

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**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

A COVID-19 pandémia hatásai idiopathiás inflammatorikus myopathiákban

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

Írta: Dr. Béldi Tibor Gábor okleveles orvos

Készült a Debreceni Egyetem Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori
Iskolája keretében

Témavezető: Dr. Griger Zoltán, PhD

Az értekezés bírálói:

Dr. Kardos Zsófia, PhD
Dr. Boczán Judit, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Szegedi Andrea, akadémikus
tagok: Dr. Kardos Zsófia, PhD
Dr. Boczán Judit, PhD
Prof. Dr. Szekanecz Zoltán, az MTA doktora
Dr. Kriván Gergely, PhD

Az értekezés védésének időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A” épület tanterme,
2025.június 16., 13:00

Bevezetés

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.

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).

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- γ , 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. Az IIM diagnózisának felállítása a 2017-ben megjelent EULAR/ACR klasszifikációs kritériumrendszer szerint történik.

Európában, Észak-Amerikában és Ázsiában a betegség incidenciája 11 és 660/1.000.000 beteg közé tehető. Nőkben gyakoribb a betegség, mint férfiakban. 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.

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 nekrozis látható. Az endomysiumot infiltráló klonális T-sejt expanziók láthatóak. CD4+ T sejtek a hystidil tRNS szintetáz elleni reaktivitással a vérben és tüdőben is kimutathatóak.

2. COVID-19 pandémia hatása a myositises betegpopulációra

A COVID-19 több szervrendszert érintő kór, a manifesztációi széles skálán mozognak. Az infekció a tüdön 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. 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. Az extrapulmonális manifesztációkat az ACE2 receptor-mediált úton keresztül történő kisérendotheliumba való belépéshez kötik, így lép be az izmokba is, azok direkt inváziójával. A rhabdomyolysis egy ritka komplikációja lehet az infekciónak. 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. Mindeközben az immunhiányos állapot és az immunszuppresszív kezelések gyakori alkalmazása megakadályozhatta az úgynevezett „citokinvihart” és a COVID pneumonitis súlyos szövödményeit. 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. 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. 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.

A környezeti faktorok tehát fontos triggerei az autoimmun betegségeknek. Több fajta vírus triggerelő hatását is leírták már myositisekben.

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:

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

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. A klinikai kép és a tünetek változóak az izolált enzim (CK) emelkedéstől a gyorsan progrediáló myositis-ig. Más esetben az IIM diagnózisa az mRNS-oltásra adott negatív válaszreakcióval járt együtt. Továbbá a növekvő életkor a pozitív antitest-válasz kisebb valószínűségével függött össze.

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. 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 esetriport 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. 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; következésképpen hangsúlyozták a vakcináció fontosságát a pandémia idején. Ezenfelül más tanulmányokban az IIM relapszusát írták le az oltás felvételét követően. A vakcináció és a myositis aktivitása közötti kapcsolatáról tehát nem voltak egyértelmű, megbízható adatok az irodalomban.

Az mRNS vakcinák korlátozott immunogenitását mutatták ki immunhiányos betegeknél. A legtöbb autoimmun-reumatológiai betegnél megfelelő válasz alakult ki az mRNS vakcina első dózisának felvételét követően, a betegek egy jelentős hányadában azonban nem alakult ki elfogadható humorális válasz még dupla adag után sem. Egy tanulmányban az autoimmun-reumatológiai betegek 74%-a mutatott szerokonverziót egyetlen, 94%-a pedig két dózisú oltás után. Ennek háttérében 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. A folyamatban lévő DMARD kezelések, különösen a biológiai DMARD-ok azonban nem befolyásolták az enyhe tünetekkel járó SARS-COV-2 infekció kimenetelét.

Célkitűzések

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

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 az antitestre adott válaszra

- f) A vakcinációt követően kialakult SARS-CoV-2 fertőzés gyakoriságának felmérése (áttörései infékción)

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

Betegek és módszerek

1. SARS-CoV2 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. 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.

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 ≥ 1.0 U/ml értéktől tekintettük pozitívnak. A méréseket a Laboratóriumi Medicina Intézetben végezték.

2. COVID-19 elleni védőoltások és IIM

Az átooltottság mértékét, az oltások típusát, az oltási reakciókat szintén a munkacsoportunk által összeállított kérdőívek segítségével mértük fel.

Az oltás beadását követően kialakult immunválaszt laborvizsgálat segítségével mértük meg, hasonlóan a fent említett módon. 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.

3. COVID-19 védőoltást követően kialakult IIM relapszusok

Magyarországon a betegek oltása 2021. elején kezdődött. A második kutatómunkánkat 2021.03.01-én kezdtük és 2022.07.01-ig folytattuk. Ezen időszak alatt a Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Intézet, Immunológiai Tanszékén idiopathiás inflammatoricus 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. 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.

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.

- 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
- e) labor értékek közül az izomenzimek:
 - CK (creatine kinase)
 - LDH (lactate dehydrogenase)
- 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)

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

Az IIM relapszusa akkor került kimondásra, ha:

- a) Physician global activity ≥ 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 ≥ 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

3.1 A relapszus kimenetelének meghatározása:

A relapszus kimenetelét a total improvement score (TIS) segítségével határoztuk meg. A TIS score kiszámításához ismét az IMACS core set measures eredmények szükségesek. A score kiszámítása során az egyes CSM-ek százalékos változásának abszolút értékét számoljuk ki és mindegyik CSM súlyozottan számít bele az összpontszámban. A TIS 0-100 közötti érték lesz végül. 20 pont alatti érték esetén nincs javulás. 20-39 pont között minor terápiais válaszról, 40-59 pont között közepes mértékű terápiais válaszról, ≥ 60 érték esetén pedig maior terápiais

válaszról beszélünk. A TIS érték kiszámításában segítségünkre volt egy online web kalkulátor is. https://www.niehs.nih.gov/research/resources/imacs/response_criteria/adult.html

3.2 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 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 tükörképet 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, ≥ 60 pontszám esetén maior relapszust véleményeztünk.

3.3 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 immunfluorescenciával voltak ellenőrizve 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 voltak mérve (HYCOR Biomedical Inc., CA, USA). Myositis specifikus antitestek a gyártó instrukciói alapján végzett line blot segítségével voltak mérve (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 voltak mérve a gyártó ajánlásai alapján (ORGENTEC Diagnostica GmbH, Mainz, Germany).

3.4. A SARS-CoV-2 infekció megállapítása

Dokumentáció alapján COVID pozitív betegnek azt tekintettük, akinél

- pozitív volt a COVID PCR teszt
- pozitív volt az Antigén gyorseszteszt
- szerológiai lelet alapján, amennyiben az anti-SARS-CoV2 S antitest és anti-SARS-CoV2 N antitest titerek egyaránt pozitívak voltak

3.5 Statisztikai vizsgálatok

A statisztikai vizsgálatok SPSS szoftver segítségével történtek (29-es verzió, IBM Corp., Armonk, NY, USA). A normalitás eloszlásának vizsgálatához a folytonos változóknál ShapiroWilk 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, hypertonia, ISZB, asthma bronchiale), glükokortikoid terápia, methotrexate kezelés, leflunomide, cyclospiron A, azathioprin, mycophenolate mophetil cyclophosphamid, rituximab és IVIG terápiai, a felvett vakcinák száma. Kiszámoltuk az esélyhányadost is a talált tényezők esetében. A vizsgálatok során szignifikáns eredménynek a 0,05 alatti p-értéket tekintettük.

Eredmények

1. 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. 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.

A myositis specifikus autoantitestek tekintetében a SARS-COV-2 pozitív betegek között 7 beteg szérumában volt anti-Jo1, 1-1 esetben volt anti-TIF1gamma, anti-Mi2 és anti-Ku pozitivitás. 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.

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. 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 elveszítettük a SARS-CoV-2 és cytomegalovírus koinfekciónak köszönhetően a kombinált immunszuppresszív és IVIG terápia ellenére.

1.2. A SARS-CoV-2 fertőzés miatt hospitalizációt igénylő betegek jellemzői

A hospitalizációt és a kórházi kezelést nem igénylő betegeinket összehasonlítva 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 COVID infekció két csoportjában. A betegeink 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 ($p=0,0.15$) és a hosszabb betegségfennállási idő ($p<0,001$) a hospitalizáció független rizikófaktorai.

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.

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. 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.

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. Ezzel ellentétben a ChAdOx1-S (AstraZeneca) vakcina beadását követően 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 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 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.

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- γ 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 nagy dózisú 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.

3. A COVID-19 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 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. 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.

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.

3.1 A post-vakcinációs relapszusok jellemzői

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 rosszabbodás 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.

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 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.

4. A védőoltás felvételét követően kialakult áttöréses infekciók

A védőoltást követően 18 (12.3%) beteg esetében alakult ki SARS-COV-2 fertőzés. Közülük 17 esetben enyhe volt az infekció lefolyása, nem volt szükség hospitalizációra. A vakcináció és az infekció 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 infekció miatt.

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. Ha kivettük a képletből a SARS-COV-

2 infekció hatását is, a logisztikus regresszió azt mutatta, hogy a védőoltás beadásának idején fennálló aktív alapbetegség és a dermatomyositis altípus függték össze szignifikánsan a relapszusokkal. 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.

Megbeszélés

1. A SARS-COV-2 fertőzés jellegzetességei myositisben

Idiopathiás inflammatoricus 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. Myositis betegek esetében a vírusfertőzés gyakori és a mortalitás egyik vezető oka. A fertőzések kialakulásában szerepet játszik az idősebb életkor, az intersticiális tüdőbetegség megléte, a kortikoszteroid kezelés, az autoantitest profil. Ezenfelül a nemzetközi tanulmányok is azt támasztották alá, hogy az autoimmun betegségben szenvedőknél kedvezőtlenebb lehet a SARS-COV-2 infekció kimenetele. 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 szövődményeket. Ezen esetekben akár a korai hospitalizáció is fontolóra vehető, hiszen így gyorsabb és agresszívebb kezelés indítható. Pandaemia 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.

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 fevétele major mellékhatások kialakulásával nem járt, ugyanakkor egy-egy beteg esetében az alapbetegség relapszusa alakult ki.

Eredményeink irodalmi adatokkal párhuzamban arra utalnak, hogy a magasabb titerű humoralis immunválasz kialakulásának érdekében az mRNS típusú vakcinák javasolhatóak a remisszióban lévő IIM betegpopuláció számára. A mi eredményeink 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. 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-CoV2 vakcinák általánosságban biztonságosak, jól tolerálhatóak és javasoltak ebben a betegcsoportban.

3. COVID-19 védőoltást követően kialakult relapszusok jellemzői

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

Az irodalmi adatok alapján úgy tűnik, hogy a COVID-19 vakcinák biztonságosak a reumatológiai-autoimmun betegpopuláció számára. Ebben a témakörben jelentek meg nemzetközi tanulmányok is.

Ismert azonban a vakcinák autoimmunitást és az autoimmun betegség fellángolását kiváltó hatása. Több esetriport is született védőoltást követően kialakult de novo IIM-ről.

Egy olaszországi multicentrikus vizsgálatban a vakcinációt követő myositis betegség fellángolások aránya 6,1% volt. Ők a védőoltás felvételét követő egy hónapon belül vizsgálták a relapszusok gyakoriságát. Vizsgálatukban a belszervi érintettség volt, ami leginkább befolyásolta a betegség fellángolást. A harmadik vakcina felvételét követően nem alakult ki relapszus. 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, a terápiás válasz ellenőrzésére pedig a TIS-t. 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 kiszámításában. 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 fellángol 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 fellángolásának kialakításában. 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. Éppen ezért eredményeink beilleszthetőek és megerősítik az EULAR ajánlásait, miszerint az autoimmun beteg oltása akkor javasolt, ha az alapbetegség remisszióban van.

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. A megoszló százalékos arány abból adódik, hogy négy féleképpen 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 dózisának 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 PROMISPF10a score >7.9 ponttal romlott (16,6%). 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.

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 alapul, 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 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 áttörései inféktiók aránya alacsony volt és az inféktiók lefolyása enyhébb volt, mint az oltatlan populációban. A betegpopulációnkban az összes halálos kimenetellel járó SARS-COV-2 fertőzések oltatlan betegeknel vagy olyan betegek esetében történt, akinél nem alakult ki post vakcinációs 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 betegnel a klinikusoknak támogatniuk kell a vakcinációt, azonban aktív alapbetegség esetén gondosan meg kell fontolni és a beteget gyakori kontrollja szükséges. A COVID-19

elleni védőoltások utáni relapszusok részletesebb jellemzőinek felméréséhez nagyobb, multicentrikus kohorszok további értékelésére van szükség.

Összegzés

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

A SARS-COV-2 infekcióval történő megfertőződésben sem a myositis altípus, sem demográfiai tényezők, sem megelőző ILD, 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 vakcinációt követően 72.3%-ban alakult ki csak 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 %, míg 6 hónappal később 88,2 %-a mutatott legalább minor javulást. Logisztikus regresszióval igazoltuk, hogy a védőoltás beadásának idején meglévő alaptergység aktivitása szignifikánsan összefüggött a relapszusok kialakulásával. Összességében eredményeink alapján az anti-SARS-CoV2 vakcinák biztonságosak, jól tolerálhatóak és hatékonyak és javasoltak a myositises betegek súlyos COVID fertőzésének megelőzésére. Az aktív alaptergység esetén óvatosan javasolható a védőoltás felvétele, hiszen a myositis relapszusát eredményezheti.

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.

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 Dorottyanak**, **Dr. Bodoki Leventének**.

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



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 tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2025.01.28.

