

A COVID-19 BETEGSÉG ELLENI VAKCINÁCIÓ GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBE

Dr. Taller András

Uzsoki utcai Kórház, II. Belgyógyászati Osztály

ÖSSZEFOGLALÁS: A COVID-19 betegség elleni vakcina hatásosságát és biztonságosságát vizsgáló klinikai tanulmányokból a gyulladós bélbetegségben (IBD) szenvedőket kizárták. Bár az irányelvek általánosságban is javasolják ezeknek a betegeknek a védőoltását, kérdéses, hogy esetükben megfelelő immunválasz elérhető lesz-e. Az immunválaszt elsősorban nem is maga a betegség, hanem az annak kezelésére alkalmazott immun-suppresszív gyógyszerek befolyásolhatják. A SARS-CoV-2 elleni védőoltás szerte a világon elsősorban az újfajta mRNA típusú vakcinával történt, ami további kérdéseket vetett fel. Az oltás megkezdésekor csak szakértői véleményekre és az egyéb oltásokkal szerzett tapasztalatokra lehetett hagyatkozni. Mára viszont már rendelkezünk vizsgálatokon alapuló ismeretekkel. A közlemény ismerteti a legfrissebb irodalmi adatokat és az ezeken alapuló ajánlásokat.

Kulcsszavak: gyulladós bélbetegség, SARS-CoV-2, COVID, vakcina

Taller A: VACCINATION AGAINST COVID-19 FOR PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

SUMMARY: Patients with inflammatory bowel disease (IBD) were excluded from clinical studies examining effectiveness and safety of COVID-19 vaccination. Guidelines in general suggest IBD patient's vaccination despite the fact that their proper immune response is questionable. Immune response is influenced mainly not by the illness itself, but the immunosuppressive medication used for therapy. For vaccination against SARS-CoV-2 worldwide mostly the new mRNA vaccine was used raising further questions. In the beginning the daily practice of vaccination was based on expert's opinions and on experiences with other vaccinations. Now that we already have data from clinical studies, this article gives an overview and recommendations based on the latest scientific publications.

Keywords: inflammatory bowel disease, SARS-CoV-2, COVID, vaccine

Magy Belorv Arch 2022; 75: 202–209.

A SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) fertőzés okozta COVID-19 betegség 2020-ra világjárvány lett. A pandémia megjelenésekor nem lehetett tudni, hogy az immunmediált gyulladós betegségekben (IMID), így a gyulladós bélbetegségekben (inflammatory bowel disease, IBD) szenvedőkben a vírusfertőzés súlyosabb, illetve az átlagtól eltérő lefolyású lesz-e. Azt sem lehetett biztosan tudni, hogy a fertőzéssel szemben ezek a betegek fogékonyabbak lesznek-e. Nemcsak a betegség természete, hanem a kezelés során alkalmazott, az immunrendszer működését befolyásoló immunmoduláns, és a fertőzésekkel szemben fokozott kockázatot jelentő immun-suppresszív kezelések is növelték a bizonytalanságot. Irodalmi adatok szerint fertőzés szempontjából a legnagyobb rizikót a kortikoszteroid kezelés jelenti, de a thiopurinok és a tumornekrózis faktor (TNF) gátlók is fokozzák a kockázatot.^{1,2} Az IL-12/23 gátló ustekinumab és az anti-integrinek (az anti- α 4 integrin kivételével, amely fokozza a polyomavirus-fertőzés okozta

resszív multifokális leukoencephalopathia kockázatát) nem jelentenek rizikót.^{3,4}

A védőoltások megjelenésekor hasonló kérdésekkel szembesültünk. A vakcina hatásosságát és biztonságosságát vizsgáló klinikai tanulmányokból ezeket a betegeket kizárták. Bár az irányelvek javasolják a gyulladós bélbetegek védőoltását, egyes oltásokkal és fertőzésekkel szemben kérdéses, hogy a megfelelő immunválasz elérhető-e.^{5,6} Az újfajta mRNA típusú vakcina pedig további kérdéseket vetett fel. Az oltás megkezdésekor csak szakértői véleményekre és az egyéb oltásokkal szerzett tapasztalatokra lehetett hagyatkozni.

Nem SARS-CoV-2 elleni védőoltásokkal szerzett tapasztalatok IBD-ben

Az immun-suppresszív kezelés megkezdése előtt javasolt a gyulladós bélbetegek oltottsági állapotának felmérése és a hiányzó oltások pótlása. Irodalmi adatok szerint ez a mindennapi gyakorlatban sokszor elma-

rad.⁷ Amennyiben a kezelés megkezdését követően kerül sor a védőoltásokra, azok hatásossága csökkenhet. Az influenza elleni védőoltások rendszeres alkalmazása azonban javasolt az immunosuppresszív kezelés során is, ahogy az előírás szerinti pneumococcusvakcináció is. Mivel a gyulladással járó bélbetegségek közel fele nem részben a javasolt séma szerinti oltásokban, rendelkezünk adatokkal a kezeléseik közben alkalmazott oltások hatásosságáról. Élő kórokozóval történő oltás kivételével az immunosuppresszív kezelés alatt lévők minden más típusú oltást kaphatnak.

5-ASA. A sulphasalazinnak és az 5-ASA készítményeknek immunosuppresszív hatása nincs, a kezelés az influenza és a pneumococcus elleni oltások hatékonyságát nem befolyásolja.⁸

Kortikoszteroid. Erőteljes immunosuppressziót okoz a több mint két héten át napi 20 mg prednisonnal (vagy az ezzel egyenértékű szteroiddal) folytatott kezelés. A gyógyszerhatás nem szelektív, és többféle úton is hat. A HBV (hepatitis-B-vírus) és a pneumococcus vakcinációra adott immunválasz csökkent. A védőoltás 10 mg prednison adag alatt igazoltan hatásos. Mivel a szteroid a gyors remisszió elérésére való, ritkán okoz gondot annak kivárása, amíg az adag az oltás szempontjából biztonságos szintre csökkenthető, vagy elhagyható lesz.⁹

Thiopurin és methotrexat. Az immunmoduláns thiopurin és methotrexat az IBD fenntartó kezelés készítményei. Napi 3 mg/kg azathioprin (AZA), napi 1,5 mg/kg mercaptopurin, heti 0,4 mg/kg methotrexat, vagy ezeket meghaladó mennyiséggel kezelt betegek erőteljes immunosuppresszív kezelés alatt állóknak minősülnek. Az influenza, a HBV és a pneumococcus elleni immunválasz csökkent lesz, de a védőoltás hatásos marad.¹⁰

Anti-TNF- α . Az anti-TNF- α kezelés immunosuppresszív. A TNF proinflammatorikus citokin, amelynek az immunválasz kialakításában van fontos szerepe, különösen intracelluláris patogének esetén. A diszregulált TNF-termelés eltúlzott gyulladáshoz és a patogén autoreaktív immunsejtek túléléséhez vezet, aminek köszönhetően az IMID kórélettani folyamatában a TNF-nek központi szerepe van. Ezért terjedt el az IMID kezelésében az anti-TNF-terápia. Mivel a TNF az anti-génprezentáló sejtek érését, a T-sejtek és az immunoglobulin szintézist serkenti, feltételezhető, hogy az anti-TNF-kezelés a védőoltásra adott válaszreakciót korlátozni fogja. A 13-valens pneumococcus konjugált (PCV-13) és a 23-valens pneumococcus poliszacharid (PPV-23) vakcinára adott humorális immunválaszt csökkenti és egyes adatok szerint a védőhatás kevésbé lesz tartós.¹¹ Csökkent immunválasz jön létre influenza elleni védőoltást követően is. Alacsonyabb a szerokonverzió HBV és HAV védőoltások esetén is, egyes szerzők ezért azt javasolják, hogy ezek a betegek ne egy oltást, hanem teljes oltási sort kapjanak. Az irodalmi adatok nem egységesek, de a felmérések többsége szerint a szeroprotekcióhoz szükséges válasz minden oltás ese-

tében – kezeléstől függetlenül – elérhető, de csökkent. Az immunválasz további csökkenését észlelték azokban az IBD-betegekben, akik kombinált (anti-TNF + immunmoduláns /AZA vagy methotrexat/) kezeléssel voltak. A védőoltásnak ez a terápia nem ellenjavallata.

IL-12/23 citokingátlók. Az ustekinumab (IL-12/23 p40 alegység antitest) kezelés mellett – bár jelenleg kevés adat áll rendelkezésre – nem csökken az influenza, a pneumococcus és a tetanus oltásokra adott immunválasz.¹² Az immunosuppresszív hatás kevésbé kifejezett, mint anti-TNF kezelés esetén.

Integrin gátló antiadheziós molekulák. A teljesen humanizált monoklonális IgG-1 antitest, az anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin alegységet blokkoló vedolizumab (VDZ) bélszelektív gyógyszer, amely a bélnyálkahártya felé történő leukocytá, lymphocytá és gyulladással járó extravasziót gátolja. A szisztémás gyulladásra a VDZ-nak elnyésző hatása van. A parenterális védőoltásokra adott választ nem befolyásolja, csak a per os vakcináció hatását csökkenti, így pl. a kolera orális vakcináét.

Janus-kináz inhibitor. A per os kezelési lehetőséget jelentő Janus-kináz inhibitor tofacitinib ún. kismolekula, amely a középsúlyos és súlyos colitis ulcerosában (UC) a remisszió indukciójára javasolt. A rendelkezésre álló kevés adat szerint az influenza elleni oltás hatékonyságát nem, de a pneumococcus ellenit némileg csökkenti.

Az immunosuppresszív kezelés alatt lévő IBD betegek esetében tehát nem a vakcina okozta mellékhatásoktól, hanem a szuboptimális immunválasztól kell tartani.

A COVID-19 elleni védőoltás hatásossága

A pandémia miatt kulcsfontosságú, hogy az immunmoduláns és immunosuppresszív kezelés alatt lévő gyulladással járó bélbetegségekben is megfelelő védettséget biztosítsanak a SARS-CoV-2 fertőzés elleni védőoltások. Mivel ezeket a betegeket a fázis 3 vizsgálatokból kizárták, a vakcina hatásosságáról és biztonságosságáról csak megkésve érkeztek/érkeznek a közlemények. A kizárólag IBD-ről szóló és nagyobb esetszámú publikációk alapján ismerhető adatokat a 1. táblázat foglalja össze.

Hazánkban ma hat COVID-19 elleni védőoltás áll rendelkezésre. A Sinopharm előlt vírust tartalmaz. Vektorvakcinák az Ad26.CoV2.S (Johnson&Johnson), a ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) és a Szputnyik V. A BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) és a mRNA-1273 (Moderna) mRNS típusú védőoltások. A legtöbb klinikai vizsgálat az mRNS típusú védőoltásokkal kapcsolatban történt, de sok közlemény vizsgálta a vektorvakcinákat is. Alábbiakban az 1. táblázatban is feltüntetett vizsgálatok rövid összefoglalása következik, a közlemények megjelenésének sorrendjében.

Kennedy és mtsai azt találták, hogy a szerokonverzió az első oltást követően az infliximab- (IFX) kezelés mellett alacsonyabb, mint VDZ-kezelés esetén. A második oltás után erősödik a humorális válasz.

1. táblázat. A SARS-CoV-2 elleni védőoltás hatásossága IBD-ben

Szerző	Vakcina	Esetszám	Eredmények
Kennedy ^{13, 14}	BNT162b2 ChAdOx1 nCoV-19	IFX: 865 VDZ: 428	Szerokonverzió 1. oltás után IFX < VDZ 2. oltás után jobb humorális válasz. Alacsonyabb Ab koncentráció: CD, IM, ≥60 év, dohányzás. Átvészelt betegséget követő oltás után magasabb az Ab koncentráció.
Kappelman ¹⁵	mRNA-1273 BNT162b2	IBD: 317	2. oltás után 64 nappal Szerokonverzió: 95% Sztteroid esetén: 85%
Wong ¹⁶	mRNA-1273 BNT162b2	CD: 23 UC: 25	2 oltás után szerokonverzió IBD = kontroll Ab szint IFX és VDZ < kontroll
Dailey ¹⁷	BNT162b2: 21 mRNA-1273: 7 Ad26.CoV2.S: 5	IBD: 33	védőoltást követően magasabb az Ab titer, mint átvészelt betegség után
Khan ¹⁸	BNT162b2 mRNA-1273	CD: 2870 UC: 4506	7 nappal a 2. oltás után – kezeléstől függetlenül – 80,4% határosság
Shebab ¹⁹	BNT162b2	IBD: 58 kontroll: 58	IFX + IM kezelés esetén alacsonyabb IgG-, IgA- és neutralizáló Ab-szintek
Ben-Tov ²⁰	BNT162b2	IBD: 12231 kontroll: 36254	áttörései infékción IBD-ben valamivel magasabb és a CD-ben gyakoribb
Kappelman ²¹	BNT162b2: 1123 mRNA-1273: 692 Ad26.CoV2.S: 94	CD: 1110 UC: 494 IBDU: 305	anti-TNF + IM kezelés esetén a legalacsonyabb az Ab-válasz
Vollenberg ²²	BNT162b2: 89 mRNA-1273: 6	CD: 60 UC: 35 kontroll: 38	anti-TNF: szignifikánsan alacsonyabb sVNT és S-IgG Ab-szintek a második oltás után 3 hónappal, és nem szignifikánsan alacsonyabb 6 hónappal a második oltás után
Alexander ²³	BNT162b2 mRNA-1273 ChAdOx1 nCoV-19	IBD: 483 kontroll: 121	IFX±thiopurine vagy tofacitinib: alacsonyabb Ab titer mRNS: magasabb Ab titer időskor: alacsonyabb Ab titer
Edelman-Klapper ²⁴	BNT162b2	CD: 122 UC: 53 IPAA: 6 IBDU: 1 kontroll: 73	szignifikánsan alacsonyabb Ab-szint az anti-TNF-α csoportban
Frey ²⁵	BNT162b2: 43 mRNA-1273: 32	IBD: 75	anti-TNF-kezelés esetén fél év alatt szignifikánsan csökken az Ab titer
Lin ²⁶	BNT162b2 ChAdOx1 nCoV-19	IFX: 2279 VDZ: 1031	IFX kezelteknél alacsonyabb az anti-RBD Ab-koncentráció, rövidebb az Ab féléletidő, gyakoribb és korábban alakul ki az áttörései SARS-CoV-2 infékción (≥ 2 héttel a 2. oltás után IFX: 5,8%, VDZ: 3,9%)

Ab: antitest, Ad26.CoV2.S: Johnson & Johnson vakcina, BNT162b2: mRNS Pfizer/BioNTech vakcina, CD: Crohn-betegség, ChAdOx1 nCoV-19: Oxford/AstraZeneca vakcina, IFX: infliximab, IBDU: nem klasszifikálható IBD, IM: immunmodulátor, mRNA-1273: Moderna vakcina, sVNT: surrogate virus neutralization test, UC: ulceratív colitis, UST: ustekinumab, VDZ: vedolizumab

Alacsonyabb az antitest koncentráció a hatvan év feletiekben, az immunmoduláns kezelésen lévőkben, a Crohn-betegeken (CD) és az aktív dohányzóknál. Átvészelt betegséget követő oltás után magasabb antitestkoncentrációt mértek.¹³ Ezek a szerzők igazolták azt is, hogy PCR-teszttel igazolt COVID-19 betegséget követően is alacsonyabb az IFX-kezeltek antitestszintje, mint a VDZ-kezelteké.¹⁴

Kappelman és mtsai 317 IBD betegben a második mRNA-oltást követően 64 nappal 95%-os szerokonverziót állapítottak meg, de a szteroidkezelésen lévőkben ennél alacsonyabbat, 85%-ot mértek.¹⁵

Wong és mtsai vizsgálatába 23 CD és 25 UC beteg került. A szerokonverzió IFX- és VDZ-kezelés mellett is elmaradt a kontroll csoportban mérttől.¹⁶

Dailey és mtsai SARS-CoV-2 fertőzést, illetve vak-

cinációt követően mérték és hasonlították össze az antitestszinteket huszonhat évesnél (átlagéletkor 17 év) fiatalabb, biológiai kezelést kapó (IFX vagy VDZ) gyulladásos bélbetegeken. A PCR-ral igazolt fertőzést követően az IBD-csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt az antitestszint, és hat hónap múlva a legtöbbjükönél el is tűnt. Védőoltást követően tizenötször magasabb antitesttiteret találtak, mint a betegséget követően, és minden egyénben megjelent a neutralizáló antitest.¹⁷

Khan és mtsai több mint hétezer két mRNS-oltásban részesült amerikai veterán IBD-beteget négy hónapon át követve azt találták, hogy az oltás hatékony, de a védettség csak a második oltást követően alakul ki. A betegek több mint 92%-a férfi volt, 68 éves átlagéletkorral, és közel kétharmaduk UC-ban szenvedett. Szemben a klinikai vizsgálati adatokkal ebben a retrospektív feldolgozásban a védőoltás nem 90, hanem csak 80%-ban bizonyult hatékonynak. A vakcinációs státuszra a kezelésnek nem volt hatása. A védőoltást követően kisebb eséllyel fertőződtek a betegek, és kisebb eséllyel lett súlyos vagy halálos kimenetelű a betegségük.¹⁸

Shebab és mtsai prospektív multicentrikus vizsgálatban 58 IBD és 58 kontroll mRNS vakcinációban részesült egyénben SARS-CoV-2 IgG, IgA és neutralizáló antitestet mértek. IFX kombinációs (azaz IF + immunmoduláns) kezelés esetén mindhárom antitestszintet alacsonyabbnak találták.¹⁹

Ben-Tov és mtsai retrospektív, tízezret meghaladó IBD beteget érintő vizsgálatában a második mRNS-oltást követően a hetedik és a tizennegyedik napon az átöröszes infektio nem szignifikánsan, de magasabb volt, mint a kontrollcsoportban. De ez csak CD-re volt így, az UC-betegek e téren nem különböztek az egészséges kontrolltól.²⁰

Kappelman és mtsai 1909 IBD-beteg prospektív vizsgálatában az mRNS vakcinációt követően 96%-ban találtak pozitív antitestválaszt. Az antitestválaszt nem adók idősebbek (OR: 2,1), és negatívan befolyásolja az antitestválaszt az anti-TNF α , 6-mercaptopurin-, azathioprin-, methotrexatkezelés is (OR: 4,2). Sulphasalazin és 5-ASA vagy ustekinumabkezelés esetén kisebb eséllyel marad el az antitestválasz (OR: 0,3, ill. 0,2). A vedolizumab és a szisztémás szteroid alkalmazásának szignifikáns hatását nem tapasztalták. CD-betegekben nagyobb eséllyel marad el az immunválasz, mint UC-ban szenvedőkben, de a különbség nem bizonyult szignifikánsnak. A humorális immunválaszt befolyásoló rizikótényezőknek, csökkenő valószínűséggel a következőket találták: kombinált immun-suppresszív (anti-TNF + immunmoduláns) kezelés (az antitest titer százalékos csökkenése: -77%), anti-TNF terápia (-62%), BNT162b2 versus mRNA-1273 (-50%), per os szteroidkezelés (-40%), budenosid (-33%), thiopurin monoterápia (-29%) és az életkor előrehaladtával évtizedenként (-12%). A második mRNS oltást követő hatodik héttől a tizenkettedik héig hetente mérve az emberben SARS specifikus anti-

RBD (receptor binding domain) immunglobulin G (IgG) antitestszintet, azt találták, hogy a BNT162b2 oltást követően gyorsabb a csökkenés, mint a mRNA-1273 vakcináció után. Az Ad26.COVS adenovirus vektorvakcina egyetlen oltást igénylő forma után három hónap múlva az oltottak 81%-ában találtak antitestválaszt.²¹ Az anti-RBD IgG kvantitatív meghatározása mellett elvégezték a fertőzésre típusos, de védőoltást követően ki nem alakuló SARS-CoV-2 nucleokapszid (N) fehérje elleni antitest kvalitatív meghatározást is. Azt a 65 beteget, akikben kimutatható volt a nucleokapszid antitest kizárták a vizsgálatból. A második oltást követő 67. napon mérték az antitesttiteret. A betegek 36%-a anti-TNF- α monoterápián volt, és 11% az anti-TNF- α kezelés mellett egyéb immunmoduláns gyógyszert is kapott.

Vollenberg és mtsai a humoralis immunválaszt anti-RBD antitest (SARS-CoV-2 S-IgG) kvantitatív meghatározással és a neutralizációs potenciált surrogate vírus neutralizációs teszttel (sVNT) végezték 95 IBD-betegben és 38 egészséges kontrollszemélyben. A mérések az első és a második védőoltás előtt, illetve 3 és 6 hónappal a második vakcinációt követően történtek. A második oltást követően mindenkinél volt szerokonverzió, de IBD-ben az első oltás után, és 3, illetve 6 hónappal a második oltást követően az antitestszint és a neutralizációs kapacitás is alacsonyabb volt. Infiximabkezelés mellett a második oltást megelőzően és 6 hónappal a második oltást követően szignifikánsan alacsonyabb sVNT értékeket mértek, mint egészséges kontrollszemélyekben.²²

Alexander és mtsai multicentrikus prospektív vizsgálatban 53–92 nappal a második oltást követően mérték az antitestválaszt. Az antitestválasz mértéke az alkalmazott immun-suppresszív kezeléstől függően változó volt. Az IFX-kezelteken a spike protein antitest az egészséges kontrollhoz viszonyítva szignifikánsan alacsonyabb volt, ahogy IFX+thiopurin vagy +tofacitinib kezelés esetén is. Az mRNS-vakcináció esetén az antitest titer magasabb volt, mint vektorvakcina mellett. Az időskor alacsonyabb antitesttiterhez vezetett. E vizsgálat szerint az IFX-monoterápia esetén az oltottak 10, IFX+immunmoduláns kezelés esetén 13%-ában nem alakul ki humorális immunválasz.²³

Edelman-Klapper és munkatársainak közleménye prospektív kontrollált multicentrikus izraeli vizsgálat teljes, azaz kettő mRNS- (BNT162b2) oltásban részesült IBD-betegekről, akiket a második oltást követően még négy héten át követtek. Tüskefehérje elleni antitestszinteket, funkcionális aktivitást, anti-TNF szérumszinteket mértek, és a nem kívánt mellékhatásokat figyelték. A vizsgálatban 73 egészséges kontroll mellett 185 IBD (CD: 122, UC: 53, IPAA: 6 és IBDU: 4) beteg vett részt, akik közül anti-TNF- α kezelésen 67 (CD: 56, UC: 8, IPAA: 2 és IBDU: 1) és nem anti-TNF- α terápián 118 (CD: 66, UC: 45, IPAA: 4 és IBDU: 3) beteg volt. Az első oltást követően a kontrollcsoport minden tagja szeropozitív lett, de az IBD-seknek csak

a 93%-a; függetlenül az alkalmazott terápiától. A második oltást követően minden résztvevő szeropozitívvá vált, de az túskefehérje elleni antitestszint szignifikánsan alacsonyabb volt az anti-TNF- α csoportban, mint az ilyen kezelést nem kapó, illetve egészséges egyéneknél. A neutralizáló és inhibitorfunkciók hasonlóan alakultak. Az anti-TNF- α gyógyszer szintjéről ezek az eltérések függetlenek voltak. Áttöréses fertőzés mindhárom csoportban 2% körüli volt, és eltérést a nem kívánt hatásokban sem tapasztaltak. A védőoltás az IBD aktivitását nem befolyásolta egyik csoportban sem.²⁴

Frey és mtsai az anti-spike antitestválaszt mérték 75 IBD-s mRNS-vakcinációban részesült betegen, a teljes vakcináció után 1, 3, és 6 hónap múlva. Hat hónap múlva minden betegnek volt megfelelő anti-RBD antitestje: 78,7%-nak (59 fő) magas, a többieknek alacsony. A 16 betegnek, akiknél alacsony antitestszintet találtak, a 75%-a (12 fő) anti-TNF- α kezelésen volt és 63%-uk (10 fő) anti-TNF- α monoterápiában részesült. Míg a VDZ és a tofacitinib kezeltek mindegyike magas antitestszinttel rendelkezett, az ustekinumabbal kezeltek 88,2%-áról, az anti-TNF- α kezelteknek csak a 68,4%-áról volt ez elmondható. Akiknek a komplett oltást követően egy hónap múlva magas antitestszintjük volt, megtartották azt, kivéve, ha anti-TNF- α -kezelésen voltak. Anti-TNF- α -kezelés esetén a kezdeti magas antitestszint is fél éven belül szignifikánsan csökkent.²⁵

Lin és mtsai közleménye szerint komplett BNT162b2 vagy ChAdOx1 nCoV-19 oltást követően az IFX-al kezeltben alacsonyabb az anti-RBD antitestkoncentráció, rövidebb az antitest féléletideje, gyakoribb és korábban alakul ki az áttöréses SARS-CoV-2 infekció, mint a VDZ-al kezeltben, de a BNT162b2 vakcina magasabb antitestkoncentrációt eredményezett, mint a ChAdOx1 nCoV-19 védőoltás (1084 U/ml vs 290 U/ml). A féléletidőt negatívan befolyásolta a dohányzás is, és amíg azt ChAdOx1 nCoV-19 oltást követően 45 napnak mérték, BNT162b2-t követően csak 30 nap volt. Az átvészelt fertőzést követő oltás mindkét csoportban erőteljesebb humorális választ eredményezett. Vedolizumabbal kezelt antitestkoncentrációja és az első oltást követő szerokonverzió 4–6-szor magasabb, mint infliximab esetén. A második oltást követően a különbség bár kisebb, de megmarad. T-sejtes immunválasz a biológiai kezeléstől és az alkalmazott vakcinától függetlenül a betegek ötödében nem alakult ki.²⁶

Jena és mtsai 46 vizsgálat metaanalízisét végezték el. A közlemény szerint a szerokonverzió IBD-ben érdemben nem tér el az egészségesekétől, 96%-os a 98%-kal szemben. Szteroid- és anti-TNF+immunmodulátorral történő kezelés esetén kissé alacsonyabb, de az eltérés nem szignifikáns; 93, ill. 94%. Az anti-TNF-kezelés önmagában, illetve a vedolizumab, az ustekinumab és a Janus-kináz inhibitor kezelés nem befolyásolja a szerokonverziót. Az mRNS védőoltás 97%-os, a vektorvakcinával történő pedig alacsonyabb, 87%-os szerokonverziót eredményez. Az antitest titer csökke-

nése már a komplett vakcinációt követő negyedik héttől elkezdődik. A csökkenés gyorsabb az anti-TNF, az immunmodulátor és ezek kombinált terápiáján lévőkben.²⁷ Az áttöréses infekció nem lesz gyakoribb. A neutralizációs válasz IBD-ben alacsonyabb. Egyéb IMID-kórképekben anti-TNF+immunmodulátor-kezelés mellett a szerokonverzió szignifikánsan alacsonyabb, aminek oka lehet, hogy az IBD-ben alkalmazottól eltérő kombinációkról lehetett szó, de az is állhat a háttérben, hogy az IBD-ben kisebb esetszámú vizsgálatok állnak rendelkezésre. Magyarázat lehet az is, hogy Jena és mtsai metaanalízisében befolyásoló tényező a heterogenitás: eltérő betegpopuláció (melyik IBD és annak aktivitása, életkor, gyógyszeres kezelés, társbetegségek), eltérő vakcinák, a szerokonverzió és a kimenetel meghatározása, a laboratóriumi mérési eljárások stb.

A COVID-19 elleni védőoltás biztonságossága

Alapvető elvárás, hogy a védőoltás ne csak hatásos, hanem biztonságos legyen IBD-ben is. Ennek jelentősége akkor vált még inkább hangsúlyosabbá, amikor a súlyos, végzetes kimenetelű trombotikus szövődményekről jelentek meg beszámolók. Az IBD-betegek jelentős része félt a mellékhatásoktól és félt, hogy a vakcinációt a gyulladással járó bélbetegség fellángolásához vezethet. Tartottak attól is, hogy ismeretlen okból kialakuló betegségekre egy újfajta hatásmechanizmusú védőoltást kapnak, olyat, amiről semmilyen megelőző tapasztalat sincs. A kérdések mára sokat tisztultak, hisz jelenleg a biztonságosságot illetően is elsősorban az mRNS vakcinákról rendelkezünk vizsgálatokkal.

Az átlagnépességben az első mRNS-oltást követően 13,5%-nál, vektorvakcinációt követően pedig 33,7%-nál észleltek szisztémás és 71,9, illetve 58,7%-ban lokális tüneteket. A második mRNS-oltás után több lett a szisztémás tünet (22%) és valamivel kevesebb a lokális tünet (68,5%).²⁸ COVID-19 fertőzést követő vakcináció esetén az első és a második oltást követően is gyakoribbak a mellékhatások, mint a betegségen át nem esetekben.

A mellékhatások nagy része az oltást követő 24 órán belül jelentkezik. A különös jelentőséggel bíró oltási szövődmények többnyire nem egy, hanem 30 napon belül jelennek meg. Az anaphylaxiát, a szívinfarktust, a myocarditist, a pericarditist az arcidegbénulást, a coagulopathiákat, a tromboembóliákat, a Guillain-Barré-szindrómát, a myelitis transversát, a narcolepsiát, az encephalomyelitist, az immunthrombocytopeniát, és a ChAdOx1 nCoV-19 vakcinációt követően leírt vakcina indukálta immuntrombotikus thrombocytopeniát (VITT) sorolhatjuk ebbe a csoportba. Az oltást követő tünetek azonban eltörpülnek a betegséggel járók mellett, és a ritka kivételektől eltekintve pusztán átmeneti kellemetlenségek. Ezek a szövődmények is lényegesen gyakoribbak a betegségben, mint az oltást követően.

2. táblázat. Mellékhatások gyakorisága a védőoltást követően IBD-ben a száznál nagyobb esetszámú közlemények alapján

Csoportosítás szempontjai		Gyakoriság (%)
Vakcina típusa	mRNS	37-55
	mRNS és vektor*	53-74
Dózis	egy oltás	37-57
	két oltás	53-74
Lokális	mRNS	35-72
	mRNS és vektor*	86-87
Szisztémás	fáradtság	30
	fejfájás	23
	myalgia	18
	borzongás	15
	láz	10
	arthralgia	10
	tápcsatornai tünet	6-8
	bőrtünet	1
Súlyos (SAE)	2	
IBD flare	2	

* olyan vizsgálatok, amelyekben nem vizsgálták külön-külön az egyes védőoltások okozta nem kívánt hatásokat, flare: fellángolás, SAE: serious adverse event

Az IBD-ben észlelt nem kívánt hatásokat a 2. táblázat foglalja össze.²⁹ Leggyakoribbak az oltás helyén jelentkező helyi reakciók (pír, duzzanat, fájdalom), a fáradtság, rossz közérzet, a fejfájás, myalgia, arthralgia és a láz. Súlyos mellékhatás (azaz a napi tevékenységet korlátozó vagy kórházi kezelést igénylő) lényegesen ritkábban alakult ki. Az oltást követő mellékhatások egyrészt zömmel enyhék, másrészt rövid idő alatt lecsengenek, és nem térnek el az átlagtól.³⁰ Az első védőoltást követő szisztémás mellékhatások rizikófaktora a lezajlott COVID-19 betegség és női nem; a második oltásé pedig az ötven év alatti életkor, a női nem, az anti-TNF és VDZ kezelés.³¹

A CORALE-IBD vizsgálatban a harmadik mRNS-oltást követően valamivel kevesebb mellékhatást regisztráltak, mint a második után, de a gyomor-bélrendszeri tünetek gyakoribbá váltak. A súlyos tünet azokban gyakoribb, akiknek a második oltás után is voltak súlyos tünetek. Gyakoribb és kifejezettebb tüneteket a fiatalokban észleltek. A mellékhatások jellege viszont nem változott, az esetek közel felénél jelentkező lokális reakciótól a kb. 2%-ban előforduló memória- és hangulatzavarig terjed. Az IBD-s oltottak harmadánál fáradtság és általános gyengeség, rossz közérzet, nyelődüknél fejfájás, szédülésérzés, közel minden ötödiknél láz, ízületi- és izomfájdalom, illetve kevesebb mint 10%-nál hányinger és hányás, vagy alvászavar, vagy lymphadenomegalia, vagy torok száj, szem, fülészeti panaszokkal, vagy köhögéssel, légúti panaszok megjelenésével kell számolni.³²

A rendelkezésre álló klinikai vizsgálatok szerint az

oltás biztonságossága IBD-ben az átlaggal egyező, sőt az immunosuppresszív kezelésen lévőkön – egyes (nem nagy esetszámú) vizsgálatok szerint – ritkábbak a mellékhatások. Az IBD-fellángolások jellemzően nem súlyosok, nem is tartanak hosszan, és csak elvétve igényelnek terápiamódosítást. A fellángolás és a gastrointesztinális mellékhatások meghatározása azonban a közleményekben nem egységes. Amit egyesek fellángolásnak tekintettek, azt más közleményekben a mellékhatások közé sorolták.

Harmadik (kiegészítő alapimmunizációs) védőoltás (A harmadik oltás [third primary dose] nem azonos az emlékeztető [booster] oltással)

A vizsgálatok igazolták, hogy az immunmoduláló kezelésen lévőkben csökkent az oltást követő immunválasz, és idővel ez a csökkent védettség is eltűnik. A második oltást követően 14–18 héttel az antitestszint olyan alacsonyra csökken, amelyről úgy tartjuk, hogy már nem biztosít védettséget. Vedolizumabbal kezelték és egészségesek esetén ilyen csökkenést nem tapasztaltak. A kortikoszteroidokról kevés adat áll rendelkezésre, de azok azt mutatják, hogy a szerokonverzió ekkor is csökkent.²⁷ Elsősorban az anti-TNF, de általában az immunmoduláló kezelésen lévőkben felvetődik a további védőoltás vagy más séma szerinti vakcináció alkalmazása.

Az angol irányelv szerint a közepesen, illetve súlyosan immunkompromittált és az immunosuppresszív kezelésen lévőknek harmadik (mRNS) SARS-CoV-2 elleni védőoltást kell adni.³³ Az első és a harmadik oltás közt eltelt időt illetően az ajánlások sokat változtak és országonként eltérőek. A második és a harmadik oltás közt legtöbbször azt javasolják, hogy teljen el legalább három hónap. Súlyos immunosuppresszió esetén, illetve Ad26.CoV2.S vakcina után elegendő, ha csak két hónap telik el a két oltás között. Utóbbi ajánlás vonatkozik a 10–14 napnál hosszabban több mint napi 20 mg prednizolont szedőkre, az anti-TNF, az IL-12/23- és a Janus-kináz inhibitor kezelésen lévőkre. Az angol ajánlás ide sorolja az oltást megelőző három hónapban több mint heti 20 mg methotrexat, napi több mint 3 mg/kg azathioprin, több mint napi 1,5 mg/kg 6-mercaptopurin és napi több mint 1 gramm mycophenolatkezelésen lévőket. Ezek a betegek a harmadik oltást – ha csak lehet – két héttel azután kapják meg, hogy a fenti immunosuppresszív kezelést leállították. Ezt javasolja az amerikai gyógyszerhatóság, az FDA is. A 2022. januári magyar ajánlás is ezt írja elő, kiegészítve azzal, hogy az alapimmunizálás három oltásból álljon a több mint 4 héten át tartó, napi több mint 10 mg prednizolonnak megfelelő kezelésen lévők esetében is, és ezt javasolja az elmúlt három hónapban autoimmun betegség miatt biológiai, vagy Janus-kináz inhibitor, vagy IL-12/23 inhibitor kezelésben részesülőknek is. A WHO minden Sinopharm és Sinovac védőoltásban részesült 60 év feletti számára is harmadik ol-

tást javasol. A hazai javaslat a kiegészítő alapimmunizációs, azaz harmadik dózisnak mRNS-vakcinát javasol.

Megbeszélés

Amint a COVID-19 fertőzés következményeiről gyarapodnak az ismereteink, változik a gyulladásoz bélbetegségben szenvedőkre vonatkozó stratégiánk is. Mostanra rendelkezünk már annyi – vizsgálatokon alapuló – adattal, hogy a kérdésben megalapozott javaslatokat tudunk tenni. Az IBD önmaga, de az immunrendszer működését befolyásoló immomoduláns kezelések sem rizikófaktorai a súlyos lefolyású COVID-19-nek, de az időskor, a társbetegségek, a kortikoszteroidkezelés igen.^{34, 35}

A vakcina a modern medicina eredményeinek egyik kulcsa, a közegészségügy fontos reprezentánsa. A védőoltásokkal fertőző betegségek sora előzhető meg, köztük halálos kimenetelűek is. A COVID-19 elleni védőoltás csökkentette a SARS-CoV-2 transzmissziót, a kórházi kezelést igénylő súlyos és a halálos kimenetelű betegség gyakoriságát. A kezdeti kis esetszámú és a későbbi nagy esetszámú „valóvilág” adatok egybeesően igazolják, hogy védelem csak a teljes oltási sort követően, azaz a második vakcinát követően alakul ki. A második oltást követően védetté válnak az immunosuppresszív kezelésen lévő IBD betegek is.

Az oltást követő immunitásról azonban nagyon sok mindent még mindig nem tudunk. Nem tudjuk, hogy a vakcináció IBD-ben hosszú távon milyen védelem nyújt a súlyos COVID-19 betegséggel szemben, hogy milyen lesz a tartós antitest és celluláris immunválasz, a B-sejt memória stb. Azt azonban tudjuk, hogy a betegek túlnyomó többségében kimutatható a humorális immunválasz. Igazolódott az is, hogy az oltás hatásossága IBD-ben alig tér el az átlagtól, és hogy az oltás biztonságos is, és nem vezet az IBD fellángolásához sem. Megbízható és viszonylag nagyszámú adattal azonban csak az mRNS vakcinát illetően rendelkezünk.

A vakcinára adott válasz multifaktoriális, és azt az immunosuppresszív gyógyszerek hatásmechanizmusuktól függően eltérő mértékben befolyásolhatják. Az anti-TNF-kezelésen lévő IBD-betegek fokozott figyelmet igényelnek. Ők a védőoltás(ok)ra csökkent immunválaszt adnak, ezért védelemük rövidebb időre szól, és az újra fertőződésnek jobban kitéttek. A szignifikánsan alacsonyabb antitest és neutralizációs titer miatt indokolt, hogy ők időben megkapják a második, majd mielőbb a harmadik alapimmunizációs oltást is. Időskorban is szignifikánsan alacsonyabb az antitestszint, ezért a hatvan év feletti IBD-betegek kockázata kétszeresen is fokozott.

Bár az antitest titer mértékének a klinikai jelentősége nem ismert, a csökkenő tendencia mégis segíthet abban, hogy meghatározzuk azok körét, akiknek további védőoltás(oka)t kellene javasolni. Harmadik oltás javasolható a non-respondereknek, és talán azoknak is,

akik a két oltást ugyan megkapták, de a betegségen még nem estek át. A harmadik oltás esetükben sem emlékeztető oltás, hanem a megfelelő védelem biztosító oltási sor része.

Az újabb és újabb mutánsok megjelenése miatt sok a nyitott kérdés a tartós védelemről, és ezért folynak a vakcinafejlesztések is. Izrael 2022 januárjában negyedik oltást javasolt az újra fertőzésnek jobban kitétteknek: az immunkompromittáltaknak, az egészségügyi dolgozóknak és a 60 év felettieknek.

Nemcsak a gasztroenterológusnak, hanem minden orvosnak feladata, hogy megnyugtassa és tájékoztassa a betegeket az oltás biztonságosságáról és hatékonyságáról.

Irodalom

1. **Tinsley A, Navabi S, Williams ED és mtsai:** Increased risk of influenza and influenza-related complications among 140,480 patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019; **25**: 369-376.
2. **Baddley JW, Cantini F, Goletti D és mtsai:** ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents). *Clin Microbiol Infect* 2018; **24(Suppl 2)**: S10-S20.
3. **Winthrop KL, Mariette X, Silva JT és mtsai:** ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect* 2018; **24 (Suppl 2)**: S21-S40.
4. **Redelman-Sidi G, Michilein O, Cervera C és mtsai:** ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors). *Clin Microbiol Infect* 2018; **24 (Suppl 2)**: S95-S107.
5. **Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR és mtsai:** ACG clinical guideline: preventive care in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2017; **112**: 241-258.
6. **Rahier JF, Magro F, Abreu C és mtsai:** Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; **8**: 443-68.
7. **García-Serrano C, Mirada G, Marsal JR és mtsai:** Compliance with the guidelines on recommended immunization schedule in patients with inflammatory bowel disease: implications on public health policies. *BMC Public Health* 2020; **20**: 713.
8. **Lu Y, Jacobson DL, Ashworth LA és mtsai:** Immune response to influenza vaccine in children with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009; **104**: 444-453.
9. **Sempere L, Almenta I, Barrenengoa J és mtsai:** Factors predicting response to hepatitis B vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Vaccine* 2013; **31**: 3065-3071.

10. **Dotan I, Werner L, Vigodman S és mtsai:** Normal response to vaccines in inflammatory bowel disease patients treated with thiopurines. *Inflamm Bowel Dis* 2012; **18**: 261-268.
11. **van Aalst M, Garrido HMG, van der Leun J és mtsai:** Immunogenicity of the currently recommended Pneumococcal vaccination schedule in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Infect Dis* 2020; **70**: 595-604.
12. **Doornekamp L, Goetgebuuer RL, Schmitz KS és mtsai:** High immunogenicity to influenza vaccination in Crohn's disease patients treated with ustekinumab. *Vaccines (Basel)* 2020; **8**: 455.
13. **Kennedy NA, Simeng L, Goodhand JR és mtsai:** Infliximab is associated with attenuated immunogenicity to BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 SARS-CoV-2 vaccines in patients with IBD. *Gut* 2021; **70**: 1884-1893.
14. **Kennedy NA, Goodhand JR, Bewshea C és mtsai:** Anti-SARS-CoV-2 antibody responses are attenuated in patients with IBD treated with infliximab. *Gut* 2021; **70**: 865-875.
15. **Kappelman MD, Weaver KN, Bocchieri M és mtsai:** Humoral immune response to messenger RNA COVID-19 vaccines among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2021; **161**: 1340-1343.
16. **Wong SY, Dixon R, Pazos VM és mtsai:** Serologic response to messenger RNA coronavirus disease 2019 vaccines in inflammatory bowel disease patients receiving biologic therapies. *Gastroenterology* 2021; **161**: 715-718.
17. **Dailey J, Kozhaya I, Dogan M és mtsai:** Antibody responses to SARS-CoV-2 after infection or vaccination in children and young adults with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2022; **28(7)**: 1019-1026.
18. **Kahn N, Mahmud N:** Effectiveness of SARS-CoV-2 vaccination in a veterans affairs cohort of patients with inflammatory bowel disease with diverse exposure to immunosuppressive medications. *Gastroenterology* 2021; **161**: 827-836.
19. **Shebab M, Abu-Farha M, Alrashed F és mtsai:** Immunogenicity of BNT162b2 vaccine in patients with inflammatory bowel disease on infliximab combination therapy: a multicenter prospective study. *J Clin Med* 2021; **10**: 5362.
20. **Ben-Tov A, Banon T, Chodick G és mtsai:** BNT162b2 messenger RNA COVID-19 vaccine effectiveness in patients with inflammatory bowel disease: preliminary real-world data during mass vaccination campaign. *Gastroenterology* 2021; **161**: 1715-1717.e1.
21. **Kappelman MD, Weaver KN, Zhang X és mtsai:** Factors affecting initial humoral immune response to SARS-cov-2 vaccines among patients with inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2022; **117**: 462-469.
22. **Vollenberg R, Tepasse PR, Kühn JE és mtsai:** Humoral immune response in IBD patients three and six months after vaccination with the SARS-CoV-2 mRNA vaccines mRNA-1273 and BNT162b2. *Biomedicines* 2022; **10**: 171.
23. **Alexander AL, Kennedy NA, Ibraheim H és mtsai:** COVID-19 vaccine-induced antibody responses in immunosuppressed patients with inflammatory bowel disease (VIP): a multicentre, prospective, case-control study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; **7**: 342-352.
24. **Edelman-Klapper H, Zittan E, Shitrit AB és mtsai:** Lower serologic response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with inflammatory bowel diseases treated with anti-TNF α . *Gastroenterology* 2022; **162**: 454-467.
25. **Frey S, Chowdhury R, Conolly CM és mtsai:** Antibody response six months after SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; S1542-3565(22)00003-9.
26. **Lin S, Kennedy NA, Saifuddin A és mtsai:** Antibody decay, T cell immunity and breakthrough infections following two SARS-CoV-2 vaccine doses in inflammatory bowel disease patients treated with infliximab and vedolizumab. *Nat Commun* 2022; **13**: 1379.
27. **Jena A, Mishra S, Deepak P és mtsai:** Response to SARS-CoV-2 vaccination in immune mediated inflammatory diseases: Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2022; **21**: 102927.
28. **Menni C, Klaser K, May A és mtsai:** Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID symptom study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis* 2021; **21**: 939-949.
29. **James D, Jena A, Bharath PN és mtsai:** Safety of SARS-CoV-2 vaccination in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2022; S1590-8658(22)00210-9.
30. **Botwin GJ, Li D, Figueiredo J és mtsai:** Adverse events following SARS-CoV-2 mRNA vaccination among patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2021; **116**: 1746-1751.
31. **Weaver KN, Zhang X, Dai X és mtsai:** Impact of SARS-CoV-2 Vaccination on inflammatory bowel disease activity and development of vaccine-related adverse events: results from PREVENT-COVID. *Inflamm Bowel Dis* 2022; **28(10)**: 1497-1505.
32. **Li D, Debbas P, Cheng és mtsai:** Post-vaccination symptoms after a third dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *medRxiv* 2021 Dec 7; 2021.12.05.21266089. doi: 10.1101/2021.12.05.21266089. Preprint
33. The Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) advice on third primary dose vaccination [Internet]. c2021 [cited 2021 Dec 18]. <https://www.gov.uk/government/publications/third-primary-covid-19-vaccine-dose-for-people-who-are-immunosuppressed-jcvi-advice/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation-jcvi-advice-on-third-primary-dosevaccination>
34. **Siegel CA, Melmed GY, McGovern DP és mtsai:** SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel diseases: recommendations from an international consensus meeting. *Gut* 2021; **70**: 635-640.
35. **Brenner EJ, Ungaro RC, Geary RB és mtsai:** Corticosteroids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: results from an international registry. *Gastroenterology* 2020; **159**: 481-491.e3.

Levelezési cím: Dr. Taller András
 Uzsoki Utcai Kórház a Semmelweis Egyetem Oktató Kórháza, II. Belgyógyászati Osztály
 1145 Budapest, Uzsoki u. 29–41.
 e-mail: taller@uzsoki.hu