

Szegedi Tudományegyetem

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A KORONAVÍRUS 2019 PANDÉMIA HATÁSA A GASZTROENTEROLÓGIA
KÜLÖNBÖZŐ TERÜLETEIRE



Ph.D. Tézis

Dr. Resál Tamás

Témavezetők: Prof. Dr. habil. Molnár Tamás Ph.D. D.Sc.,

Dr. habil. Farkas Klaudia Ph.D.

Szeged,

2023

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK:

- I. **Resál, T.**, Matuz, M., Keresztes, C., Bacsur, P., Szántó, K., Sánta, A., Rutka, M., Kolarovszki-Erdei, D., Bor, R., Fábíán, A., Szepes, Z., Miheller, P., Sarlós, P., Zacháry, A., Farkas, K., & Molnár, T. (2023). Conception and reality: Outcome of SARS-CoV-2 infection and vaccination among Hungarian IBD patients on biologic treatments. *Vaccine: X*, 13, 100253. *DI, IF: 3.8*
- II. **Resál T**, Bacsur P, Horváth M, Szántó K, Rutka M, Bálint A, Fábíán A, Bor R, Szepes Z, Fekete J, Farkas K, Miheller P, Molnár T. Nationwide experiences with trough levels, durability, and disease activity among inflammatory bowel disease patients following COVID-19 vaccination. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023 Jul 14;16:17562848231183529. *Q1, IF: 4.2*
- III. **Resál, T.**, Bor, R., Szántó, K., Fábíán, A., Rutka, M., Sacco, M., Ribaldone, D. G., Molander, P., Nancey, S., Kopylov, U., Vavricka, S., Drobne, D., Lukas, M., Farkas, K., Szepes, Z., & Molnár, T. (2021). Effect of COVID-19 pandemic on the workflow of endoscopy units: an international survey. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 14, 17562848211006678. *Q1, IF: 4.8*

AZ ÉRTEKEZÉSHEZ KÖZVETLENÜL NEM KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK:

- I. Jójárt, Boldizsár ; **Resál, Tamás** ; Kata, Diána ; Molnár, Tünde ; Bacsur, Péter ; Szabó, Viktória ; Varga, Árpád ; Szántó, Kata Judit ; Pallagi, Petra ; Földesi, Imre et al. Plasminogen activator inhibitor 1 is a novel faecal biomarker for monitoring disease activity and therapeutic response in inflammatory bowel diseases *JOURNAL OF CROHNS & COLITIS* Paper: jjad160 (2023) *DI, IF: 8*
- II. Bor, Renáta; Vasas, Béla*; Fábíán, Anna ; Szűcs, Mónika ; Bősze, Zsófia ; Bálint, Anita ; Rutka, Mariann ; Farkas, Klaudia ; Tóth, Tibor ; **Resál, Tamás** et al. Risk Factors and Interpretation of Inconclusive Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration Cytology in the Diagnosis of Solid Pancreatic Lesions *DIAGNOSTICS* 13 : 17 Paper: 2841 , 16 p. (2023) *Q2, IF: 3.6*
- III. Fábíán, Anna; Bor, Renáta ; Bősze, Zsófia ; Tóth, Tibor ; Bacsur, Péter ; Bálint, Anita ; Farkas, Klaudia ; **Resál, Tamás** ; Rutka, Mariann ; Molnár, Tamás et al. Az alsó tápcsatornai endoszkópos ultrahangvizsgálat [Endoscopic ultrasound in the

- lower gastrointestinal tract] ORVOSI HETILAP 164 : 30 pp. 1176-1186. , 11 p.
(2023) *Q4, IF: 0.6*
- IV. **Resál, Tamás**; Bacsur, Péter*; Keresztes, Csilla ; Bálint, Anita ; Bor, Renáta ; Fábrián, Anna ; Farkas, Bernadett ; Katsanos, Kostas ; Michalopoulos, George ; Ribaldone, Davide Giuseppe et al. Real-Life Efficacy of Tofacitinib in Various Situations in Ulcerative Colitis: A Retrospective Worldwide Multicenter Collaborative Study INFLAMMATORY BOWEL DISEASES In press Paper: izad135 , 12 p. (2023) *D1, IF: 4.9*
- V. Bacsur, Péter ; Iliás, Ákos ; **Resál, Tamás** ; Kata, Diána ; Molnár, Tamás** ; Farkas, Klaudia Letter: Experience of switching vedolizumab treatment from intravenous to subcutaneous formulation in Hungary ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS 58 : 2 pp. 262-263. , 2 p. (2023)
- VI. Péter, Bacsur ; Mariann, Rutka* ; András, Asbóth ; **Tamás, Resál** ; Kata, Szántó ; Boldizsár, Jójárt ; Anita, Bálint ; Eszter, Ari ; Walliyulahi, Ajibola ; Bálint, Kintses et al. Effects of bowel cleansing on the composition of the gut microbiota in inflammatory bowel disease patients and healthy controls THERAPEUTIC ADVANCES IN GASTROENTEROLOGY 16 Paper: 17562848231174298 , 13 p. (2023) *Q1, IF: 4.2*
- VII. Sarlós, Patrícia; Bikar, Alexander ; Farkas, Nelli ; **Resál, Tamás** ; Szepes, Zoltán ; Farkas, Klaudia ; Nagy, Ferenc ; Vincze, Áron ; Miheller, Pal ; Molnár, Tamás Self-reported efficacy and safety of infliximab and adalimumab biosimilars after non-medical switch in patients with inflammatory bowel disease: results of a multicenter survey EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY 23 : 8 pp. 827-832. , 6 p. (2023) *Q1, IF: 4.6*
- VIII. **Resál, Tamás** ; Mangó, Katalin ; Bacsur, Péter ; Szántó, Kata ; Pigniczki, Daniella ; Keresztes, Csilla ; Rutka, Mariann ; Bálint, Anita ; Milassin, Ágnes ; Bor, Renáta et al. Possible genetical predictors of efficacy and safety of budesonide-MMX in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis, and safety comparison with methylprednisolone EXPERT OPINION ON DRUG SAFETY 22 : 6 pp. 517-524. , 8 p. (2023) *Q2, IF: 3.1*
- IX. Anett, Dávid ; Kata, Judit Szántó ; Anna, Fábrián ; **Tamás, Resál** ; Klaudia, Farkas ; Emese, Hallgató ; Pál, Miheller ; Patrícia, Sarlós ; Tamás, Molnár** ; Beatrix, Rafael Psychological characteristics of patients with inflammatory bowel disease

during the first wave of COVID-19: IBD and psychological characteristics
PRZEGLAD GASTROENTEROLOGICZNY (2023) *Q1, IF: 1.3*

- X. Ellul, P ; Schembri, J ; Baldacchino, Vella A ; Molnar, T ; **Resal, T** ; Allocca, M A ; Furfaro, F ; Dal Buono, A ; Theodoropoulou, A ; Fragaki, M et al. Post-inflammatory polyp burden as a prognostic marker of disease-outcome in patients with inflammatory bowel disease JOURNAL OF CROHNS & COLITIS 17 : 4 pp. 489-496. , 8 p. (2023) *D1, IF: 8*
- XI. Bacsur, Péter ; Matuz, Mária ; **Resál, Tamás** ; Miheller, Pál ; Szamosi, Tamás ; Schäfer, Eszter ; Sarlós, Patrícia et al. Ustekinumab is associated with superior treatment persistence but not with higher remission rates versus vedolizumab in patients with refractory Crohn's disease: results from a multicentre cohort study THERAPEUTIC ADVANCES IN GASTROENTEROLOGY 15 : January-December Paper: 17562848221144349 , 18 p. (2022) *Q1, IF: 4.2*
- XII. Fábíán, Anna; Bor, Renáta ; Tóth, Tibor ; Bacsur, Péter ; Bálint, Anita ; Farkas, Klaudia ; Milassin, Ágnes ; Molnár, Tamás ; **Resál, Tamás** et al. Tápcsatornai endoszkópos eljárásokkal összefüggő infekciós kockázat a SARS-CoV-2-járvány idején [Infection risk related to gastrointestinal endoscopic procedures during the SARS-CoV-2 pandemic]: Országos szintű, keresztmetszeti kérdőíves vizsgálat [Results from a nation-wide, cross-sectional questionnaire] ORVOSI HETILAP 163 : 46 pp. 1814-1822. , 9 p. (2022) *Q4, IF: 0.6*
- XIII. Bacsur, Péter ; **Resál, Tamás** ; Farkas, Klaudia ; Ábrahám, Szabolcs ; Molnár, Tamás Appendiceal Mucinous Neoplasm Appearance on NBI Colonoscopy JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES 31 : 3 pp. 270-270. , 1 p. (2022) *Q2, IF: 2.1*
- XIV. Lontai, Livia ; Gonczi, Lorant* ; Balogh, Fruzsina ; Komlodi, Nora ; **Resal, Tamas** ; Farkas, Klaudia ; Molnar, Tamas ; Miheller, Pal ; et al. Non-medical switch from the originator to biosimilar and between biosimilars of adalimumab in inflammatory bowel disease – a prospective, multicentre study DIGESTIVE AND LIVER DISEASE 54 : 12 pp. 1639-1645. , 7 p. (2022) *Q2, IF: 4.5*
- XV. Inczefi, Orsolya ; Bacsur, Péter* ; **Resál, Tamás** ; Keresztes, Csilla ; Molnár, Tamás The Influence of Nutrition on Intestinal Permeability and the Microbiome in Health and Disease FRONTIERS IN NUTRITION 9 Paper: 718710 , 15 p. (2022) *Q2, IF:*

- XVI. Goessens, Laurent ; Colombel, Jean-Frédéric ; Outtier, An ; Ferrante, Marc ; Sabino, Joao ; Judge, Ciaran ; Saeidi, Reza ; Rabbitt, Louise ; Armuzzi, Alessandro ; Domenech, Eugeni et al. Safety and efficacy of combining biologics or small molecules for inflammatory bowel disease or immune-mediated inflammatory diseases: A European retrospective observational study UNITED EUROPEAN GASTROENTEROLOGY JOURNAL 9 : 10 pp. 1136-1147. , 12 p. (2021)
- XVII. Farkas, Klaudia ; Pigniczki, Daniella* ; Rutka, Mariann ; Szántó, Kata Judit ; **Resál, Tamás** ; Bor, Renáta ; Fábíán, Anna ; Szepes, Zoltán ; Lázár, György ; Molnár, Tamás The complex relationship between viruses and inflammatory bowel disease - review and practical advices for the daily clinical decision-making during the SARS-CoV-2 pandemic THERAPEUTIC ADVANCES IN GASTROENTEROLOGY 14 Paper: 1756284820988198 , 13 p. (2021) *Q1, IF: 4.802*
- XVIII. **Resál, Tamás** ; Szántó, Kata ; Rutka, Mariann ; Farkas, Klaudia** ; Molnár, Tamás Still the Joker in the Pack: When to Take Out Cyclosporine in the Game? INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 27 : 8 p. 95 (2021)
- XIX. **Resál, Tamás** ; Farkas, Klaudia ; Molnár, Tamás Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease: What Do We Know? FRONTIERS IN MEDICINE 8 p. 686778 , 6 p. (2021) *Q1, IF: 5.058*
- XX. **Resál, T** ; Lupas, D ; Szűcs, M; Szántó, KJ; Rutka, M; Farkas, K ; Varga, M ; Molnár, T A vashiányos anémia gyakorisága gyulladásoos bélbetegségben [Frequency of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease] CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY / GASZTROENTEROLÓGIAI ÉS HEPATOLÓGIAI SZEMLE 7: 1 pp. 2-6.,5 p. (2021)
- XXI. **Resál, T** ; Pigniczki, D ; Szántó, K ; Rutka, M ; Farkas, K ; Molnár, T Letter: Ciclosporin and vedolizumab for steroid-refractory ulcerative colitis ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS 52 : 3 pp. 578-579. , 2 p. (2020) *Q1, IF: 8.171*
- XXII. **Resál, Tamás**; Molnár, Tamás A pszichoszomatikus betegségek gasztroenterológiai vonatkozásai HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 25 : 9 pp. 719-724. , 6 p. (2020)
- XXIII. **Resál, T** ; Rutka, M ; Szántó, K ; Farkas, K ; Molnár, T A gyulladásoos bélbetegségek kezelése a SARS-CoV-2-járvány idején - gyakorlati javaslatok [The treatment of

inflammatory bowel disease during the SARS-CoV-2 epidemic - practical advices]:
(A COVID–19-pandémia orvosszakmai kérdései) ORVOSI HETILAP 161 : 25 pp.
1022-1027. , 6 p. (2020) *Q4, IF: 0.54*

TUDOMÁNYMETRIAI ADATOK:

Közlemények száma: 26

Kumulatív impakt faktor: 86.073

RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK

5-ASA – 5-aminoszalicilát

ACE-2 – angiotenzin-konvertáló enzim 2

ADA - adalimumab

AZA – azathioprin

B – Standardizált Béta Együtthatók

BMI – testtömegindex

BT – biológiai terápia

CD – Crohn betegség

CDAI – Crohn betegség aktivitási index

CI – konfidencia intervallum

COMB – kombinációs terápia

COVID-19 – koronavírus 2019

ECCO – Európai Crohn és Colitis Társaság

ERCP – endoszkópos retrográd cholangiopancreatográfia

ESGE – Európai Emésztőszervi Endoszkópos Társaság

ESGENA – Európai Gasztroenterológiai Társaság Endoszkópos Asszisztensi Társasága

ETT TUKEB – Egészségügyi Tudományos Tanács - Tudományos és Kutatásetikai Bizottság

GI – emésztőszervi

IBD – gyulladássos bélbetegség

ICU – intenzív terápiás ellátás

IFX – infliximab

MGT – Magyar Gasztroenterológiai Társaság

mRNS – messenger RNS

NONE – nincs kezelés

pMayo – részleges Mayo pontszám

PGA - az orvos globális értékelése

PPE - egyéni védőfelszerelés

RNS - ribonukleinsav

S - tüske

SARS-CoV-2 - súlyos akut légzőszervi szindróma coronavirus 2

SD - standard deviáció

STROBE – Az obszervációs tanulmányok jelentésének megerősítése az epidemiológiában

TNF α - tumor nekrozis faktor alfa

TOFA - tofacitinib

UAE - Egyesült Arab Emírségek

BEVEZETÉS

A gyulladássos bélbetegségek (IBD: colitis ulcerosa [UC], Crohn-betegség [CD], „unclassified” [IBD-U]) az emésztőrendszer immun-mediált krónikus, relabáló gyulladássos megbetegedései, amelyek Európában 2,5-3 millió embert érintenek. Az IBD-ben szenvedő betegek immunkompromittáltak tekinthetők, a fertőzésekre hajlamosabbak, ráadásul a jelenleg rendelkezésre álló kezelések elsődleges célja az immunválasz modulálása is, amely a fertőző betegségekre való nagyobb fogékonyságot eredményezi. Az Európai Crohn és Colitis Társaság (ECCO) által közzétett ajánlás alapján az immunszuppresszív szerek közé tartoznak a szisztémás kortikoszteroidok, a tiopurinok, a metotrexát, a kalcineurin-gátlók és a biológiai terápiák (beleértve a bélszelektív $\alpha 4\beta 7$ integrin gátló vedolizumabot [VDZ]) különböző mértékben, és ezek együttes alkalmazása még inkább növeli az opportunist fertőzések esélyét. Emellett az aktív betegség, az alultápláltság, a társbetegségek, az idősebb életkor és a magasabb testtömegindex (BMI) volt összefüggésbe hozható az opportunist fertőzésekkel.

A súlyos vírusfertőzések (kórházi kezelést igénylő vagy halálhoz vezető fertőzések) háromszor gyakoribbak az IBD-s betegek körében, mint a háttérpopulációban, továbbá a pneumonia előfordulási gyakorisága is emelkedett IBD-ben. Számos tanulmány megerősítette, hogy a klinikailag aktív betegség az egyik legjelentősebb kockázati tényező a súlyos fertőző betegségek kialakulásában, továbbá a terápiás szerek különböző mértékben, úm. a tiopurinok, a kortikoszteroidok, a tumor nekrosis faktor alfa (TNF α) gátlók és a kombinációs kezelés. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2020. március 11-én nyilvánította a súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2 (SARS-CoV-2) által okozott koronavírus 2019 (COVID-19) betegséget világjárvánnyá, amely túlnyomórészt légúti kórokozó, és főként tüdőgyulladást, súlyos légzési distressz szindrómát és tüdőembóliát okoz. A prevalencia és az incidencia eltérő a kórházi, intenzív osztályra (ICU) való felvétel és a halálozási arányok eltérőek. A WHO által 2023. október 20-ig jelentett, megerősített COVID-19 fertőzés miatt közel 7 millió beteg halt meg 2023. október 20-ig.

A SARS-CoV-2 emberről emberre történő terjedése túlnyomórészt a kilégzéssel a légtérbe kerülő aeroszol cseppek útján történik, és a vírus partikulumok az angiotenzin-konvertáló enzim 2 (ACE-2) receptorok internalizációjával jutnak be a gazdasejtbe, amelyek főként a tüdő epitél sejteiben fejeződnek ki. Ezek a receptorok azonban a vékony- és vastagbél hámsejtjeiben is megtalálhatók, ráadásul a vírus az endoszkópos biopsziákban és székletmintákban is kimutatható volt, ami felveti a feko-orális terjedés lehetőségét is. Következésképpen az endoszkópos vizsgálatokat kockázati tényezőként kellene kezelni a vírus

terjedésének lehetősége miatt, pl. a betegek székletéből, öklendezés vagy köhögés útján a légtérbe kerülve. Az Európai Emésztőszervi Endoszkópos Társaság (ESGE) és Európai Gasztroenterológiai Társaság Endoszkópos Asszisztensi Társasága (ESGENA) által a pandémia alatt közzétett irányelvek a betegeket alacsony és magas kockázatú kategóriákba sorolja, amely alapján meghatározza az endoszkópos beavatkozások indikációit és a személyzet számára előírt megfelelő védőruházatot. Az egészségügyi dolgozóknak alacsony kockázatú betegek esetében sebészi maszkot, kesztyűt, eldobható hajhálót, védőszemüveget és vízhatlan eldobható köpenyt kell viselniük, míg a magas kockázatú betegek vizsgálata során a sebészi maszk helyett a 2/3-os szűrős arcvédő (FFP) és plusz egy kesztyű alkalmazása javasolt. Ezen kívül az ajánlás prioritás szerint sorolja fel az endoszkópos eljárásokat. Hiányoznak azonban adatok a valós környezetben való hatékonyságról és ajánlások betartására vonatkozó compliance-ről az egészségügyi dolgozók részéről.

A COVID-19 pandémia kezdetén a SARS-CoV-2 fertőzés kockázata és súlyossága bizonytalan volt IBD-sek körében. Korábbi adatok alapján azonban az IBD-seket a fertőző betegségekkel szemben fogékonynak tekintették, bár a járvány korai szakaszából származó adatok ellentmondtak ezekkel a hipotézisekkel. Egy nemzetközi kohorsz vizsgálat megállapította, hogy az idősebb életkor és a társbetegségek fennállása kockázati tényezők IBD esetében, továbbá a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazása is rontja a fertőzés lefolyását. Ezzel szemben, a TNF α -antagonisták nem jelentettek kockázati tényezőt a súlyos kimenetel tekintetében, sőt, ezek a szerek még az 5-aminosalicilátokkal (5-ASA) / szulfasalazinokkal összehasonlítva is biztonságosabbnak tűntek. További vizsgálatok megerősítették, hogy az IBD nem növelte a COVID-19 incidenciáját és a súlyos fertőzés kialakulásának kockázatát. CD és UC között a fertőzés rizikója nem különbözött, azonban az UC-s betegeknél nagyobb volt a kockázat a súlyos COVID-19 kialakulásának tekintetében. Egy 2021 márciusában közzétett meta-analízis azonban azt mutatta, hogy az 5-ASA és a kortikoszteroid a kórházi kezelés, az intenzív osztályra való felvétel és a halálozási arány megnövekedett kockázatát eredményezte, míg a biológiai kezeléseket protektív tényezőként azonosították. A SECURE-IBD vizsgálat alapján a tiopurinok kedvezőtlenebb kimenetelhez társultak, azonban a Tripathi és munkatársai által végzett további meta-analízis nem támasztotta alá ezeket az eredményeket. Emellett az IBD aktivitása is kockázati tényező lehet a prevalencia és a lefolyás tekintetében. Továbbá, az IBD aktivitását kockázati tényezőként azonosították a súlyos COVID-19 kialakulásában, különösen fiatalabb betegeknél. Összességében elmondható, hogy az adatok ellentmondásosak voltak a kezelés COVID-19 súlyosságára gyakorolt hatását illetően, emellett nem végeztek külön vizsgálatot a további potenciális prediktív és protektív tényezők felmérésére mind a

fertőzés megszerzésére, mind a kimenetelére vonatkozóan, beleértve a ruházatot (pl.: maszk, kesztyű) és társas interakciókat.

A védőoltásoknak kulcsszerepet tulajdonítottak a COVID-19 pandémia leküzdésében, azonban a klinikai vizsgálatokból kizárták az immunszupprimált betegeket. Korábban feltételezték, hogy az IBD-s betegeknél potenciálisan alacsonyabb lehet a szeroprevalencia és szerokonverzió a COVID-19 védőoltást követően, mivel a TNF α -ellenes kezelésben részesülő betegeknél alacsonyabb antitestszintet tapasztaltak a pneumococcus, influenza és a vírusos hepatitis elleni védőoltásokat követően. Továbbá, az IFX jelentősen csökkentette a szeroprevalenciát, a szerokonverziót és az anti-SARS-CoV-2 antitest szintjének a nagyságát SARS-CoV-2 fertőzést követően, különösen tiopurinokkal kombinálva. A korábbi feltételezésekkel ellentétben azonban az első közzétett meta-analízis magas szerokonverziós arányról számolt be az IBD-ben szenvedő betegek körében. A vakcina második adagját követően ez az arány 96 % volt.

Magyarországon viszonylag korán bevezették a lakossági alapú oltási programot, adenovírus vektor, inaktivált vírus és messenger RNS (mRNS) vakcinákkal, azonban a kezelőorvosok inkább az mRNS típusú vakcinákat javasolták. Újabb meta-analízis megerősítette az mRNS-vakcinák kedvezőbb hatékonysági profilját az adenovírusvektor-vakcinákkal szemben (szerokonverziós arány 96-98 %, illetve 78-90 % volt). Az oltások hatékonyságára vonatkozó adatok azonban limitáltak voltak, mivel ezek a tanulmányok túlnyomórészt az mRNS- és az adenovírusvektor-vakcinákra összpontosítottak. Ezenkívül az anti-TNF α szérumszintek és a szerokonverzió mértéke közötti adatok hiányoztak, és prediktív tényezőket nem vizsgáltak az oltás hatékonyságára. Továbbá, a különböző típusú oltóanyagok betegségaktivitásra gyakorolt lehetséges hatása is kérdéseket vetett fel.

CÉLKITŰZÉSEK

A vizsgálatok céljai a következők voltak:

1. A COVID-19 világjárvány endoszkópos vizsgálatkora gyakorolt hatásának, valamint a rendeletek és ajánlások betegellátásra és egészségügyi dolgozókra gyakorolt hatásának értékelése egy nemzetközi multicentrikus keresztmetszeti vizsgálatban. Továbbá, a pandémia alatti halaszthatatlan endoszkópos eljárások indikációinak felmérése és a válaszok összehasonlítása az ESGE irányelveivel.
2. A SARS-CoV-2 fertőzések gyakoriságának és súlyosságának felmérése biológiai terápiában részesülő IBD-ben szenvedő betegek körében, valamint az általuk alkalmazott

lehetséges megelőző stratégiák értékelése egy keresztmetszeti, önbevallásos, kérdőíves multicentrikus vizsgálatban.

3. A SARS-CoV-2 specifikus anti-SARS-CoV-2 tüskefehérje (S) elleni antitestek szerokonverziós szintjének és perzisztenciájának mérése különböző kezelésben részesülő IBD-s betegek körében a különböző vakcinák beadását követően, valamint, hogy összehasonlítsuk őket egészséges kontrollcsoporttal egy prospektív multicentrikus kohorszvizsgálat keretében. Célunk volt továbbá, hogy meghatározzuk az eredménytelen szerológiai válaszra vonatkozó prediktív tényezőket, valamint, hogy a szérum anti-TNF α szintje befolyásolja-e azt.

MÓDSZEREK

1.1. Kutatási elrendezés, résztvevők és változók

Az első vizsgálat egy megfigyeléses, keresztmetszeti, kérdőíves vizsgálat volt, amelyet 2020 áprilisa és júniusa között végeztünk. A vizsgálatban európai, izraeli, kanadai és egyesült arab emírségekbeli (UAE) endoszkópos egységekben dolgozó gasztroenterológusok vettek részt. A vizsgálatban való részvétel önkéntes volt. A centrumokat e-mailben kerestük meg, és ezen centrumok küldték ki a kérdőívet az országukban található többi endoszkópos egységbe. A résztvevő centrumokat 3 csoportba osztottuk az ország SARS-CoV-2 fertőzési aránya alapján (egymillió főre jutó esetek 2020 szeptemberéig):

- alacsony rizikójú ország (0 – 2000 eset/millió)
- közepes rizikójú ország (2000 – 5000 eset/millió)
- magas rizikójú ország (>5000 eset/millió)

Továbbá a résztvevő endoszkópos egységeket az alkalmazott gasztroenterológusok száma alapján is csoportosítottuk:

- kicsi (≤ 3 endoszkópos orvos)
- közepes (4-6 endoszkópos orvos)
- nagy (≥ 7 endoszkópos orvos)

A legalább 20 kitöltött kérdőívvel rendelkező országokat vontuk be további elemzésre. A kérdőív 40 kérdésből állt, amellyel a COVID-19 világjárvány hatását vizsgáltuk az endoszkópos egységek munkafolyamataira, illetve az infekciókontrollra. A kérdőívet a Magyar Gasztroenterológiai Társaság (MGT) elnöke jóváhagyta. A részben, vagy hibásan kitöltött kérdőíveket kizártuk. A vizsgálat közlését a STROBE ajánlás szempontjai alapján végeztük.

Az elsődleges kimenetel a megfelelő védőfelszerelés használata volt, míg a másodlagos kimenetel az endoszkópos beavatkozások megfelelő indikációja volt az ESGE és az ESGENA irányelvekben meghatározott kockázati besorolásnak megfelelően, valamint az, hogy az előzetes képzések hogyan befolyásolták ezen eredményektől való eltérését. További elemzéseket végeztünk a pandémia hatásának felmérésére, valamint az endoszkópos egységekben alkalmazott fertőzésmegelőzési és -ellenőrzési stratégiák minőségének értékelésére is.

A második vizsgálat egy magyar, multicentrikus, kérdőíves keresztmetszeti vizsgálat volt, amelyet 2021 februárja és augusztusa között végeztünk. A tanulmányban résztvevő centrumok a Semmelweis Egyetem, a Pécsi Tudományegyetem és a Szegedi Tudományegyetem voltak, továbbá a kérdőívet a Magyar Crohn és Colitis Társaságnak is elküldtük, hogy minél több magyarországi beteget involváljunk vizsgálatunkba. A kérdőívet az MGT elnöke hagyta jóvá és e-mailben küldtük ki a résztvevő centrumoknak. A vizsgálat közlését a STROBE ajánlás szempontjai alapján végeztük.

Bevonásra kerültek a felnőtt életkorú (≥ 18 éves), biológiai terápiában részesülő IBD betegek. A betegbevonás konzekutívan történt. A résztvevők e-mailen keresztül, vagy személyesen tölthették ki a kérdőívet, hogy csökkentsük a lehetséges szelekciós torzítást, mivel az idősebbek körében az internethez való hozzáférés korlátozott lehet.

A kérdőív 53 kérdésből állt, amelyek a fertőzés forrását, a prevenciók stratégiákat, a fertőzés/kórházi kezelés arányát, a betegek tüneteit és a világjárvány hatását mérték fel, beleértve a napi szokásokban bekövetkezett változásokat, pl. a nyilvános helyek kerülését; a személyes prevenciók stratégiákat, pl. a rendszeres maszkviselést; valamint a terápia hatását a fertőzés prevalenciájára, lefolyására. A részben kitöltött, vagy többször beküldött kérdőíveket kizártuk a vizsgálatból.

Az elsődleges kimenetel a SARS-CoV-2 fertőzés előfordulási gyakorisága volt a különböző biológiai kezelésben részesülő IBD-s betegek körében, míg a másodlagos kimenetel a súlyosság, a hospitalizáció és az intenzív osztályon való kezelés előfordulása volt.

A harmadik vizsgálat egy magyarországi, kétcentrumos, prospektív kohorszvizsgálat volt, 2021 márciusa és 2022 februárja között a Szegedi Tudományegyetem mellett a Semmelweis Egyetem részvételével. A vizsgálat közlését a STROBE ajánlás szempontjai alapján végeztük.

A bevonási kritériumok a járóbeteg-ellátáson megjelent felnőtt (≥ 18 éves) IBD-ben szenvedő betegek voltak. Az egészséges kontrollcsoportban résztvevők (HC) a H-UNCOVER randomizált vizsgálatból kerültek bevonásra. A bevonás előtt szerológiai vizsgálatot végeztünk

és kizártuk azokat a betegeket, akiknél az anti-SARS-CoV-2 S antitest szintje emelkedett volt. A részvétel önkéntes volt és az adatkezelés anonim módon történt.

A bevont betegeket kezelésük alapján négy csoportba soroltuk: biológiai terápiában (BT), azathioprin monoterápiában (AZA), BT és AZA kombinációjában (COMB) részesülő betegek, valamint azok, akik egyik kezelésben sem részesültek (NONE).

A vizsgálat kezdetén demográfiai és klinikai adatokat gyűjtöttünk, beleértve a nemet, az életkort, az IBD típusát és montreali osztályozását, a folyamatban lévő kezeléseket, valamint a Crohn-betegségben szenvedő betegek esetében a Crohn-betegség aktivitási indexével (CDAI), colitis ulcerosa esetében pedig a részleges Mayo-pontszámmal (pMayo) értékelt klinikai aktivitást. A biokémiai aktivitást a C-reaktív proteinnel (CRP) értékeltük. A vakcina típusa alapján a betegeket két alcsoportba osztottuk, egy messenger RNS (mRNS) és egy nem mRNS csoportba, továbbá megmértük az anti-TNF α szerek szérumszintjét is. Továbbá meghatározásra került az anti-SARS-CoV-2 S antitestek szintje a kiindulási időpontban (az első oltás előtt), valamint 4 és 8 héttel a második oltást követően.

Az anti-SARS-CoV-2 S antitestek szintjét az Elecsys Anti-SARS-CoV-2 Spike Antibody Immunoassay[®] (Roche[®], Basel, Svájc) használatával mértük, a szeropozitív esetek kiválasztásához a gyártó protokollja szerinti 0,8 U/mL határértéket használtuk. A termék címkéje szerint a vizsgálat érzékenysége >99,5 % a polimeráz láncreakcióval (PCR) igazolt SARS-CoV-2 fertőzést követő 14. napon. A szérum infliximab (IFX; #Ridascreen IFX Monitoring[®], R-Biopharm[®], Darmstadt, Németország) és adalimumab (ADA; #Ridascreen ADM Monitoring[®], R-Biopharm[®], Darmstadt, Németország) koncentrációját ELISA módszerrel határoztuk meg a gyártó protokollja szerint (R-Biopharm[®], Darmstadt, Németország). Az IFX- és ADA-próbák érzékenysége <1 ng/ml volt. A vizsgálaton belüli és a vizsgálatok közötti variációs koefficiens mindkét vizsgálat esetében <15 % volt.

1.2. Statisztikai analízis

Az első vizsgálatban a statisztikai elemzést a Statistical Package for the Social Sciences szoftver 24-es verziójával (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) végeztük. Leíró statisztikákat végeztünk valamennyi vizsgált változóra, amelyeket átlag és standard deviáció, valamint medián és interkvartilis terjedelem formájában közöltünk. Az elemzés során az eredmények elérése közötti különbségeket az endoszkópiás egységek munkafolyamatai között chi-négyzet tesztekkel értékeltük, és Fischer egzakt tesztet végeztünk, ha a várható gyakoriság 5 alatt volt. A hipotézisvizsgálatokat $p < 0,05$ esetében tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

A **második vizsgálatban** a betegek demográfiai és klinikai adatait kérdőívek segítségével gyűjtöttük össze. A statisztikai elemzést az R statisztikai szoftver 4.0.3 verziójával

(R Foundation for Statistical Computing Vienna, Ausztria) és a Statistical Package for the Social Sciences szoftver 24-es verziójával (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) végeztük el. Az elemzés során a p-értéket $< 0,05$ tekintettük statisztikai szignifikancia jelének. Az átlagértékeket \pm SD-vel adtuk meg. A kockázati tényezőket esélyhányadosokkal értékeltük (95 %-os CI-t számoltunk), úgy mint a nem, a betegség típusa, a dohányzás, a maszk viselése, a kesztyű viselése, a nyilvános helyek kerülése és a munkahelyről való hiányzás, míg az életkort, mint kockázati tényezőt lineáris regresszióval analizáltuk. A kezelések hatását a fertőzésre és a kórházi kezelések arányára a Pearson-féle chi-négyzet teszttel értékeltük, míg a biológiai és a kortikoszteroid-kezelés hatását a fertőzés alatti általános állapotra ANOVA-teszttel számoltuk. Az immunmodulátor (azatioprin) hatását az általános állapotra a fertőzés lefolyása alatt a Welch-féle kétmintás t-próbával számoltuk ki. A betegség aktivitásának hatását a fertőzés lefolyására szintén a Welch-féle kétmintás t-próbával, míg a betegség aktivitásának hatását a fertőzés alatti általános állapotra a Spearman-féle korrelációval értékeltük.

A harmadik vizsgálatban a statisztikai elemzést az IBM SPSS szoftver segítségével végeztük (IBM SPSS Statistics for Windows, 26.0 verzió, IBM Corp., Armonk, NY, USA). A normalitást vizuálisan teszteltük. A leíró statisztikákat folytonos változók esetében átlag \pm SD, kategorikus változók esetében pedig gyakoriság + százalékos értékek formájában adtuk meg. A folytonos változók egyes csoportok közötti eltérésére a Welch-tesztet, vagy Mann-Whitney-U-tesztet és Kruskal-Wallis-tesztet alkalmaztunk. Bonferroni-korrekciónak alkalmaztunk a többszörös tesztek szignifikancia értéke esetén. A kategorikus változókkal leírt csoportokat a chi-négyzet teszt és a Fischer-féle egzakt teszt segítségével hasonlítottuk össze. A p-értéket $<0,05$ esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. A torzítás csökkentése érdekében a HC betegek kiválasztásához propensity score matchinget alkalmaztunk (az életkor, a nem és a vakcina típusa változóként). A szerológiai választ prediktáló tényezők vizsgálatára lineáris regressziós modelleket állítottunk fel az életkor, a BT, a vakcina típusa, a betegség típusa, a kortikoszteroid-kezelés kísérője, a betegség időtartama, a betegség kiterjedt időtartama, valamint a klinikai és biokémiai aktivitás, mint változók felhasználásával. Lineáris regressziós modelleket használtunk az anti-TNF gyógyszer szintje és a szerológiai válasz közötti kapcsolat értékelésére. A szerológiai válasz perzisztenciájának mérésére a Welch-tesztet használtuk az anti-SARS-CoV-2 S antitestszintek $\ln + 1$ értékei alapján.

1.3. Etikai engedély

A vizsgálatok etikai engedélyét az Orvosi Kutatási Tanács - Kutatási és Etikai Bizottság (TUKEB), Magyarország (etikai engedély szám: IV/4669-2/2020/EKU, IV/2678-3/2021/EKU, IV/861-1/2021/ EKU) bírálta el.

EREDMÉNYEK

1.1. Résztevő centrumok

Az első tanulmányban, amelyben a COVID-19 pandémia hatását vizsgáltuk az endoszkópos egységekre, összesen 312 kérdőívet töltöttek ki, 120-at Magyarországról, míg 192 kérdőív külföldi országból érkezett, túlnyomórészt Európából (többek között Belgiumból, Kanadából, Horvátországból, Csehországból, Finnországból, Franciaországból, Németországból, Izraelből, Olaszországból, Romániából, Szlovákiából, Szlovéniából, Svájcban és az Egyesült Arab Emírségekből). Ötvennégy kérdőívet (17,3 %) magas kockázatú, 81-et közepes kockázatú (26 %) és 177-et alacsony kockázatú (56,7 %) COVID-19 prevalenciájú országból küldtek.

1.2. A megfelelő védőfelszerelés használta, ill. a prevenció és infekció-kontroll stratégiák az endoszkópos egységeken

Az előzetes képzések tekintetében nem találtak szignifikáns különbséget az országok között ($p = 0,531$). Mindazonáltal, a szükséges védőfelszerelések [FFP2 (N95)/FFP3 (N99), védőszemüveg, dupla kesztyű] használatának száma a magas kockázatú beteg vizsgálata során országonként eltérő volt ($p < 0,001$), a legmagasabb arány Magyarországon volt. Továbbá a megfelelő védőfelszerelés használata összefüggésbe volt hozható a magasabb COVID-19 előfordulási arányokkal.

1.3. Az endoszkópos eljárások indikációja az endoszkópos egységeken az ESGE és az ESGENA iránymutatásokhoz képest

A gasztroenterológusok 84,9 %-a állította, hogy olvasta az ESGE ajánlást. A válaszadók 91,7 %-a válaszolta, hogy a vizsgálatot megelőzően elvégzi a betegek rizikó szerinti besorolását. Az endoszkópos orvosok úgy vélték, hogy az öt legfontosabb vizsgálat egy alacsony kockázatú beteg esetében a következő: alsó/felső gasztrointesztinális (GI) vérzés hemodinamikai instabilitással (93,9 %), ERCP obstruktív sárgaság esetén (91,0 %), idegen test a nyelőcsőben (89,7 %), ERCP akut epeúti pancreatitisben (79,2 %) és vashiányos vérszegénység hemodinamikai instabilitással (78,8 %), ami jól korrelál az ESGE ajánlásával. Eredményeink alapján úgy tűnik, hogy az ajánlás befolyásolja az elvégzett szükséges vizsgálatok indikációit, de az öt legfontosabb indikáció így is változatlan maradt: alsó/felső GI vérzés hemodinamikai instabilitással (95,2 %), ERCP obstruktív sárgaságban (69,6 %), idegen test a nyelőcsőben (76,9 %), ERCP akut biliáris pancreatitisben (49,4 %) és vashiányos vérszegénység hemodinamikai instabilitással (32,1 %). A kolonoszkópiát az esetek 83 %-ában,

a gasztroszkópiás vizsgálatokat valamivel nagyobb mértékben (86,2 %), míg az ERCP-t és az endoszkópos ultrahangot (EUS) kisebb arányban (63,5 % és 61,9 %) csökkentek.

2.1. Résztvevők, demográfiai és klinikai adatok, COVID-19 prevalenciája, kórházi és intenzív osztályos kezelések aránya

A második vizsgálatban, amely a SARS-CoV-2 fertőzések gyakoriságát és súlyosságát vizsgálta a biológiai terápiában részesülő IBD-s betegek körében, a kérdőívet 607 biológiai terápiában részesülő betegnek küldtük el, és közülük 472 (77,8 %; férfi/nő arány: 39,2 %/60,8 %, UC/CD arány: 34,5 %/65,5 %) töltötte ki a kérdőívet. Az átlagéletkor 38,7 év ($\pm 11,8$ év) volt. A betegség átlagos fennállása 12,4 év ($\pm 8,9$ év) volt. Összességében 80 beteg (16,9 % [95 % CI: 13,82-20,61]) esett át a COVID-19 fertőzésen, tehát a vizsgálati időszak végéig (2021. augusztus 8.) közel kétszer annyi biológiai kezelésben részesülő IBD-s beteg fertőződött, mint a magyar lakosság (8,5 %). Összesen 5 beteg (6,3 %) került kórházi kezelésre. Egyetlen beteg sem került intenzív osztályra, és senki sem szorult invazív lélegeztetésre.

2.2. Biológiai és konvencionális terápiák hatása a COVID-19 fertőzés gyakoriságára és lefolyására

A betegek többsége (67,2 %) TNF-ellenes szeren volt (IFX 28,0 % és ADA 39,2 %). A betegek 17,6 %-a VDZ, 11,2 %-a ustekinumab (UST), 4,0 %-a pedig tofacitinib terápiában részesült. Összesen 80 beteg (16,9 %) esett át a fertőzésen, és közülük 24 beteg kapott IFX-et, 34 ADA-t, 16 VDZ-t, 3 UST- és 3 tofacitinibet. Kohorszunk alapján a biológiai terápiák között nem volt különbség a fertőzés gyakoriságában ($p = 0,349$). Továbbá, nem észleltünk szignifikáns különbséget a kezelések között az 1-5-ig terjedő önértékelési pontozási skálán mért általános állapot tekintetében ($p = 0,094$). A különböző biológiai kezelések tekintetében további különbséget nem észleltünk.

A különböző konvencionális terápiákkal kombinált biológiai kezelések nem voltak hatással a COVID-19 gyakoriságára és a betegség lefolyására.

2.3. Kockázati tényezők és prevenció stratégiák

A férfi IBD-s betegeknél nagyobb volt a SARS-CoV-2 fertőzés prevalenciája (a férfiaknál 22,7 % / nőknél 15,3 %; $p = 0,008$). Az életkor és a betegség időtartama nem befolyásolta a kockázatot ($p = 0,823$, illetve $p = 0,586$). Kohorszunkban a rendszeres dohányzás nem növelte a fertőzési arányt ($p = 0,09$).

A COVID-19 fertőzés előfordulása nem különbözött szignifikánsan ($p = 0,701$) UC-s és CD-s betegek között; azonban a COVID-19 fertőzésen átesett UC-s betegek egy 1-5 (1: jó, 5: nagyon rossz) önértékelési skálán mérve rosszabbul érezték magukat a fertőzés alatt (az átlagos UC pontszám 3,6, a CD pontszám 2,8 volt; $p = 0,003$). Kohorszunkban egyéb

szignifikáns különbséget nem tapasztaltunk a két betegség között. Kohorszunk alapján úgy tűnt, hogy az IBD aktivitása hatással van az általános állapotra a COVID-19 fertőzés során ($p = 0,072$), azonban nem emelte a fertőzés prevalenciáját.

A résztvevők szinte mindegyike (97,2 %) rendszeresen viselt maszkot, és ez tűnt az egyik leghatékonyabb prevenció eszköznek a vírus ellen, mivel szignifikánsan csökkentette a fertőzési arányt ($p = 0,005$). A betegek 20,8 %-a állította, hogy rendszeresen viselt eldobható kesztyűt, és ez szintén csökkentette a COVID-19 fertőzési arányt ($p = 0,02$). Mindazonáltal a nyilvános helyek kerülése ($p = 0,08$) és az otthoni munkavégzés ($p = 0,337$) nem csökkentette fertőzési arányt.

2.4. A COVID-19 tünetei és a fertőzés hatása az IBD betegség lefolyására

A válaszadók számos tünetről számoltak be, közülük öt leggyakoribb tünet az anozmia/parozmia (66,3 %), a fejfájás (55,0 %), a köhögés (48,8 %), a láz (50,0 %) és az ageusia/parageusia (51,3 %) volt.

A diagnózis felállítása után 28 beteg (35,0 %) függesztette fel a folyamatban lévő biológiai kezelést, és ez nem okozott fellángolást az elsődleges betegségben ($p = 0,158$). Mindazonáltal, a betegek 13,75 %-a számolt be arról, hogy a fertőzés következményeként bekövetkezett állapotromlás miatt változtatni kellett a gyógyszeres terápián (adagoláson vagy a terápián). Azoknál a betegeknél, akik a fertőzés esetén profilaktikus céllal abbahagyták a folyamatban lévő biológiai kezelésüket, nagyobb valószínűséggel kellett terápiát váltaniuk állapotrosszabbodás miatt ($p = 0,004$). Kohorszunkban a fertőzést követően gyakoriak voltak a fellángolások, mivel a betegek közel fele (46,25 %) állította, hogy a napi székletszámuk megnövekedett.

3.1. Résztvevők bevonási adatai

A harmadik vizsgálatba, amely a különböző típusú oltások hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálta az IBD-s betegek körében az egészséges kontrollokhoz képest, 199 IBD-s beteget vontunk be (férfi/nő arány 95/104, átlagéletkor $40,9 \pm 12,72$ év, CD/UC: 127/72). Ezenfelül egy 105 beteget tartalmazó adatbázisból propensity score matching segítségével 77 HC-t választottunk ki. A HC-k idősebbek voltak, mint az IBD-s betegek ($50,3 \pm 12,36$ vs. $40,94 \pm 12,72$ év; $p < 0,001$). A betegek többsége mRNS-típusú ($n = 153$, 76,9 %), míg 46 beteg (23,1 %) nem mRNS-típusú vakcinát. A HC csoportban mindenki mRNS-típusú vakcinát kapott.

A betegek 49,7 %-a a BT csoportba tartozott, és kétharmaduk anti-TNF terápiát kapott (68,7 %). Összesen a betegek 11,6 %-a kapott AZA-t monoterápiában, 22,1 %-uk COMB csoportban volt, 16,6 %-uk pedig sem biológiai szereket, sem azatioprint nem kapott (NONE).

3.2. A vakcinázásra adott szerológiai válasz a különböző csoportokban

Minden típusú vakcinációt követően szignifikánsan magasabb volt a SARS-CoV-2 S elleni antitestek szintje a NONE csoportban ($p < 0,001$); a nem-mRNS-vakcinációban részesülő esetek között azonban nem volt szignifikáns különbség a csoportok között ($p = 0,447$).

A betegek SARS-CoV-2 S-ellenes antitest titeri csökkenő tendenciát mutattak a következő sorrendben: NONE, AZA, HC, BT és COMB terápia ($p < 0,001$). Az anti-SARS-CoV-2 S antitestek szintje szignifikánsan magasabb volt a NONE csoportban a BT csoporthoz ($p = 0,003$), a COMB ($p < 0,001$) és a HC csoporthoz ($p < 0,001$) képest. Az összehasonlítások során egyéb szignifikáns különbségeket nem figyeltek meg.

Modellünk szerint az mRNS-vakcinák magasabb szerológiai választ eredményeztek ($B = -0,523$; $p < 0,001$). Emellett az életkor negatív hatással volt az anti-SARS-CoV-2 S antitest szintjére ($B = -0,169$; $p = 0,014$), és a biológiai kezelés alacsonyabb szerológiai válasszal járt együtt ($B = -0,163$; $p = 0,016$). A klinikai és biokémiai aktivitás és a betegség típusa nem befolyásolta a SARS-CoV-2 S elleni antitestek szintjét. A kortikoszteroidok egyidejű használata ($p = 0,074$), a betegség időtartama ($p = 0,205$) és a betegség kiterjedése ($p = 0,813$) nem volt jelentős hatással a szerológiai válaszra.

3.3. Szerológiai válasz és az anti-TNF szérumszint

Tekintettel arra, hogy az IFX- és ADA-kezelt csoportok között nem volt szignifikáns különbség az oltások típusában (mRNS vs. nem mRNS; $p = 0,73$), megvizsgáltuk az IFX- és ADA-szérumszint hatását a SARS-CoV-2 S elleni antitest titerre.

Ennek megfelelően nem találtunk szignifikáns korrelációt a szérum IFX-szint és a szerológiai válasz között ($B = 0,332$; $p = 0,078$). A magasabb ADA-szintek azonban alacsonyabb anti-SARS-CoV-2 S antitest-szintekkel álltak összefüggésben ($B = -0,404$; $p = 0,006$).

3.4. A SARS-CoV-2 S ellenanyagszintek perzisztenciája az mRNS vakcinázást követően

Az egycentrumos részelemzésünk eredményei alapján 100 résztvevő (IBD $n = 61$, HC $n = 39$) követési adatait gyűjtöttük össze az mRNS-vakcinációt követően. Az életkor statisztikailag nem tért el a két csoportban ($p = 0,53$). Sem a második dózis előtt ($p = 0,091$), sem a vakcina második adagját követő 4. ($p = 0,084$) és 8. héten ($p = 0,953$) nem volt szignifikáns különbség az IBD és a HC csoportok között.

3.5. A SARS-CoV-2 elleni vakcinázás hatása a betegség aktivitására

81, illetve 66 IBD-s résztvevő követési adatai kerültek elemzésre a kiindulási időpontban és 8 héttel az anti-SARS-CoV-2 vakcina második adagját követően. A biokémiai

aktivitást jelző CRP-szintek csökkentek a kiindulási $5,65 \pm 8,34$ mg/l-es átlagos szintről $4,02 \pm 3,45$ mg/l-es átlagos szintre a második vakcinaadagot követő 8. hétre ($p = 0,038$). A klinikai aktivitásban nem volt különbség a kiindulási és az utánkövetési mérések között ($p = 0,65$).

MEGBESZÉLÉS

A COVID-19 világjárvány kihívások elé állította az egészségügyi rendszert. Mivel hiányoztak mind az adatok és az ajánlások, különösen a világiárvány első szakaszában, így nem volt egyértelmű, hogy mely vizsgálatokat és beavatkozásokat kellene elvégezni, és melyeket nem. Ez az endoszkópos vizsgálatokra is igaz volt, azonban az ESGE és az ESGENA iránymutatásokat viszonylag korán, 2020 áprilisában publikálták, de az ajánlások klinikai rutinba történő implementálhatósága kérdéses volt. Az ajánlások pontosítása érdekében több adatra és visszajelzésre volt szükség az endoszkópos egységektől. Ebben a tézisben e releváns hiányosságokat szeretnénk volna pótolni a jobb szabályozás és ajánlások kialakításában, valamint a pandémia által felvetett problémák leküzdése érdekében.

Emellett az volt az általánosan elfogadott hipotézis, hogy az IBD-s betegek, különösen a biológiai kezelésben részesülő betegek fokozott kockázatnak vannak kitéve, azonban erre vonatkozóan hiányoztak az adatok. Továbbá, a COVID-19 vakcinák háttérpopulációban történő alkalmazását követően mind a hatékonysággal, mind a biztonságossággal kapcsolatban kérdések merültek fel, mivel a klinikai vizsgálatokba nem vontak be immunszupprimált betegeket. A megjelent közlemények némileg ellentmondásosak voltak, emiatt további adatokra volt szükség.

Az első tanulmányban azt találtuk, hogy a gasztroenterológusok többsége bizonyos lépéseket tett annak érdekében, hogy tájékozódjon az irányelvekről, ill. az ajánlott változtatásokat a saját endoszkópos laborjában alkalmazza. A válaszadók közül azonban csak kevesen vettek részt előzetes képzésen. Bár sok gasztroenterológusnak kellett elhagynia az endoszkópos egységet, a válaszok alapján úgy tűnt, hogy a munkafolyamatokat ez érdemben nem befolyásolta. Ez azzal magyarázható, hogy a pandémia kezdete óta csökkent az elvégzett vizsgálatok száma.

A gasztroenterológusok között nagy eltérés volt az endoszkópos vizsgálatok indikációi és a védőfelszerelések megválasztásában az egyes országok között. Az endoszkópos vizsgálat/beavatkozás legsürgősebb indikációi azonban egybeestek az ESGE és az ESGENA akut életveszélyes GI betegségekre vonatkozó iránymutatásával. Ezzel szemben az endoszkópia elhalasztásával esetleges maradandó egészségkárosodást okozó klinikai állapotok tekintetében alacsonyabb volt az egyezés. A válaszadók nagy arányban számoltak be arról,

hogy az alacsony rizikóval rendelkező betegeknél rosszindulatú daganatos megbetegedés gyanúja esetén endoszkópos vizsgálatot végeznének (beleértve a széklet habitus vérzés nélküli megváltozását is, mivel a résztvevők több mint 15 %-a végezne endoszkópiát ebben az esetben), és az endoszkópos orvosok több mint egyharmada folytatná a széklet vérteszt vizsgálaton alapuló vastagbélrákszűrő programot. Kérdőíves vizsgálatunkban a válaszok alapján a felső GI endoszkópia (beleértve az ERCP-t is) sokkal nagyobb kockázatot jelentett, mint a kolonoszkópia; mindazonáltal, mint fentebb említettük, az indikációk elsősorban az akut életveszélyes vagy potenciális egészségkárosodást okozó állapotok voltak.

Eredményeink alapján országonként eltérő a szükséges védőeszközök megléte/használata egy fokozott rizikójú beteg vizsgálata során, illetve Magyarországon lényegesen több endoszkópos labor használja az előírt védőruházatot. Mivel azonban a magyarországi résztvevők felülreprezentáltak voltak, ezeket az eredményeket a lehetséges szelekciós torzítás miatt óvatosan kell kezelni.

Jelen vizsgálat korlátja volt a keresztmetszeti vizsgálati elrendezés és a kérdőíves adatgyűjtés, a lehetséges „recall bias” miatt, azonban a részt vevő központokat biztosítottuk arról, hogy az adatokat anonim módon kezeljük, ezzel csökkentve a torzítást. A magyar résztvevők felülreprezentáltsága az adatainkban a szelekciós torzítás lehetséges forrása lehet.

A kérdőíves adatgyűjtés azonban ennek a vizsgálatnak az erőssége is, hiszen a résztvevők valós tapasztalatokról számolhattak be. Továbbá szeretnénk kiemelni, hogy egy újszerű pandémiás helyzetben a keresztmetszeti vizsgálati elrendezés a leggyorsabb módja az adatok elérésének és az azokról történő visszajelzésnek. Emellett rendkívül hiányoztak a nemzetközi valós adatok, amely a járványhelyzetre és az endoszkópos egységek munkafolyamatára reflektált.

A második vizsgálatban a vizsgált időszak végéig (2021. augusztus 8-ig) a biológiai kezelés alatt álló IBD-s betegek közel kétszer annyian fertőződtek SARS-CoV-2-vel, mint a magyar populáció. Ez az eredmény ellentmondásos a korábbi adatokkal, miszerint nem nőtt a COVID-19 fertőzés prevalenciája az IBD-s betegek körében, és a biológiai szerek sem befolyásolták a fertőzési arányt. Kiemelendő, hogy a kérdőíves adatgyűjtésnek köszönhetően mind a szelekciós torzítás, mind a „recall bias” jelen lehet, hiszen a korábban fertőzött betegek motiváltabbak lehettek a vizsgálatban való részvételre. A kórházi kezelés aránya alacsony volt, és egyetlen beteg sem került intenzív osztályra.

A fertőzési ráta és a COVID-19 fertőzés lefolyását illetően nem volt eltérés a különböző biológiai terápiák között, ami korrelál a korábbi adatokkal. A biológiai kezelések felfüggesztése nem tűnt hatékonynak a COVID-19 fertőzés megelőzésében. A fertőzést követően a betegek

gyakori relapszusról számoltak be, és több betegnek kellett változtatnia a meglévő terápiáján. Hangsúlyozandó, hogy nem álltak rendelkezésre adatok a SARS-CoV-2 fertőzést követő relapszus rátáról. További adatokkal megegyezően az AZA nem volt hatással a fertőzési rátára. Vizsgálatunk megerősítette, hogy a szteroid kezelés nem járt rosszabb kimenetekkel a fertőzés során. Azonban kiemelendő, hogy mintánkban csak néhány beteg részesült AZA terápiában.

Az UC-ben szenvedő betegeknél az általános állapot rosszabb volt a fertőzés lefolyása során, de a kórházi kezelések és az intenzív osztályra való felvételi arány nem emelkedett CD-hez képest. A korábbi adatok az UC-t kockázati tényezőként azonosították súlyos COVID-19 kialakulásában. Eredményeink alapján feltételezzük, hogy a klinikai aktivitás kedvezőtlenebb COVID-19 betegséglefolyást eredményezhet.

A legtöbb beteg azt válaszolta, hogy a SARS-CoV-2 egy életveszélyes kórokozó, és úgy gondolták, hogy ők is fokozott rizikónak vannak kitéve. Vizsgálatunk azt mutatta, hogy szinte minden résztvevő rendszeresen viselt maszkot, és ez továbbra is az egyik leghatékonyabb preventív eszköz a fertőzéssel szemben. Emellett a kesztyű viselése is protektív hatásának bizonyult, azonban csak néhány beteg használta védőeszközként. A közösségek, vagy nyilvános helyek kerülése nem csökkentette a fertőzés rizikóját, bár az ajánlások bizonyos fokig javasolták azt.

A második vizsgálat limitáló tényezői a keresztmetszeti vizsgálati elrendezés és a kérdőíves adatgyűjtési módszer voltak, amik szelektív torzítást és ún. „recall bias”-t eredményezhetnek. Mivel a COVID-19 fertőzésen átesett betegek motiváltabbak lehetnek a vizsgálatban való részvételre, ami torzíthatta az adatokat. Továbbá, azok a betegek, akik később fertőzöttek meg, nem töltötték ki újra a kérdőívet. A kérdőívek a betegek válaszain alapultak, következésképpen nem lehetett standard klinikai aktivitási indexeket értékelni. A kérdőív személyes kitöltésének lehetőségével azonban igyekeztünk csökkenteni a lehetséges szelektív torzítást.

A vizsgálat erőssége volt a nagy elemszám, illetve, hogy az orvosok megismerhették a betegek nézőpontját is a járványról. Bár a keresztmetszeti vizsgálati elrendezés a tanulmány korlátja lehet, szeretnénk kiemelni ebben a vizsgálatban is, hogy a keresztmetszeti vizsgálati elrendezés a leggyorsabb és egyik leghatékony módja az adatgyűjtésnek egy új, ismeretlen járványhelyzetben. Emellett olyan szubjektív paramétereket is vizsgálhattunk, amelyeket orvosi adatbázisokból nem lehet kinyerni. Mivel az adatokat anonim módon kezeltük, feltehetően kisebb volt a torzítás.

A harmadik tanulmány a SARS-CoV-2 elleni immunizálást követő szerológiai válaszra fókuszált, mivel az immunhiányos betegekről ellentmondásos és korlátozott adatokat voltak

csak elérhetőek. Prospektív, kohorsz tanulmányunk volt az első olyan vizsgálat, amely összehasonlította az összes különböző típusú vakcinát (mRNS és nem mRNS, beleértve az inaktivált vírusvakcinát is) és a biológiai és/vagy immunszuppresszív kezelést a szerológiai válaszra egy jól definiált kohorszban. A magyar IBD ajánlások alapján a legtöbb beteg mRNS-típusú anti-SARSCoV-2 vakcinát kapott, azonban, hogy eredményeinket összehasonlíthassuk a nemzetközileg meglévő adatokkal, a nem-mRNS vakcinákat is elemeztük.

Kohorszunkban mind a BT, mind a COMB alacsonyabb szerológiai választ eredményezett az AZA-hoz és az immunszuppresszív terápiát nem kapó betegekhez képest, azonban a VDZ és UST kezelés során nem igazolódott szignifikáns különbség. Bár a VDZ/UST csoportokban az alacsony betegszám limitálja eredményeink értékelését. Post hoc elemzésünk az UST/VDZ és a NONE csoport közötti szerológiai válasz hasonlóságát mutatta, ami rávilágít a különböző biológiai szerek különbözőségére. Az adatok értelmezését azonban korlátozza az egyes kezelési csoportok kis elemszáma. Kiemelendő, hogy a szerológiai válasz magasabb volt a NONE csoportban, mint a HC csoportban. Ennek magyarázata lehet a HC csoportban a magasabb életkor, összhangban a fent említett tanulmányban foglaltakkal, ami rávilágít az életkor lehetséges szerepére a szerológiai válasz tekintetében.

A VARIATON vizsgálat azt találta, hogy IBD-s betegeknél az mRNS vakcinák jobbak, mint a vektor vakcinák. Emellett az IBD önmagában is negatívan befolyásolja a tüske elleni fehérje IgG szintjét. Az anti-TNF α , anti-IL 12/23 terápia és a Janus kináz (JAK) gátlók szignifikánsan alacsonyabb medián SARS-CoV-2 S szintet jelentettek az 5-ASA-t, immunmodulátorokat vagy szteroidokat kapó betegekhez képest. Az idősebb életkor és a TNF α gátló terápia kedvezőtlenül befolyásolta a szerológiai választ.

A VARIATION vizsgálatlal megegyezően adataink azt mutatták, hogy az mRNS vakcinák minden csoportban hatékonyabbak voltak a nem-mRNS típusú oltásoknál, kivéve a VDZ csoportban. Hangsúlyozandó azonban a VDZ-ben részesülő betegek kifejezetten alacsony száma. A meglévő nemzetközi adatokkal összhangban vizsgálatunk megerősítette az idősebb életkor, a kombinált biológiai kezelés és a nem-mRNS vakcinák szerológiai válaszreakcióra gyakorolt kedvezőtlen hatásait.

Egy másik tanulmányban kimutatták, hogy sem a monoterápiában alkalmazott biológiai kezelés (IFX, ADA, VDZ, UST), sem a magasabb „trough-level” nem jár alacsonyabb SARS-CoV-2 IgG ellenanyagszintekkel vírusvektor vakcinák esetén. Ezzel szemben az idősebb életkor és a biológiai és immunszuppresszív kezelés kombinációja csökkentette a szeroprevalenciát.

Adataink azt mutatták, hogy a magasabb ADA-szérumszint negatív hatással volt a SARS-CoV-2 S antitestek szintjére; azonban az IFX-kezelésben részesülő betegeknél nem figyeltünk meg hasonló összefüggést. Ennek az eltérésnek a lehetséges oka az, hogy a kéthetente történő sc. adagolású ADA viszonylag stabil szérumszintet biztosít, ellentétben az IFX-szel, amely ingadozóbb szérumszinttel jár. A vizsgálati protokoll egyik limitációja, hogy a valós körülmények miatt nem volt lehetőség a gyógyszerszintek mintavételezésének időpontját standardizálni.

Tanulmányunkban azt találtuk, hogy az anti-SARSCoV-2 S antitestek szintje az mRNS-vakcina második adagját követően még 8 hétig fennmaradt. Nem találtunk különbséget az IBD és a HC csoport között a követési időszak alatt, ellentétben néhány korábbi tanulmánnyal. Elemzésünk kimutatta, hogy a védőoltás nem volt jelentős hatással a klinikai aktivitásra a PGA alapján. Bár a biokémiai aktivitás statisztikailag szignifikánsan csökkent az utánkövetés alatt, klinikailag azonban nem tekinthető relevánsnak.

Ennek a vizsgálatnak az erőssége a két-centrumos, prospektív elrendezés volt, relatív nagy betegszámmal. Korábban csak néhány tanulmány vizsgálta az anti-TNF α gyógyszerszintek és a szerológiai válasz közötti lehetséges összefüggést. A többváltozós modellek lehetővé tették több kapcsolat vizsgálatát. Továbbá Magyarországot a vizsgált időszak alatt az egyik legmagasabb COVID-19 incidenciával rendelkező ország volt Európában és a világon. Valamint, ebben az időszakban a legtöbb európai országban csak mRNS-oltás volt elérhető; így a vizsgálatok csak ezen oltásokról számoltak be. A pandémia felülírt néhány tudományos módszertani szempontot, ami bizonyos limitációt okozott. Az anti-TNF α -val kezelt betegek szerológiai és terápiás gyógyszerszintjének vizsgálata a kezelési ciklustól függetlenül az első oltás napján történt a magyar immunizációs protokoll szerint. A VDZ, UST és TOFA csoportok külön történő elemzésére az alacsony betegszám és az ebből fakadó esetlegesen félrevezető eredmények miatt nem került sor. A biokémiai aktivitást CRP-vel mértük a könnyű hozzáférhetősége miatt; a széklet kalprotektin azonban pontosabb adatokat szolgáltatott volna. Lehetséges szelekciós torzítás volt, hogy csaknem háromszor több beteg kapott mRNS-oltást, mint azok, akik nem mRNS-oltást kaptak. A vizsgálati alcsoportokba bevont betegek aránya eltérő volt, tükrözve a magyarországi finansziális protokollokat.

KONKLÚZIÓ

Eredményeink alapján a COVID-19 pandémia hatással volt az endoszkópos egységek működésére. Azonban a résztvevők fele azt állította, hogy kevesebb endoszkópos orvossal dolgozik, azonban a vizsgálatok számának csökkenése miatt ez érdeemben nem befolyásolta a

munkafolyamatot és terhelést. A résztvevők többsége olvasta az ESGE és ESGENA irányelveket, azonban adataink alapján ehhez képest eltérés volt az endoszkópos vizsgálatok indikációiban a SARS-CoV-2 rizikó besorolást követően. Eltérés volt a védőfelszerelések használatában/meglétében is, így a magas kockázatú országok résztvevői nagyobb arányban viselik a szükséges előírt védőfelszerelést. A pandémia miatt bekövetkezett változások miatt javasoljuk több képzés megtartását, alkalmanként fórumok megtartását, hogy megfelelő visszajelzéseket kapjunk az endoszkópos szakemberektől, mivel a szabályozásnak a való élet problémáit kell tükröznie. Továbbá eredményeink alapján a fertőzés prevalenciája a mi kohorszunkban körülbelül 2-szer magasabb volt a háttérpopulációhoz képest. A különböző biológiai terápiák egyformán biztonságosnak tűntek, és a folyamatban lévő biológiai terápia felfüggesztése egyéni elbírálást igényel. Az azatioprin és a kortikoszteroidok nem növelték a fertőzés rizikóját, és az IBD aktivitása nem eredményezett kedvezőtlenebb COVID-19 lefolyást. Emellett úgy tűnt, hogy a rendszeres maszk és kesztyű viselése volt a leghatékonyabb prevenciós eszköz a fertőzéssel szemben. Az eredmények azt mutatják, hogy a férfi nem és az UC betegek állapota rosszabbnak tűnt a fertőzés során, de a hospitalizáció aránya nem volt rosszabb. Eredményeink alapján feltételezzük, hogy az IBD aktivitása nagyobb kockázatot jelenthet a kedvezőtlenebb COVID-19 fertőzés lefolyásában, mint a biológiai kezelések. Összefoglalva, az IBD betegellátás során felmerülő releváns kérdések megválaszolását tűztük ki célul; ennek ellenére további tisztázandó kérdések merültek fel a vizsgálat során. Továbbá kétcentrumos, prospektív kohorsz vizsgálatunk alapján az mRNS típusú anti-SARS-CoV-2 vakcinák jobbak a nem-mRNS vakcináknál. A kombinált biológiai kezelés negatív hatását, különösen magas ADA gyógyszer szintek esetén, az oltásra adott szerológiai válaszreakcióra, figyelembe kell venni az oltásnak az ADA legalacsonyabb szintjére történő módosításával. Az oltás középtávú tartóssága biztató; azonban több adatra van szükség a kérdéskörben meglévő adataink bővítéséhez.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném kifejezni mélységes hálámat mindazoknak, akik hozzájárultak doktori értekezésem elkészítéséhez. Mindenekelőtt mélyen hálás vagyok témavezetőimnek, **Prof. Dr. Molnár Tamásnak** és **Dr. Farkas Klaudiának** a támogatásukért, útmutatásukért, folyamatos bátorításukért és a kutatómunkámhoz kapcsolódó hasznos kritikáikért. Szakértelmük nagyban segítette a kutatásomat.

Köszönetet szeretnék mondani továbbá a Colorectális munkacsoport tagjainak, **Prof. Dr. Nagy Ferencnek, Dr. Szepes Zoltánnak, Dr. Bacsur Péternek, Dr. Szántó Katának, Dr. Farkas Bernadettnek, Dr. Bor Renátának, Dr. Fábián Annának, Dr. Bálint Anitának, Dr. Rutka Mariannak, Tóth Tibornak, Csorba Brigittának, Tóth-Káli Csillának, Konkolyné Ördög Krisztinának, Pócsik Gabriellának**, valamint minden együttműködő partnerünknek, **Dr. Maléth Józsefnek, Dr. Jójárt Boldizsárnak** (MTA-SZTE Lendület Epithelsejt Szignál és Szekréciós Kutatócsoport), **Dr. Horváth Miklósnak, Dr. Miheller Pálnak** (Semmelweis Egyetem Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Tanszék), **Dr. Sarlós Patrícia** (Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Tanszék), **Dr. Matuz Máriának, Dr. Kata Diánának, Dr. Földesi Imrének és Dr. Keresztes Csillának** - nélkülük ez a munka nem készülhetett volna el.

Hálás vagyok a Szegedi Tudományegyetemnek, hogy ösztönző tudományos környezetet és a kutatásomhoz szükséges forrásokat biztosított, valamint a Belgyógyászati Klinika korábbi és jelenlegi vezetőjének, **Prof. Dr. Lengyel Csabának és Prof. Dr. Várkonyi Tamásnak**.

Hálás vagyok családomnak és barátaimnak a támogatásukért, megértésükért és bátorításukért. Végül, de nem utolsósorban, szeretném kifejezni hálámat mindazoknak, akik közvetlenül vagy közvetve hozzájárultak a dolgozat sikeres elkészítéséhez.