rituximabbal, abatacepttel és tocilizumabbal kezelt RA betegekén. A vizsgálat során a rituximab és az abatacept csökkentette, a tocilizumab pedig nem módosította az antitest választ.

Tekintettel a hiányzó irodalmi adatokra, megvizsgáltuk a felnőttekre engedélyezett PCV-13 oltást RA betegekén ETA kezelés mellett. Eredményeink klinikailag szignifikáns emelkedést igazoltak (> 2-szeres) az antitest szintekben, mint protektív immunválaszt egy, majd két hónappal az oltás után mind az RA, mind a kontroll csoportban. A pneumococcus antitest szintek szignifikánsan emelkedtek 4 héttel az oltás után mindkét csoportban, majd valamelyest csökkentek 8 hét múlva, de ezek a szintek is szignifikánsan magasabbak voltak az alap antitest szintekkel összehasonlítva. Vizsgálatunk volt az első, ami igazolta a protektív pneumococcus antitest választ PCV-13 oltás után ETA kezelt RA betegekén.

2024-től 2 új, kiterjesztett szerotípusú vakcina került bevezetésre Magyarországon. A 15-valens PCV-15 (Vaxneuvance®) 2021. december 13-án került elfogadásra az EU-ban, és 2024. január óta elérhető Magyarországon a 6 hónapos és idősebb korosztály számára. 2024-ben ez a vakcina leváltotta a PCV-13-t a kötelező gyermekkori védőoltási protokollban. A másik oltás, a PCV-20 (Apexxnar®/Prevenar 20), ami 20 szerotípust tartalmaz, 2022. február 14-én került elfogadásra az EU-ban, majd 2024. januárban vált elérhetővé Magyarországon a 6 hónapos és idősebb korosztályban.

A jelenlegi magyarországi szekvenciális oltási ajánlás azon múlik, hogy a felnőtt beteg milyen oltást kapott megelőzően és milyen szerotípusú vakcinával volt beoltva.. Szekvenciális immunizálás továbbra is javasolt néhány módosítással. A jelenlegi két nemzetközi ajánlás (EULAR-2019 és ACR-2022) közül csak a frissített amerikai irányelv foglalkozik az újabb pneumococcus vakcinákkal AIRD betegekben. Az EULAR 2024. októberben megkezdte irányelvének felülvizsgálatát. A csökkent immunitású betegekben ezen oltások hatékonyságának megértéséhez a jövőbeni tanulmányok megadják majd a szükséges válaszokat tekintve, hogy a jelenlegi szakirodalom még hiányos ebben a témában.

6.1.3. Párhuzamosan alkalmazott MTX vagy szteroid és antitest válasz

Számos tanulmány és metaanalízis történt PPV-23 oltás mellett alkalmazott biológiai terápia és MTX együttes használatára vonatkozóan RA betegekben. A legtöbb vizsgálat csökkent antitest választ mutatott PPV-23 oltás után. A PCV-7 oltás a biológiai terápia és MTX kombinációjával kezelt RA betegekben hasonló eredményt igazolt. Az immunológiai válasz csökkent a PCV-7 oltás után MTX alkalmazása mellett. Kapetanovic összehasonlító vizsgálata során értékelték az immunválaszt PCV-13 oltás után RA betegek csoportjain, akik MTX kezelést kaptak illetve nem kaptak. A MTX kezelés mellett csökkent immunválasz volt észlelhető PCV-13 oltás hatására.

Tanulmányunkban meglepetésünkre 1 és 2 hónappal az oltás után a MTX-al kombinált alcsoportban jobb immunválaszt láttunk, mint az ETA monoterápiával kezeltéknél, de a különbség nem volt szignifikáns. Egyváltozós analízis vizsgálatával hasonló antitest válasz volt igazolható az ETA+MTX kombinációban részesülők és a monoterápiában ETA-t kapók között.

A MTX elősegíti a sejt-apoptosist. Az apoptosist dózis-és időfüggő módon befolyásolja az erősen aktivált T-sejteket. Van Aalst összefoglalta a MTX és a biológiai terápia (anti-TNF- α , rituximab) együttes hatását a pneumococcus oltásban (PPV-23, PCV-7 vagy PCV-13) részesülő RA betegekben. Csökkent kezdeti antitest válasz volt megfigyelhető mindhárom vakcina mellett a kontroll csoporthoz viszonyítva, akik immunszuppresszív gyógyszereket szedtek. Általában az anti-TNF- α kezeltékben erőteljesebb immunválasz volt megfigyelhető, mint más kezelések során.

Visvanathan a PPV-23-al oltott, rituximabbal kezelt RA betegeket két csoportra osztotta: orális szteroid kezelt és szteroid naív betegekre. Meglepetésre az eredmények jobbat mutatottak szteroid kezelés mellett. Kapetanovic jobbat immunválaszt igazolt PCV-7 oltott RA betegekben, akik anti-TNF- α és szteroid kezelést kaptak együttesen (átlagos szteroid dózis 8,8-14 mg/hét). Nagel elemezte, van-e kapcsolat az antitest szintek és a későbbi súlyos pneumococcus pneumonia között 248 fő PCV-7 vakcinációban részesülő RA betegnél. Szignifikáns prediktorként a magasabb dózisú szteroid kezelés ($\geq 7,5$ mg/nap) volt kiemelhető súlyos fertőzésekben. Ebben a vizsgálatban sem a biológiai, sem a MTX monoterápia nem volt prediktív faktora a súlyos pneumococcus fertőzéseknek.

Tanulmányuknban statisztikailag nem vizsgáltuk külön alcsoportban a szteroiddal is kezelt betegeket kis esetszámuk miatt. Egyváltozós regressziós analízis során a kombinációban alkalmazott szteroid kezelés nem jelezte az antitest válasz károsodását. MTX kombináció nem befolyásolta az immunválaszt, protektív válasz volt látható 2 hónappal a beadott oltás után.

6.1.4. Életkor és antitest válasz

2 tanulmány vizsgálta a PCV-7 oltás hatását RA betegeken, mely megállapította, hogy az időskor mint független prediktív faktora volt a nem megfelelő immunválasznak. Ahogyan mi is megfigyeltük, szignifikáns negatív korreláció igazolódott az antitest szint növekedés (IgG2/IgG0) és az életkor között 2 hónappal az oltás után az RA csoportban. Ezek az eredmények igazolták, hogy a fiatalabb életkorban történő pneumococcus vakcináció magasabb antitest választ produkál az RA csoportban.

6.1.5. A tanulmány korlátai

MTX monoterápiával kezelt RA betegek vagy immunszuppresszív kezelés nélküli betegek nem kerültek bevonásra a tanulmányba, mert tanszékünkön ezen betegek száma korlátozott volt. A kontroll csoportba OA betegeket vontunk be. Előnyösebb lett volna a kontroll csoportba is RA betegeket bevonni (például gyógyszer-naív, újonnan diagnosztizált betegeket), de ez kivitelezhetetlen volt. A vizsgálatba nem akartunk más biológiai terápiában részesülő betegeket bevonni.

Az alcsoportokba került RA betegek – kombinációs kezelés, illetve monoterápiában részesülők – száma relatíve kevés volt. Nem volt könnyű egy legalább két hónapos prospektív oltási tanulmányt ETA monoterápiával kezelt betegeken elvégezni.

A tanulmányunkban csak a totál antitest szintet vizsgáltuk; nem volt lehetőség pneumococcus poliszacharid szerotípusokkal szemben termelt specifikus IgG szintek vizsgálatára.

A 2-hónapos postvaccinációs periódus nem volt elég a hosszútávú antitest válaszok követésére. A PCV-13 oltás utáni protekció továbbra is ismeretlen, feltehetőleg több évig tart. Ezidáig nem végeztek hosszútávú követést a pneumococcus fertőzések előfordulásának nyomonkövetésére.

6.2. Tanulmány II.

6.2.1. BNT162b2 harmadik oltás hatása heterológ (BBIBP-CorV) és homológ csoportokban (BNT162b2)

Jelentős hiányosságok vannak a heterológ oltásokra vonatkozó tanulmányok tekintetében - különösen a BNT162b2 harmadik oltást megelőző két BBIBP-CorV oltás esetében - nem-kaukázusi populációban, ami rávilágít a különböző demográfiai csoportok közötti oltások hatékonyságának megértésére.

Kanokudom két BBIBP-CorV alapoltás után egy alegység protein vakcinát alkalmazott, ami segíti feltárni a heterológ vakcinázásban rejlő lehetőségeket. Eltérő oltás alkalmazása protein alegység vakcinával lehetőséget ad arra, hogy értékeljük a generált immunválaszt ebben a formátumban.

Hueda-Zavaleta egy perui tanulmányban 7 hónapos időközzel adott BBIBP-CorV és BNT162b2 oltásokat egészségügyi dolgozóknak arra összpontosítva, hogy milyen hatással lesz a heterológ oltási séma a humorális immunitásra. Az eredmények azt mutatták, hogy sokkal erőteljesebb emelkedés volt látható a humorális válaszban azokban a személyekben, akiknél nem fordult elő előzetesen SARS-CoV-2 fertőzés miután megkapták a BNT162b2 booster oltást. Mindez arra utal, hogy eltérő oltások egymás utáni alkalmazása főként jelentős időintervallum mellett erősebb immunválaszt generálhat azoknál, akik nem voltak kitéve megelőzően vírusfertőzésnek.

Vargas-Herrera szignifikáns emelkedést igazolt az IgG szintek geometriai átlagértékeiben BNT162b2 booster oltás után BBIBP-CorV alap vakcinált betegekben.

Moghnieh Libanonban azt figyelte meg, hogy heterológ booster oltással szignifikánsan magasabb geometrikus átlag titert sikerült elérni az anti-spike IgG értékekben összehasonlítva a homológ BNT162b2 booster hatással.

Park egy koeai vizsgálata során egészségügyi dolgozók BNT162b2 booster oltása és megelőző BBIBP-CorV alapoltása után hatékonyabb védelmet észleltek COVID-19 fertőzéssel szemben. Ez az összehasonlító analízis megmutatta, hogy a heterológ megközelítés nagyobb védelmet nyújt a COVID-19 fertőzéssel szemben mint akik nem kapnak booster oltást vagy harmadik oltásként szintén BBIBP-CorV booster oltásban részesülnek. Több tanulmány igazolta a biztonságosságot és tolerálhatóságot heterológ oltási sémában, különösen BNT162b2 adását BBIBP-CorV alapoltás után.

A saját real-world tanulmányunk értékes betekintést nyújtott a harmadik oltásként alkalmazott BNT162b2 booster oltás által generált immunválaszba és hatékonyságába azon

személyeknél, akik korábban vagy 2 BBIBP-CorV oltást (heterológ séma) vagy 2 BNT162b2 oltásban részesültek (homológ séma). Mindkét oltási séma magas anti-SARS-CoV-2 Ig szinteket eredményezett a booster oltás után összehasonlítva az alapszintekkel.

A 2x BBIBP-CorV + BNT162b2 kombináció megfelelő felzárkóztató immunizálást biztosított azoknak az egyéneknek, akik nem fértek hozzá a 2x BNT162b2 primer oltási sorhoz hangsúlyozva a heterológ oltási séma társadalmi értékét.

A heterológ séma (BBIBP-CorV után BNT162b2) szignifikánsan magasabb antitest szint emelkedést mutatott (utáni /előtti total Ig szint arány) a homológ sémával összehasonlítva. Az életkor nem befolyásolta az anti-SARS-CoV-2 Ig szinteket egyik csoportban sem. Nem volt szignifikáns különbség az antitest szintekben a booster oltás előtti vagy utáni szintekben a 60 évesnél idősebb és a fiatalabb korcsoportokban, egyik csoportban sem. A harmadik oltás (booster) hatékonysága a 6-8 hónapos intervallumban volt a leghatékonyabb az alapoltási séma után. Korreláció volt megfigyelhető a booster oltás időzítése és az anti-SARS-CoV-2 Ig szintek között, ami arra utalt, hogy a leghatékonyabb boosterelés ezen az idő intervallumon belül történt.

ACOVID-oltással kapcsolatban vitatott kérdés volt, hogy a harmadik adagot az elsődleges oltási stratégia részének kell-e tekinteni, vagy emlékeztető oltásnak. A járvány során különösen az immunszupprimált betegekben egyértelművé vált, hogy az elsődleges immunizálás startégia három oltást, azaz kiterjesztett oltási sorozatot foglal magában, amelyet a Betegség Megelőzési Központ oltási ajánlása felhívta a figyelmet. Vizsgálatunkban a nem-replikálódó vakcinák több elsődleges immunizálási ajánlásával összehasonlítva – ahol 3 dózis javasolt — a 6 hónapon belül adott harmadik adag egyértelműen javította az immunválaszt. Tanulmányunk kifejezetten nem vizsgálta az immunszupprimált populációt.

A három oltás biztonságos és jól tolerálható volt, ami megerősítette a vizsgálatban alkalmazott vakcinázási rend biztonságosságát.

7. Új eredmények

7.1. Tanulmány I.

Legfontosabb megállapítások:

1. Tanulmányunk igazolta az újonnan jóváhagyott PCV-13 vakcina hatékonyságát 2 hónappal az oltás után etanercepttel kezelt RA betegekben.
2. A MTX-al kombinált kezelés mellett jobb immunválasz volt kiváltható, mint az ETA monoterápiában részesülőknél.
3. Az oltás biztonságos volt, nem befolyásolta a betegség aktivitást, az RA betegek állapota stabil volt az oltás alatt és a követési periódusban.
4. A PCV-13 oltás a fiatalabb korcsoportban jóval erőteljesebb immunválaszt produkált RA betegekben.

Öszegezve a leggyakoribb pneumococcus pneumonia megelőzhető azon RA betegekben, akik ETA és MTX kombinált kezelésben részesülnek. A nemzetközi adatok a pneumococcus oltásra adott immunválaszról biológiai terápia és kombinációban alkalmazott MTX vagy szteroid kezelés mellett ellentmondásos. Az immunszuppresszív kezelésben részesülő AIRD betegek pneumococcus vakcinára adott immunválaszuk megértése további összehasonlító vizsgálatot igényel. A pneumococcus oltással megelőzhető fertőzések hatékony csökkentése javítja az RA betegek életminőségét. Az AIRD betegek immunizációjának speciális szempontjait szükséges egy ország-specifikus ajánlással naprakészen tartani szakértők bevonásával.

7.2. Tanulmány II.

Tanulmányunk kritikus betekintést nyújtott a COVID booster oltások hatékonyságába, speciálisan a BNT162b2 booster vakcinába BBIBP-CorV alapimmunizálást követően.

Legfontosabb megállapítások:

1. Az immunizációs regimenek összehasonlítása: igazoltuk, hogy 2 dózis BNT162b2 magasabb anti-SARS-CoV-2 RBD total Ig szintet general két dózis BBIBP-CorV hatásánál
2. A heterológ booster oltás hatékonysága: Bemutattuk, hogy a harmadik dózis BNT162b2, a két dózisú BBIBP-CorV után adva hatékonyan boosterelte az anti-SARS-CoV-2 RBD humorális immunválaszt, jobban, mint a homológ regimen, ami három BNT162b2 dózisból áll, döntő megállapításként. Mindez alapján megállapítható a heterológ booster immunválaszt fokozó hatása.
3. Életkor-független válasz: Kiemelt eredmény, hogy a humorális immunválaszt nem befolyásolta szignifikánsan az életkor, ugyanakkor korrelációban állt a vakcina beadásának időzítésével, amia z oltási ütemterv fontosságát hangsúlyozza az immunválasz befolyásolásában.
4. Bitonságosság és tolerábilítás: Megerősíteni a booster oltás biztonságosságát és tolerálhatóságát kiemelt fontosságú az egészségügyi döntéshozatalokhoz és a közösség bizalmát megszerezni az oltási stratégiák alkalmazásához.
5. Jövőbeli kutatási irányok: Nagyobb számú résztvevővel végzett további vizsgálatok szükségességének hangsúlyozása kritikus fontosságú a robosztusabb és általánosíthatóbb eredmények érdekében. Kifejezzetn a kaukázusi egyének bevonásával végzett vizsgálatok BBIBP-CorV oltásokkal elismerve a változatosság fontosságát az oltóanyag kutatásban.

Mindezen eredményeink jelentős hatással vannak az oltási politikára, klinikai döntésekre hangsúlyozva a folyamatos kutatás fontosságát az oltási protokollok optimalizálása érdekében.

8. Köszönetnyilvánítás

Szeretném hálás köszönetemet kifejezni **Szekanecz Zoltán** professzor úrnak, témavezetőmnek, tanszékvezetőnek, hogy támogatta ezt a témaválasztást és kiváló motiváló mentor volt. Hálás vagyok továbbá az egyetemen végzett klinikai munkám és a doktori fokozatom megszerzéséhez nyújtott folyamatos, nyitott támogatásáért és bátorításáért.

Külön és kiemelt köszönetemet fejezem ki **Szűcs Gabriella** professzor asszonynak, a klinika igazgatójának, és az összes klinikai dolgozónak klinikai kutatásomhoz nyújtott segítségükért, értékes közreműködésükért.

Köszönettel tartozom **Maródi László** professzor úrnak, aki felhívta a figyelmemet a fertőzés és immunitás különös összefüggéseire.

Köszönetet mondok **Dr. Perge Biankának, Kovács Sárának, Dr. Magócs Gusztáv** háziornosnak és **munkatársainak** az oltásban nyújtott segítségükért; a **Vámospércsi Rendelőintézet** munkatársainak a kontroll csoport kiválasztásában nyújtott segítségükért.

Köszönetemet fejezem ki **Dr. Nagy Béla** egyetemi docensnek és **munkatársainak** a kiváló laboratóriumi vizsgálatokért és elemzésekért, valamint **Hódosi Katalinnak** és **Karányi Zsoltnak** a statisztikai elemzésért.

Hálás vagyok **minden betegnek**, akik részt vettek a vizsgálatokban.

Szeretném megköszönni **Dr. Mohamed Mahdinak** nyelvi javításait.

Végül szeretném megköszönni **családomnak, férjemnek, Gusztávnak** és **gyermekeimnek, Dávidnak, Évának és Ádámnak** türelmüket és szeretetüket.



Nyilvántartási szám: DEENK/491/2024.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Rákóczi Éva

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

MTMT azonosító: 10045656

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Rákóczi, É.**, Magócs, G., Kovács, S., Nagy, B. J., Szűcs, G., Szekanecz, Z.: Evaluation of the Efficacy of BBIBP-CorV Inactivated Vaccine Combined with BNT62b2 mRNA Booster Vaccine.
Diagnostics. 13 (3), 1-12, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics13030556>
IF: 3
2. **Rákóczi, É.**, Perge, B., Végh, E., Csomor, P., Karancsiné Pusztai, A., Szamosi, S., Bodnár, N., Szántó, S., Szűcs, G., Szekanecz, Z.: Evaluation of the immunogenicity of the 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept.
Joint Bone Spine. 83 (6), 675-679, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.10.017>
IF: 3.329

További közlemények

3. Lénárt, Á., Kacska, S., **Rákóczi, É.**, Balogh, E., Dávida, L., Papp, M.: Az azatioprinkezelés indukálta csontvelő-elégtelenség ritka szövődménye, a haemophagocytás lymphohistiocytosis.
Cent. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 9 (1), 166-170, 2023.
4. Szekanecz, Z., Vokó, Z., Surján, O., **Rákóczi, É.**, Szamosi, S., Szűcs, G., Szekanecz, É., Müller, C., Kiss, Z.: Effectiveness and waning of protection with the BNT162b2 vaccine against the SARS-CoV-2 Delta variant in immunocompromised individuals.
Front. Immunol. 14, 1-8, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1247129>
IF: 5.7
5. **Rákóczi, É.**: Fabry-és Gaucher-kór: mlkor gondoljunk ezen ritka tárolási betegségekre?
SpringMed, 2023, 84 p., 2023.





6. **Rákóczi, É.:** Lázás állapotok a klinikai gyakorlatban.
Orvostovábbk. szle Online. 2023, 21-25, 2023.
7. Vályi-Nagy, I., Uher, F., **Rákóczi, É.**, Szekanecz, Z.: Adaptive Immunity to Viruses: what Did We Learn from SARS-CoV-2 Infection?
Int. J. Mol. Sci. 23 (22), 1-13, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms232213951>
IF: 5.6
8. Szekanecz, Z., Balog, A., Constantin, T., Czirják, L., Géher, P., Kovács, L., Kumánovics, G., Nagy, G., **Rákóczi, É.**, Szamosi, S., Szűcs, G., Vályi-Nagy, I.: COVID-19: autoimmunity, multisystemic inflammation and autoimmune rheumatic patients.
Expert Rev. Mol. Med. 24, 1-8, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/erm.2022.10>
IF: 6.2
9. Szekanecz, Z., Bálint, P., Balog, A., Constantin, T., Czirják, L., Géher, P., Kovács, L., Kumánovics, G., Nagy, G., **Rákóczi, É.**, Szamosi, S., Szűcs, G.: A COVID-19 és a reumatológia összefüggései.
Immunol. Szle. 13 (2), 4-16, 2021.
10. Szekanecz, Z., Bogos, K., Constantin, T., Fülesdi, B., Müller, V., **Rákóczi, É.**, Várkonyi, I., Vályi-Nagy, I.: Antivirális és gyulladáscsökkentő kezelési lehetőségek COVID-19-ben.
Orv. hetil. 162 (17), 643-651, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2021.32230>
IF: 0.707
11. **Rákóczi, É.:** Az antibiotikum kezelés alapelvei a háziiorvosi gyakorlatban.
Háziorv. továbbk. szle. 26 (2), 117-120, 2021.
12. Szekanecz, Z., Bálint, P., Balog, A., Constantin, T., Czirják, L., Géher, P., Kovács, L., Kumánovics, G., Nagy, G., **Rákóczi, É.**, Szamosi, S., Szűcs, G.: COVID-19-ajánlások reumatológusoknak.
Magyar Reumatol. 62, 233-241, 2021.
13. Szekanecz, Z., Bálint, P., Balog, A., Czirják, L., Géher, P., Kovács, L., Kumánovics, G., Nagy, G., **Rákóczi, É.**, Szamosi, S., Szűcs, G., Constantin, T.: A COVID-19 immunológiai és reumatológiai vonatkozásai.
Mozgásszervi Továbbk. Szle. 3 (2), 1-13, 2020.
14. Nagy, G. G., Tudlik, Z., Gergely, L., Kónya, J., Orosi, P., **Rákóczi, É.**, Szabó, J., Várvolgyi, C., Vitális, E., Paragh, G.: A székletmikrobiota-transzplantáció technológiájának és minőségirányítási hátterének újragondolása a SARS-CoV-2 víruspandémia kapcsán.
Orv. hetil. 161 (44), 1858-1871, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.32023>
IF: 0.54





15. Szekanecz, Z., Bálint, P., Balog, A., Barta, Z., Cziráj, L., Géher, P., Kovács, L., Kumánovics, G., Nagy, G., **Rákóczi, É.**, Szamosi, S., Szűcs, G., Vályi-Nagy, I., Várkonyi, I., Constantin, T.: COVID-19: a citokinviharon innen és túl...
Immunol. Szle. 12 (4), 4-14, 2020.
16. **Rákóczi, É.**: Fájdalomcsillapítás: a hőskortól napjainkig.
Háziorv. továbtk. szle. 25 (10), 792-796, 2020.
17. **Rákóczi, É.**: Infectological approach in rheumatology.
In: Rheumatology. Ed.: Szekanecz Zoltán, Szűcs Gabriella, Debreceni Egyetemi Kiadó, Debrecen, 42-47, 2020.
18. **Rákóczi, É.**: Infektológiai szemlélet a reumatológiában.
In: Reumatológia. Szerk.: Szekanecz Zoltán, Szűcs Gabriella, Debreceni Egyetemi Kiadó, Debrecen, 42-47, 2020.
19. **Rákóczi, É.**: A Fabry-kór Janus-arca.
Immunol. Szle. Különlenyomat, 1-7, 2019.
20. **Rákóczi, É.**: Akut fájdalomcsillapítás az alapellátásban: fix dózisú kombinációk helye a kezelésben.
Orvostovábtk. szle. Különszám, 18-23, 2019.
21. **Rákóczi, É.**: Infekció és vakcináció.
In: Reumatológia /Szerk. Szekanecz Zoltán, Nagy György, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 177-194, 2019.
22. **Rákóczi, É.**: Biológiai terápia autoimmun gyulladáós kórképekben: amit a családvorsnak tudnia kell.
Háziorv. Továbtk. Szle. 23, 659-663, 2018.
23. Orlos, Z., **Rákóczi, É.**, Misák, O., Lénárt, B., Ócsai, G., Kovács, I., Gorzsás, S., Kardos, L., Lampé, Z., Szilvássy, Z., Várkonyi, I.: Outbreak of anthrax in adults and adolescents: a review of nine cases in a regional teaching hospital in East Hungary.
Clin. Microbiol. Infect. 23 (1), 52-54, 2017.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.11.023>
IF: 5.394
24. **Rákóczi, É.**, Szekanecz, Z.: Pneumococcal vaccination in autoimmune rheumatic diseases.
RMD Open. 3 (2), 1-7, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000484>
25. **Rákóczi, É.**, Várkonyi, I.: Antibiotikum használat - jó kezekben!
Granum. 18 (3), 15-17, 2015.
26. **Rákóczi, É.**: Autoimmun reumatológiai kórképek és vakcináció: nemzetközi evidenciák, magyarországi lehetőségek.
Immunol. Szle. 7 (4), 4-11, 2015.





27. **Rákóczi, É.**: Biológiai terápia reumatológiai kórképekben: fertőzés-kockázat-és megelőzés.
Orvostovábbk. Szle. 22 (10), 57-61, 2015.
28. Gergely, Z., **Rákóczi, É.**, Várkonyi, I.: Pneumonia - és melyik antibiotikum?
Granum. 18 (3), 18-20, 2015.
29. **Rákóczi, É.**: Vakcináció felnőttkorban: milyen feladat hárul a háziorvosra?
Háziorv. továbbk. szle. 20 (8), 518-521, 2015.
30. **Rákóczi, É.**: Védőoltások gyakorlati útmutatója autoimmun betegségben.
Autoimmun Kaleidoszkóp 1 (8), 5-9, 2015.
31. **Rákóczi, É.**, Várkonyi, I.: Antibiotikum használat - jó kezekben!
Granum. 17 (3), 5-7, 2014.
32. Bakos, I., Jancsik, V., **Rákóczi, É.**: Antibiotikum kezelés a hepatológiában.
Granum. 17 (3), 24-26, 2014.
33. Sándor, É., **Rákóczi, É.**: Antibiotikum kezelés hasmenésben? Mikor?
Granum. 17 (3), 8-10, 2014.
34. **Rákóczi, É.**: Clostridium difficile-asszociált colitis és az immunhiányos beteg: az ajánlásokon túl.
Granum. 17 (3), 15-16, 2014.
35. Misák, O., **Rákóczi, É.**: Clostridium difficile fertőzés az alapellátásban: a kritikus pontok.
Granum. 17 (3), 11-13, 2014.
36. Várkonyi, I., **Rákóczi, É.**, Misák, O., Komáromi, E., Kardos, L., Lampé, Z., Szilvássy, Z.: Findings of a hospital surveillance-based outcome evaluation study for Clostridium difficile-associated colitis.
Clin. Microbiol. Infect. 20 (10), 1085-1090, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12652>
IF: 5.768
37. **Rákóczi, É.**: Pneumococcus kontra Prevenar 13: áttörés a felnőttkori pneumoniák megelőzésében.
Granum. 17 (3), 21-23, 2014.
38. Gergely, Z., **Rákóczi, É.**: Pneumonia - és melyik antibiotikum?
Granum. 17 (3), 17-19, 2014.
39. **Rákóczi, É.**, Várkonyi, I.: Antibiotikum használat: jó kezekbe.
Granum. 16, 6-9, 2013.
40. Bakos, I., Jancsik, V., **Rákóczi, É.**: Antibiotikum kezelés a hepatológiában.
Granum. 16 (2), 21-23, 2013.
41. Sándor, É., **Rákóczi, É.**: Antibiotikum kezelés hasmenésben?
Granum. 16 (2), 24-26, 2013.





42. Misák, O., **Rákóczi, É.**: Clostridium difficile fertőzés az alapellátásban: a kritikus pontok.
Granum. 16 (2), 27-29, 2013.
43. **Rákóczi, É.**, Maródi, L.: Fiatalkori ízületi gyulladás.
In: Gyermekgyógyászat. Szerk.: Maródi László, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 490-498, 2013.
44. **Rákóczi, É.**, Várkonyi, I., Szekanecz, Z.: Pneumococcus-fertőzések és megelőzésük: vakcinációs update reumatológiai autoimmun kórképekben.
Magyar Reumatol. 54, 176-181, 2013.
45. Gergely, Z., **Rákóczi, É.**: Pneumonia-és melyik antibiotikum?
Granum. 16 (2), 18-20, 2013.
46. **Rákóczi, É.**, Bakos, I., Sándor, É., Várkonyi, I.: Prevenar 13 konjugált védőoltás: vakcináció betegeink és mindannyiunk védelmében - új gyógyszerekről röviden.
Orvostovábbk. Szle. 10 (Különlenyomat), 85-88, 2013.
47. **Rákóczi, É.**: "Clostridium helyzet" Magyarországon, 2012.
IME. 11 (10), 20-23, 2012.
48. Szilasi, M., Mátyus, J., Kuzskáné File, I., Szűcs, G., **Rákóczi, É.**, Pfliegler, G., Szabó, Z., Végh, E., Szekanecz, Z.: Association of ANCA-associated vasculitis-rheumatoid arthritis overlap syndrome in four patients: rituximab may be the right choice?
Autoimmunity. 45 (4), 304-309, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/08916934.2012.677078>
IF: 2.767
49. **Rákóczi, É.**: Gyermekreumatológia.
In: Reumatológia. Szerk.: Szekanecz Zoltán, SpringMed Kiadó, Budapest, 193-213, 2011.
50. Harangi, M., Kovács, T., **Rákóczi, É.**, Rejtő, L., Mikó, L., Tóth, L., Szűcs, G., Galuska, L., Paragh, G.: Malignancy or inflammation?: a case report of a young man with fever of unknown origin.
Pathol. Oncol. Res. 17 (2), 409-413, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12253-010-9315-1>
IF: 1.366
51. **Rákóczi, É.**: Antibiotikum terápia.
In: Farmakoterápia. Szerk.: Bakó Gyula, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 297-336, 2010.
52. Constantin, T., **Rákóczi, É.**, Ponyi, A., Ambrus, C., Kádár, K., Vastagh, I., Dajnoki, A., Lajszné Tóth, B., Bokrétás, G., Müller, V., Katona, M., Csíkós, M., Fiedler, O., Széchei, R., Varga, E., Rudas, G., Kertész, A. B., Molnár, S., Kárpáti, S., Nagy, V., Magyar, P., Mahdi, M., Németh, K., Bereczki, D., Garami, M., Erdős, M., Maródi, L., Fekete, G.: Fabry-betegség diagnosztikai útmutató.
Orv. Hetil. 151 (7), 243-249, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2010.28795>





53. Constantin, T., Székely, A., Ponyi, A., Gulácsy, V., Ambrus, C., Kádár, K., Vastagh, I., Dajnoki, A., Lajszné Tóth, B., Bokrétás, G., Müller, V., Katona, M., Medvecz, M., Fiedler, O., Széchezy, R., Varga, E., Rudas, G., Kertész, A. B., Molnár, S., Kárpáti, S., Nagy, V., Magyar, P., Mahdi, M., **Rákóczi, É.**, Németh, K., Bereczki, D., Garami, M., Erdős, M., Maródi, L., Fekete, G.: Fabry-betegség - terápiás útmutató.
Orv. Hetil. 151 (31), 1243-1251, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2010.28796>
54. **Rákóczi, É.**: Antibiotikum kombinációk alkalmazása.
In: Infekció és infekciókontroll / Ternák Gábor, Almási István, Rákóczi Éva, Szabó Judit, PTE ÁOK Nyomda, Pécs, 279-281, 2009.
55. **Rákóczi, É.**, Lajszné Tóth, B., Görögh, S., Erdős, M., Sümegi, J., Maródi, L.: Association of renal ectopy with Fabry disease in three patients.
J. Urol. 181 (4), 1949-1954, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2008.11.091>
IF: 4.016
56. **Rákóczi, É.**: Modern biológiai "fegyvereink".
Lege Artis Med. 19 (2), 127-131, 2009.
57. **Rákóczi, É.**: Oropharyngealis és nasalis fertőzések.
In: Klinikai alapismeretek fogorvos-és gyógyszerész hallgatóknak. Szerk.: Boda Zoltán, Tornai István, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 361-375, 2009.
58. Ternák, G., Almási, I., **Rákóczi, É.**: Hospital antibiotic management in Hungary - results of the ABS maturity survey of the ABS International group.
Wien. Klin. Wochenschr. 120 (9-10), 299-302, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00508-008-0972-y>
IF: 0.857
59. Erdős, M., Garami, M., **Rákóczi, É.**, Zalatnai, A., Steinbach, D., Baumann, U., Kropshofer, G., Lajszné Tóth, B., Maródi, L.: Neuroendocrine carcinoma associated with X-linked hyperimmunoglobulin M syndrome: report of four cases and review of the literature.
Clin. Immunol. 129 (3), 455-461, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2008.08.005>
IF: 3.606
60. Jiao, H., Lajszné Tóth, B., Erdős, M., Fransson, I., **Rákóczi, É.**, Balogh, I., Magyarics, Z., Dérfalvy, B., Csorba, G. É., Szaflarska, A., Megarbane, A., Akatcharian, C., Dbaibo, G., Rajnavölgyi, É., Hammarström, L., Kere, J., Lefranc, G., Maródi, L.: Novel and recurrent STAT3 mutations in hyper-IgE syndrome patients from different ethnic groups.
Mol. Immunol. 46 (1), 202-206, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2008.07.001>
IF: 3.555





61. Erdős, M., Németh, K., Lajszné Tóth, B., Constantin, T., **Rákóczi, É.**, Ponyi, A., Dajnoki, A., Grubits, J., Pintér, I., Garzuly, F., Hahn, K., Bencsik, K., Vécsei, L., Fekete, G., Maródi, L.: Novel sequence variants of the alfa-galactosidase A gene in patients with Fabry disease. *Mol. Genet. Metab.* 95 (4), 224-228, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2008.09.002>
IF: 2.629
62. **Rákóczi, É.**, Görögh, S., Grubits, J., Erdős, M., Garzuly, F., Hahn, K., Bencsik, K., Vécsei, L., Trinn, C., Kristóf, É., Mogyorósy, G., Lajszné Tóth, B., Maródi, L.: A Fabry-kór molekuláris patológiája és klinikai megjelenési formái. *Orv. Hetil.* 148 (23), 1087-1094, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2007.28086>
63. **Rákóczi, É.**: Gyógyszerinterakciók antibiotikumok alkalmazása során. *Stud. Pract.* 1 (6), 14-16, 2007.
64. Erdős, M., Alapi, K., Balogh, I., Oroszlán, G., **Rákóczi, É.**, Sümegi, J., Maródi, L.: Severe Shwachman-Diamond syndrome phenotype caused by compound heterozygous missense mutations in the SBDS gene. *Exp. Hematol.* 34 (11), 1517-1521, 2006.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exphem.2006.06.009>
IF: 3.408
65. **Rákóczi, É.**, Pfliegler, G., Maródi, L.: A diagnosztika útvesztői Fabry-kórban. *Háziorv. Továbbk. Szle.* 10 (2), 147-149, 2005.
66. **Rákóczi, É.**, Maródi, L.: Az Epstein-Barr-vírus okozta fertőzések immunpatológiája. *Gyermekgyógyászat.* 56 (2), 141-145, 2005.
67. Erdős, M., Uzvölgyi, É., Nemes, Z., Török, O., **Rákóczi, É.**, Went, S. N., Sümegi, J., Maródi, L.: Characterization of a new disease-causing mutation of SH2D1A in a family with X-linked lymphoproliferative disease. *Hum. Mutat.* 25 (5), 506, 2005.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/humu.9339>
IF: 7.923
68. **Rákóczi, É.**, Borbély, Á., Fekete, A., Szabó, J.: Nosocomialis pneumonia Magyarországon: klinikai és mikrobiológiai aspektus. *Anaesthesiol. Intenziv Ther.* 35 (4), 16-33, 2005.
69. **Rákóczi, É.**, Erdős, M., Bartyik, K., Kemény, É., Nemes, Z., Maródi, L.: X-kromoszómához kötött lymphoproliferatív betegség. *Gyermekgyógyászat.* 55 (2), 27-30, 2004.





70. **Rákóczi, É.**, Magócs, G., Princzinger, Á., Dicső, F.: Az epilepszia immunológiai vonatkozásai.
Gyermekgyógy. 54 (2), 143-147, 2003.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 66,365

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
6,329**

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, 2024.09.24.

