



30  
éve

az orvostudomány  
szolgálatában

# LEGEARTIS MEDICINAE L A M

ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

## Gyulladás és autoimmunitás Covid-19-ben

A krónikus antikoaguláns-  
kezelés Covid-19-pandémia  
idején

Lipidcsökkentés  
Covid-19-járvány alatt

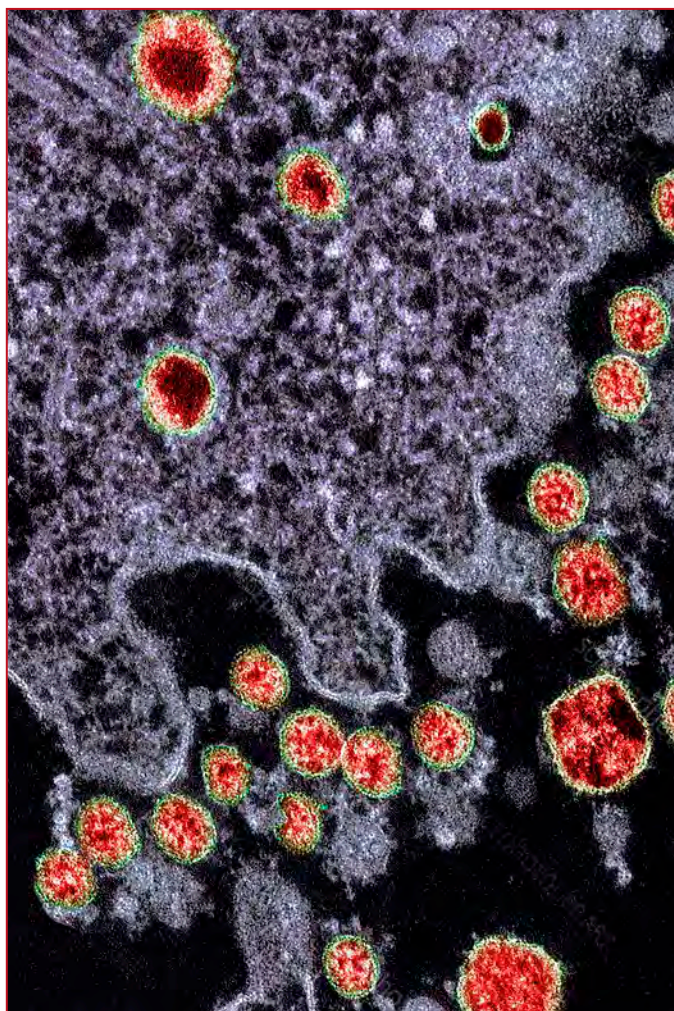
Hypertonia, COPD  
és Covid-19

## Covid-19 és a Parkinson-kór

Epilepszia koronavírus-  
járvány idején

A humán genetikai eltérések  
lehetséges szerepe Covid-19-  
fertőzésben

Az mRNS-technológia  
kezdetben nem tűnt  
sikertörténetnek



Együttműködésben  
a MOTESZ-szel



Színezett koronavírusok az első amerikai  
Covid-19-betegből

30  
éve

az orvostudomány  
szolgálatában

**SZERKESZTŐBIZOTTSÁG:**

BALOGH SÁNDOR KOMOLY SÁMUEL  
BALOGH ZOLTÁN KOVÁCS TIBOR  
BÁNFALVI ATTILA LAKATOS GERGELY  
BLASKÓ GYÖRGY LUKOVICH PÉTER  
CSEH KÁROLY MAGYAR ANNA  
CSERNI GÁBOR NÉMETH ISTVÁN  
DANK MAGDOLNA PINCZÉS ISTVÁN  
DEMETER PÁL RÁCZ ISTVÁN  
FALUS ANDRÁS ROMICS IMRE  
FRECSKA EDE SALAMON DÁNIEL  
FUSZEK PÉTER SÁNDOR JUDIT  
GÉHER PÁL SCHAFF ZSUZSA  
HAJNAL FERENC SINGER JÚLIA  
HARKÁNYI ZOLTÁN SOMLAI ZSUZSANNA  
HEGEDŰS KATALIN SZILASI MÁRIA  
HÓDI GABRIELLA TORNAI ISTVÁN  
HOLLÓ GÁBOR TÓTH EDIT ÁGNES  
KALÓ ZOLTÁN TÚRY FERENC  
KERPEL-FRONIUS SÁNDOR VARGA FATIMA  
KIS ADRIÁN VOKÓ ZOLTÁN  
WINKLER GÁBOR

A LAM teljes tartalma  
ingyenesen elérhető:



LEGEARTIS  
MEDICINAE  
LAM

**FŐSZERKESZTŐ:**

KAPÓCS GÁBOR

**EMERITUS FŐSZERKESZTŐ:**

FARSANG CSABA, NEMESÁNSZKY ELEMÉR

**FELELŐS SZERKESZTŐ:**

KAPITÁNY KATALIN

**TUDOMÁNYOS FŐMUNKATÁRS:**

BALÁZS PÉTER

**SZERKESZTŐK:**

AMBRUS CSABA, BENCZÚR BÉLA,  
BRYZ ZOLTÁN, TORZSA PÉTER, VÁLYI PÉTER

**KULTURÁLIS SZERKESZTŐ:**

RÉVÉSZI VALÉRIA

**TUDOMÁNYOS  
TANÁCSADÓ TESTÜLET:**

BEDROS J. RÓBERT, BEREZKI DÁNIEL,  
CSIBA LÁSZLÓ, FÜLESDI BÉLA,  
JERMENDY GYÖRGY, KOVÁCS JÓZSEF,  
OLÁH EDIT, PARAGH GYÖRGY,  
ZÁMOLYI KÁROLY

**NEMZETKÖZI TANÁCSADÓ TESTÜLET  
(INTERNATIONAL ADVISORY BOARD):**

ANTONIO COCA (BARCELONA)  
SERAP ERDINE (ISZTAMBUL)  
PETER GLOVICZKI (ROCHESTER)  
STEPHANE LAURENT (PÁRIZS)  
GIUSEPPE MANCIA (MILÁNÓ)  
LUIS MARTINS (PORTO)  
PETER METZGER (BÉCS)  
PETER NILSSON (MALMÖ)  
TIHAMER ORBAN (BOSTON)

**SZERKESZTŐSÉGI TITKÁR:**

FARKAS KLAUDIA  
JUHÁSZ JANKA JÚLIA

**LAM (LEGE ARTIS MEDICINÆ)**

Orvostudományi folyóirat

ALAPÍTVÁ 1990-BEN A MAGYAR ORVOSLÁS  
TUDOMÁNYOS ÉS MŰVÉSZI SZÍNVONALÁNAK  
EMELÉSÉRE, A NEMZET EGÉSZSÉGI  
ÁLLAPOTÁNAK JOBBÍTÁSÁRA.

Alapítók: dr. Bula Zoltán, dr. Frenkl Róbert,  
dr. Kapócs Gábor

Felelős kiadó: Cserni Tímea  
Borítóterv és tipográfia: Sándor Zsolt  
Tördelőszerkesztő: Boldog Dániel  
Korrektor: Kulcsár Gabriella  
Hirdetésfelvétel: Farkas Klaudia, Juhász Janka Júlia  
(farkas.klaudia@lam.hu, juhasz.janka@lam.hu)  
Pénzügyi vezető: Gál Csongor  
(gal.csongor@lam.hu)  
Vevőszolgálat: vevoszolgalat@lam.hu

A szerkesztőség és a kiadó címe:  
1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 75/A.  
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603  
Telefon: 316-4556, 316-4598, fax: 316-9600  
E-mail: lam@lam.hu

Megjelenik évente tízszer. A pontos kézbesítés  
érdekében a lakcímváltozást, kérjük, posta-  
címünkön jelentsék be, a régi és az új lakcím  
feltüntetésével.

A szerzőinknek szóló útmutató elérhető a  
www.elitmed.hu honlapon. A tudományos  
közlemények kéziratára vonatkozóan az  
Orvosi Folyóiratok Szerkesztőinek Nemzetközi  
Bizottsága által elfogadott követelményeket  
tartjuk irányadónak (Uniform Requirements for  
Manuscripts Submitted to Biomedical  
Journals). A folyóiratban megjelent közlemé-  
nyek a szerzők véleményét tükrözik, amellyel  
a szerkesztőség nem feltétlenül ért egyet.  
A hozzászólásokat, leveleket rövidítve, szer-  
kesztve közöljük.

© LITERATURA MEDICA 2021,

a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója  
Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti  
írásos és képi anyag közlési joga a kiadót illeti.  
A megjelent anyagnak – vagy egy részének –  
bármely formában való másolásához, felhasz-  
nálásához, ismételt megjelentetéséhez a kiadó  
előzetes írásbeli hozzájárulása szükséges. A  
kiadó a LAM-ban közölt hirdetések tartalmáért  
– sem a kereskedelmi, sem a magánjellelű hir-  
detések esetében – nem vállal felelősséget.

A „Lege Artis Medicinæ”, „LAM”,  
„Literatura Medica” nevek, valamint az újság  
címlapján látható szoboremléme védett.

ISSN 2063-4161 (elektronikus változat)  
ISSN 0866-4811 (nyomtatott változat)

Nyomdai munkálatok:

Pauker Nyomdaipari Kft.

Felelős vezető: Varga Szilárd  
kereskedelmi igazgató

Terjeszti: Magyar Posta Zrt.

1138 Budapest, Dunavirág utca 2–6.

**TABLE OF CONTENTS**

LAM 2021;31(5–6):161–240.

**LAM-SCIENCE****REVIEW ARTICLES**

- |  |     |
|--|-----|
| Inflammation and autoimmunity in COVID-19                                    | 167 |
| DR. ZOLTÁN SZEKANECZ, DR. SZILVIA SZAMOSI,<br>DR. GABRIELLA SZÜCS            |     |
| Practical aspects of anticoagulant treatment during<br>the COVID-19 pandemic | 177 |
| DR. ANDRÁS KOMÓCSI   |     |
| Lipid lowering therapy during COVID-19<br>pandemic                           | 185 |
| DR. LÁSZLÓ MÁRK  |     |
| Hypertension, COPD and COVID-19.<br>Focus on antihypertensive therapy        | 193 |
| DR. CSABA FARSANG  |     |
| COVID-19 and Parkinson's disease   | 201 |
| DR. ADRIÁN TÓTH, DR. ANNAMÁRIA TAKÁTS  |     |
| Epilepsy in coronavirus pandemic   | 207 |
| DR. ANNA SZÜCS, LALIT NARULA, DR. PÉTER HALÁSZ                               |     |

**COMMENT**

- |   |     |
|---|-----|
| COVID-19 vaccines are safe in patients<br>with epilepsy | 215 |
| DR. NÓRA PETŐ, DR. DÁNIEL FABÓ                          |     |

**REVIEW ARTICLE**

- |   |     |
|---|-----|
| Potential impact of human genetic variations<br>in COVID-19 infection | 217 |
| DR. RÉKA VÁRNAI, DR. L. JÓZSEF SZENTPÉTERI, DR. CSILLA SIPEKY         |     |

**REVIEW**

- |  |     |
|--|-----|
| Pathophysiology, transmission, diagnosis,<br>and treatment of coronavirus disease 19 | 221 |
| DR. ANDRÁS TEREBOSSY   |     |

**MOTESZ-PAGES**

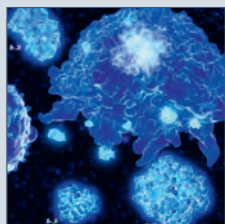
- |  |     |
|--|-----|
| Negative pressure wound care while COVID-19<br>pandemic: treatment of necrotizing fasciitis and<br>retroperitoneal abscess | 225 |
| DR. GERGELY ZÁDORI, DR. ZSOLT SUSÁN,<br>DR. CSABA ZSIGMOND TÓTH, DR. DEZSŐ TÓTH,<br>DR. ZSOLT SZENTKERESZTY                |     |

**ASCLEPION****INTERVIEW**

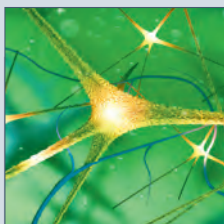
- |   |     |
|---|-----|
| mRNA technology did not initially appear to be<br>a clear success story | 232 |
| FERENC KATONA   |     |

**SPIRIT AND CULTURE**

- |  |     |
|--|-----|
| Hermit caves facing each other. New contacts<br>in art during the COVID pandemic | 236 |
| BOGLÁRKA CZIGLÉNYI   |     |



*A citokinvihar által kiváltott multiszisztémás inflammatorikus szindróma és következményes sokszervi károsodás a súlyos és kritikus fázisokban jelentkezik.*



*A Covid-19 megbetegedés hatására rosszabbodhatnak a Parkinson-kóros betegek motoros és nem motoros tünete, melyeket fokozottan kell monitorozni a fertőzés alatt.*

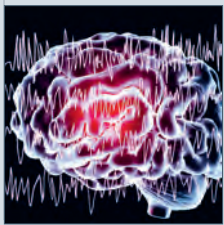
## LAM – TUDOMÁNY

### ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

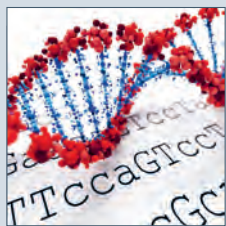
- 167 Gyulladás és autoimmunitás Covid-19-ben  
dr. Szekanecz Zoltán, dr. Szamosi Szilvia,  
dr. Szűcs Gabriella
  - 177 A krónikus antikoaguláns-kezelés gyakorlati kérdései Covid-19-pandémia idején  
dr. Komócsi András
  - 185 Lipidcsökkentés Covid-19-járvány alatt  
dr. Márk László
  - 193 Hypertonia, COPD és Covid-19. Fókuszban az antihipertenzív terápia  
dr. Farsang Csaba
  - 201 Covid-19 és a Parkinson-kór  
dr. Tóth Adrián, dr. Takáts Annamária
  - 207 Epilepszia koronavírus-járvány idején  
dr. Szűcs Anna, Narula Lalit,  
dr. Halász Péter
- KOMMENTÁR
- 215 Epilepsiás betegeknél biztonságosak a Covid-19-vakcinák  
dr. Pető Nóra, dr. Fabó Dániel



*Covid-19 miatt hospitalizált betegekben hypolipidaemiát írtak le, de a fertőzés utáni 3-6 hónapban magasabb LDL- és HDL-koleszterin-szint előfordulását is tapasztalták.*



*A koronavírusnak nincs speciális hatása az epilepsziára; az epilepszia önmagában nem növeli a megfertőződés veszélyét, és nem rontja a kimenetelét.*



A 3., 9. és 21. kromoszómán azonosított régiók többsége át-fedést mutat a súlyos Covid-19-betegek kromoszómáinak elemzése során azonosított területekkel.



Interjúnkban Pardi Norbert biokémikussal, a Pennsylvanai Egyetem kutatójával beszélgetünk, aki Karikó Katalinnal részt vett az mRNS oltási technológia kifejlesztésében.

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

- 217 A humángenetikai eltérések lehetséges szerepe Covid-19-fertőzésben

dr. Várnai Réka, dr. Szentpéteri L. József, dr. Sipeky Csilla

## SZEMLÉZÉS

- 221 A Covid-19 patofiziológiája, terjedése, diagnózisa és kezelése

dr. Terebessy András

## MOTESZ-OLDALAK

- 225 Negatívnyomás-terápia Covid-19-pandémia idején: fasciitis necrotisans és retroperitonealis tályog kezelése

dr. Zádori Gergely, dr. Susán Zsolt, dr. Tóth Csaba Zsigmond, dr. Tóth Dezső, dr. Szentkereszt Zsolt

## ASZKLEPION

### INTERJÚ

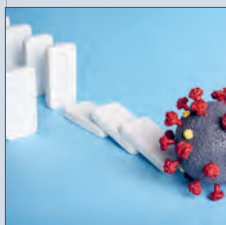
- 232 Az mRNS-technológia kezdetben nem tűnt egyértelmű sikertörténetnek

Katona Ferenc

### SZELLEM ÉS KULTÚRA

- 236 Egymásra néző remetebarangok – Új érintkezések a művészetben, Covid idején

Cziglényi Boglárka



A Covid-19 hosszú távú hatásai egyelőre ismeretlenek, de a súlyos betegségen átesettek valószínűleg komoly további következményekre számíthatnak.



A koronavírus-járvány kreatívan és villámgyorsan átrendezte a művészeti élet legkülönbözőbb területeit. Cikkünkben ezekre a leleményes megoldásokra vetünk egy pillantást.

## Gyulladás és autoimmunitás Covid-19-ben

SZEKANECZ ZOLTÁN, SZAMOSI SZILVIA, SZÚCS GABRIELLA

### INFLAMMATION AND AUTOIMMUNITY IN COVID-19

A Covid-19 lefolyását az eltelt idő és súlyosság szerint több stádiumra oszthatjuk. A citokinvihar által kiváltott multiszisztémás inflammatorikus szindróma (MIS) és a következményes sokszervi károsodás a súlyos és kritikus fázisokban jelentkezik. Patológiai szempontból fontos a gyulladás (endothelitis) és a microthromboticus események együttes előfordulása. Mindezek a légzési elégtelenség mellett cardiovascularis, idegrendszeri, hepaticus és renalis károsodást is okozhatnak. A Covid-19-hez autoantitestek termelődése és autoimmun betegségek is társulhatnak. A multiszisztémás inflammatorikus szindrómát kortikoszteroidokkal, citokinellenes antitestekkel, JAK-gátlókkal lehet csillapítani („repurposing”). A legtöbb IL-6-gátló és a baricitinib több vizsgálatban igen hatékonyak bizonyult, ha megfelelő stádiumban, a szisztémás gyulladás (MIS) igazolása mellett alkalmazták.

The course of COVID-19 has several stages according to the elapsed time and severity. Cytokine storm-induced multisystemic inflammatory syndrome (MIS) and consequent multiorgan failure occur in severe and critical phases. From a pathological point of view, there is important the co-presenting of inflammation (endothelitis) and microthrombotic events. Beyond respiratory failure, they may harm the cardiovascular and nervous system, the liver and the kidneys. COVID-19 may be associated also with production of autoantibodies and development of autoimmune diseases. Multisystemic inflammatory syndrome can be attenuated by corticosteroids, anti-cytokine antibodies and JAK inhibitors (“repurposing”). Most IL-6 inhibitors, and baricitinib proved to be effective in several studies, when applied in appropriate stage by MIS identification.

**SARS-CoV-2, Covid-19, citokinvihar, multiszisztémás inflammatorikus szindróma, anticitokin-terápia, JAK-gátlók**

**SARS-CoV-2, COVID-19, cytokine storm, multisystem inflammatory syndrome, anti-cytokine therapy, JAK inhibitors**

dr. SZEKANECZ Zoltán (levelező szerző/correspondent), dr. SZAMOSI Szilvia, dr. SZÚCS Gabriella: Debreceni Egyetem, ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék/University of Debrecen, Faculty of Medicine, Department of Rheumatology; H-4028 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. E-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu

Érkezett: 2021. március 10. Elfogadva: 2021. március 22.

<https://doi.org/10.33616/lam.31.010>

Az új típusú koronavírussal, a SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) okozza a Covid-19 (Coronavirus Disease 2019) betegséget (1). Mint látni fogjuk, a Covid-19 több szakaszból áll (2–4). Vírusfertőzést követően gyulladós szakasz kezdődik, amely végső soron a sokszervi érintettséghez és akár halálhoz is vezethet (2, 5). Emellett autoantitestek megjelenését és definitív autoimmun betegség kialakulását is észlelték, elsősorban súlyos SARS-CoV-2-fertőzést követően (6).

A Covid-19 lefolyása időben három szakaszra osztható:

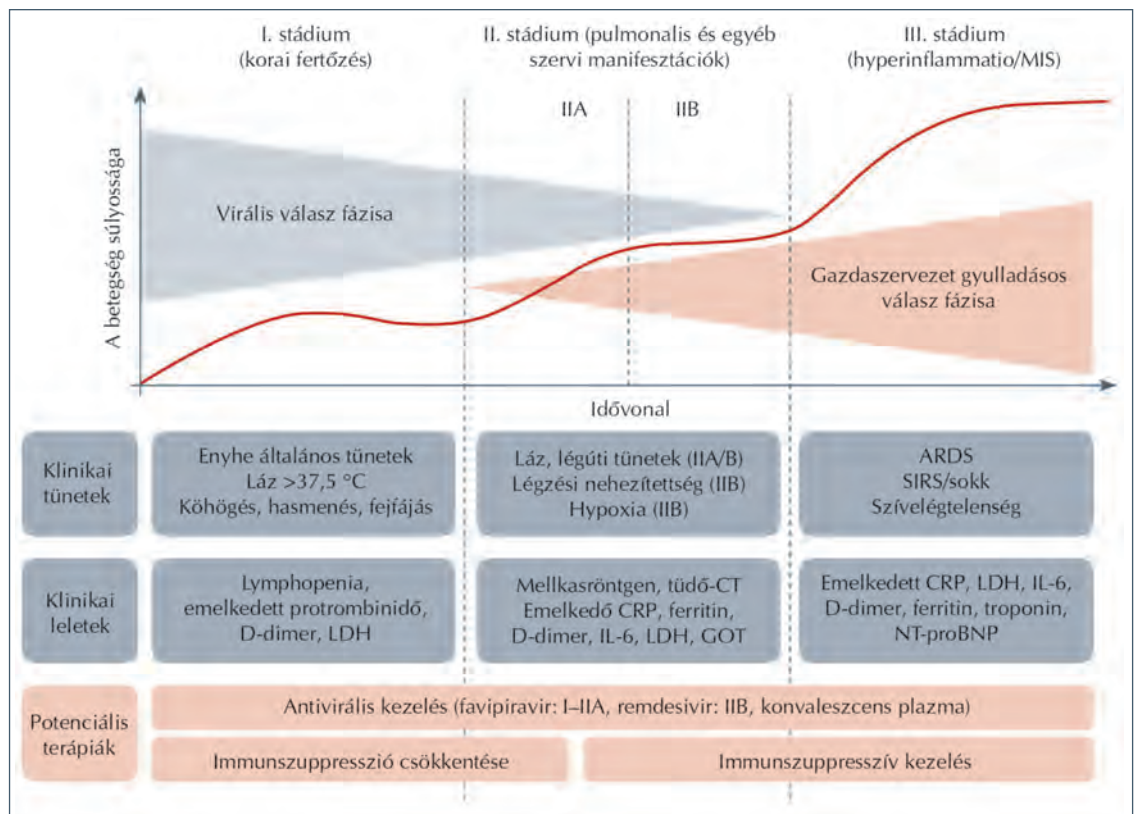
– I. szakasz: korai vírusfertőzés időszaka lázzal, légúti vagy gastrointestinalis tünetekkel, lymphopeniával.

**RÖVIDÍTÉSEK**

ACE-2: angiotenzinkonvertáz-enzim-2  
 Covid-19: Coronavirus Disease 2019  
 hIVIG: humán intravénás immunglobulin  
 IL-6R: IL-6-receptor  
 JAK-gátlók: Janus-kináz-gátlók  
 KS: kortikoszteroidok  
 MIS: multiszisztémás inflammatorikus szindróma  
 SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

– II. szakasz: pulmonalis fázis. Ezt két szakaszra osztják:

– IA.: nem hypoxiás, IIB.: hypoxiás fázis.



1. ábra. A Covid-19 súlyossági stádiumai és teendők (3)

– III. szakasz: multisztémás inflammatorikus szindróma (MIS), amelynek hátterében az úgynevezett citokinvihar áll (1. ábra) (2, 7, 8). A Covid-19 stádiumait, klinikumát és kezelését sémaszerűen az 1. táblázat mutatja.

Összefoglalónkban nem szólnunk a virológiai aspektusokról, a vakcinákról, a Covid-19 kliniku-

máról (részletesen), az antivirális kezeléssel (vírusellenes szerek, konvaleszcens plazma, vírusellenes antitestek), az intenzív és palliatív terápiairól. A Covid-19-et kísérő gyulladásos jelenségekre (citokinvihar, MIS), illetve az autoimmun folyamatokra fókuszálunk. Külön kitérünk a MIS felismerésére és monitorozására alkalmas

1. táblázat. A Covid-19 gyulladásos fázisai, felismerése és terápiai alapelvei (1, 2, 5–7)

Fázis	Jellemzők	Diagnosztika	Terápiás alapelvek
IIB. Pulmonalis fázis hypoxiával	tüdőgyulladás hypoxiával	klinikai tünetek (láz, légzési nehezítettség, arhythmia) CT: tejüveghomály, reticulatio, szervülő pneumonia vérgáz: SatO <sub>2</sub> <92% labor: kifejezett lymphopenia, thrombocytopenia, GOT, LDH, CRP, ferritin, IL-6 és D-dimer jelentős emelkedése, cTn és NT-proBNP mérsékelt emelkedés	antivirális kezelés tovább kis dózisú acetilszalicilsav LMWH profilaxis KS (1. dexametazon, 2. metilprednizolon) tüdőrintettségétől függően
III. MIS-fázis	MIS és több szervi elégtelenség*	klinikai tünetek [láz (>38 °C), légzési elégtelenség, ARDS, szívégtelenség, hipotenzió/sokk, vérzékenység, több szervi elégtelenség (tüdő, szív, máj, vese, idegrendszer, csontvelő)] CT: fehér tüdő labor: igen jelentős lymphopenia, thrombocytopenia, GOT, LDH, CRP, ferritin, IL-6, D-dimer, cTn, NT-proBNP jelentős emelkedés, PCT magas (bakteriális szuperinfekció) vagy normális	KS (1. dexametazon, 2. metilprednizolon), ha nem elég: citokingátlók (tocilizumab, anakinra, baricitinib, sarilumab?) kombináció: baricitinib + remdesivir hIVIG?

\*MIS: összes eset 2%-a, súlyos esetek 8–11%-a.

ARDS: akut respirációs distressz szindróma, CRP: C-reaktív protein, cTn: cardialis troponin, GOT: glutamát-oxalacetát transzamináz, hIVIG: humán intravénás immunglobulin, KS: kortikoszteroid, LDH: laktát-dehidrogenáz, LMWH: alacsony molekulású heparin, MIS: multisztémás inflammatorikus szindróma, NT-proBNP: N-terminális pro-B típusú natriureticus peptid, PCR: polimeráz láncreakció, PCT: procalcitonin

laboratóriumi biomarkerekre, mivel végső soron így tudjuk meghatározni a prognózist (2. táblázat). Végül bemutatjuk a gyulladás és autoimmunitás kezelésére alkalmazható gyógyszereket (3. táblázat).

## A Covid-19-hez társuló gyulladás patogene zise és patológiája

A SARS-CoV-2 a légutak és a bélfal epithelsejtjeit megfertőzve aktiválja az NLRP3-inflammasomát és az NFκB-jelátvitelt. Ez a két mechanizmus alapvető a természetes (autoinflammatio) és adaptív immunrendszer aktiválása szempontjából. Az autoinflammatio, amely nem tévesztendő össze az autoimmunitással (9), lázhoz és interleukin-1- (IL-1-) termelődéshez vezet. Mint látni fogjuk, az IL-1-gátlás is egy lehetőség a Covid-19 kezelésében. Az ugyancsak az epithelsejtekben és a macrophagokban aktiválódó NFκB-jelátviteli molekulán keresztül történik az immunsejtek (T-sejtek, macrophagok és neutrophilek) aktiválódása, illetve beindul ezen sejtekben több citokin [IL-2, IL-6, tumornecrosisfaktor-α (TNF-α), interferon-γ (IFN-γ)] termelődése (10, 11). Ez a citokinvihar szisztémás gyulladás révén légzési (ARDS) és többszervi

### 2. táblázat. A Covid-19-hez társuló MIS kritériumai (15)

Láz	≥38 °C
Ferritin (macrophagaktiváció)	≥700 µg/l
Hematológiai diszfunkció	Neutrophil/lymphocyta arány ≥ 10 vagy a szérumhemoglobin ≤ 92 g/l és a thrombocytaszám ≤110 G/l
Coagulopathia	D-dimer ≥1,5 µg/ml
Májkárosodás	LDH ≥400 E/l és a GOT ≥100 E/l
Szisztémás gyulladás	IL-6 ≥15 pg/ml, vagy CRP ≥150 mg/l

elégtelenséghez vezethet (10, 11). Az általa beindított szisztémás gyulladásos folyamatot nevezük MIS-nek (12).

A citokinvihar mellett újabban ismerték fel az úgynevezett bradikininvihart (13). A bradikinin termelését az angiotenzinkonvertáz-enzim-2 (ACE-2) stimulálja és magát a bradikininint az ACE bontja. A Covid-19-re az ACE-2 fokozott és az ACE csökkent termelése jellemző. Mint ismeretes, az ACE-2 a vírus sejt felszíni receptora. SARS-CoV-2-fertőzésben a vérben és a szövetelekben is megnő az ACE-2-koncentráció, aminek fokozott bradikininintermelés a következménye. A bradikinin is felelős a vasodilatatio, hypotensio, arrhythmia, pulmonalis oedema, és a központi idegrendszeri tünetek kialakulásáért (10, 13).

### 3. táblázat. A Covid-19-hez társuló gyulladás és autoimmunitás kezelésére alkalmazott gyógyszerek\*

Gyógyszer	Hatás	Adagolás	Javallat	Megjegyzés
<i>Ajánlott készítmények</i>				
Dexamethason	gyulladásgátló (KS)	PO/IV 6 mg (<10 napig)	IIB–III.	
Metilprednizolon	gyulladásgátló (KS)	IV 250 mg (1. nap), majd 80 mg (2–5. nap) vagy 0,5–1 mg/kg/nap maximum 7 napig	IIB–III.	szükség esetén kis dózisban IIA-ban is adható
Tocilizumab	biologikum (anti-IL-6R)	IV 4–8 mg/kg, maximum 800 mg egy alkalommal, szükség esetén >12 óra múlva egyszer ismételtető	IIB–III.	igazolt MIS és KS hatástalanság esetén
Baricitinib	JAK-gátló	PO 4 mg/nap	IIB–III. (remdesivirrel kombinációban ajánlott)	igazolt MIS és KS hatástalanság esetén
<i>Egyéb alkalmazható készítmények</i>				
Anakinra	biologikum (IL-1Ra)	SC INJ 3–4 × 100 mg/nap, maximum 15 napig	IIB–III.	igazolt MIS és KS hatástalanság esetén
Ruxolitnib	JAK-gátló	PO 2 × 10 mg /nap	IIB–III.	igazolt MIS és KS hatástalanság esetén
Sarilumab	biologikum (anti-IL-6R)	IV 200–400 mg	IIB–III.	igazolt MIS és KS hatástalanság esetén
hIVIG	humán immunglobulin	IV 0,5–1 g/kg/nap 5 napig	III. (refrakter esetekben)	refrakter, szelektált esetekben

\*Emellett: azithromycin (bakteriális szuperinfekció esetén, 500 mg/nap 5 napig), acetilszalicilsav (nap 100 mg), LMWH (50 NE/kg), szupportív szerek. hIVIG: humán intravénás immunglobulin, IL: interleukin, IL-1Ra: IL-1-receptor-antagonista, IL-6R: IL-6-receptor, INJ: injekció, IV: intravénás, JAK: Janus-kináz, KS: kortikoszteroid, LMWH: kis molekulású heparin, PO: per os, SC: subcutan



**Koronavírus-fertőzést követően gyulladásoz szakasz kezdődik, amely végső soron sokszervi érintettséghez, akár halálhoz is vezethet.**

Bár elsősorban a gyulladásoz jelenségekről kell szólnunk, a microvascularis és thromboemboliás jelenségek is szorosán ide kapcsolódnak. A vírusfertőzés és a gyulladás aktiválja az endothelsejteket és trombocytákat, a komplementrendszer, és következményesen a vér-alvadási kaszkádot. Ezért a szintén szervi károsodást okozó microthrombusok, végső soron a vírusfertőzés direkt hatása mellett, szintén a MIS következményei (14, 15). A Covid-19 előrehaladott stádiumában a szervekben (tüdő, bél, idegrendszer) endothelitist, vasculitist és az érfa-

keresztül plazma- és sejtés kiáramlást (vascular leak) mutattak ki (10, 14, 15).

Összességében a vírusfertőzést követően a gyulladásoz és thromboemboliás folyamatok szervi károsodáshoz, esetleg halálhoz vezetnek (2, 10, 15). Mint látni fogjuk, ezért nagyon fontos a monitorozás (klinikai, képalakító, biomarkerek), mert jelezheti a folyamat előrehaladását és a rossz prognózist. Végeredményben a Covid-19-et kísérő citokinvihar klinikai manifesztációt eredményező patológiai sarokkövei a következők (16):

- fokozott vascularis permeabilitás és bradikinvihar (szöveti oedema),
- gyulladásoz leukocytabevándorlás,
- citokinek és más gyulladásoz mediátorok termelődése (citokinvihar),
- kollagéndepozíció a szövetekben (fibrosis),
- neutrophil extracelluláris csapdák (NET),
- vér-alvadási kaszkádkaktiváció és microthrombusok kialakulása.

## A gyulladás következtében kialakuló klinikai eltérések: súlyosság és kimenetel

Mint jeleztük, részletesen nem szólnunk a klinikumról, csak röviden áttekintjük, hogy a fent ábrázolt gyulladásoz folyamat milyen szervi manifesztációkat hoz létre (1. táblázat) (2, 10).

Leginkább a légutak és a gyomor-bél rendszer érintettsége (epithelialis struktúrák) emelhető ki, hiszen a vírus az epithelsejteken szaporodik, és a gyulladás is a hámsejteket teszi tönkre (10). A fokozódó láz, mint láttuk, a fertőzés és az autoinflammatio következménye. A tüdő alveolitise ARDS felé halad. Közben száraz, majd produktív köhögés, torokfájás, majd fulladás, vérkőpés jelentkezik. A gastrointestinalis rend-

szert tüneteiként hányinger, hányás, hasmenés lépnek fel. A központi idegrendszer részéről fejfájás, zavartság, tudatvesztés, a szaglász és ízézés elvesztése, stroke, meningoencephalitis emelhető ki. A cardiovascularis tünetek, mint láttuk, részben a bradikininvihar következményei. Carditis, ischaemiás szívbetegege, thromboembolia, testszerte mikrocirkulációs zavarok mellett arrhythmia emelhető ki. Romló májfunkció (SGOT) és vesefunkció (oliguria, haematuria, proteinuria, hypotensio) kísérik a folyamatot. Conjunctivitis is felléphet (10).

Klinikai kimenetel szempontjából nyilván a viraemia és a vírusfertőzés mértéke (viral load) a mérvadó tényező, de a kifejezettebb citokinvihar és thromboemboliás manifesztációk is rontják a prognózist. Ezért sem szabad sokáig várni lázas állapotban, mert a MIS pár nap alatt kialakulhat (2, 10). Idősebb korban a Covid-19 súlyossága és a halálozása is fokozottabb. Ennek hátterében az ismert tényezőken (csökkent védekezőképesség, társbetegegeek stb.) kívül az áll, hogy idősebb korban elhúzódóbb a gyulladáskeltő citokinválasz és csökken az antivirális IFN- $\gamma$  termelése (17).

## A MIS diagnosztikája és monitorozása

A diagnosztika alapja a klinikum, a vírusdiagnosztika (PCR, antigén), a képalakító eljárások és a laboratóriumi biomarkerek (2, 3, 7, 8, 12). A biomarkerek különösen fontosak, szükségeseek a MIS igazolására (2. táblázat) (2, 12, 18). A fontosabb biomarkerek (például CRP, IL-6, D-dimer, ferritin) szintje az intenzív terápia, a respirátorkezelés szükségességével és a kimenetellel (túlélés) is összefügg (2. táblázat) (19, 20). A magas kiindulási D-dimert összefüggésbe hozták a kedvezőtlenebb túléléssel (19). Nagyon fontos ugyanis, hogy citokinvihar/MIS csak az összes Covid-19-beteg mintegy 2%-ában, a súlyos betegek 8–11%-ában alakul ki a IIB–III. stádiumban (21). A betegek többségében nem emelkedett a citokinszint, és általában a citokinémia Covid-19-ben kevésbé kifejezett, mint non-Covid ARDS-ben. A citokinvihart/MIS-t tehát igazolni kell, ugyanis amint azt látni fogjuk, az immun-suppresszív terápia is csak ebben a betegcsoportban hatékonyak (2, 3, 8, 20, 21).

## Autoimmunitás Covid-19-ben

Mint számos posztinfekciózus állapotban, a Covid-19 hatására is autoantitestek termelődhet-

nek és autoimmun betegségek alakulhatnak ki. A SARS-CoV-2 tüskefehérjében (spike protein) több mint 20 olyan 7 aminosavból álló heptapeptidet azonosítottak, melyek keresztreakálnak az emberi szervezet bizonyos fehérjéivel. A teljeség igénye nélkül, a humán fehérjék közül kiemelhető a miozin, IL-7, SUMO fehérjék, tirozinkinázok, neuralis és pajzsmirigyfehérjék és mások (6). Ez lehetőséget teremt az autoimmunitás kialakulására. Valóban, az S-protein antigenjeinek hatására számos patogén autoantitestet (anti-CCP, anti-SSA, antikardiolipin, anti-β2GPI, antiprotrombin, antithyreoidea stb.) írtak le. Mindezek nyomán megjelentek az első eseteleírások, sőt feldolgozások, amelyekben a Covid-19-et követően kialakuló SLE-ről, antifoszfolipid szindrómáról, ITP-ről, Kawasaki-kórról, Guillain-Barré-, illetve Miller Fisher-szindrómáról és más betegségekről számolnak be (6). Bár a vakcinákról itt most nem beszélünk, a félreértések elkerülése végett ki kell emelni, hogy *maga a vírus és nem a védőoltás okoz gyakrabban autoimmun betegséget.*

## A Covid-19-hez társuló MIS gyógyszeres kezelése

### Általános elvek

Összefoglalónkban nem szólnunk az antivirális szerekről, vakcinákról, a szupportív és palliatív terápiás eljárásokról és a járványügyi megfontolásokról. Ezekről az EMMI kézikönyve részletesen nyilatkozik (22). Thromboemboliás események megelőzésére és kezelésére terápiásan az enyhe és közepes súlyos esetekben alacsony molekulatömegű heparint (LMWH), trombocytággregáció-gátlót (kis dóziszú acetilszalicilsav), illetve direkt orális antikoagulánsokat (DOAC) javasolnak (1. táblázat) (23).

Többen meghatároznak egy optimális időablakot, amely a fenti stádiumokat is figyelembe véve, a legkedvezőbb lehet a MIS kezelésére (24, 25). Eszerint az első tünetek jelentkezésétől legalább 7 napon túl, de a hospitalizációt igénylő állapotromlás kezdetétől számított 14 napon belül ideális a kezelés. A túl korán vagy túl későn indított immunszuppresszív terápia esetleg sikertelen lehet (3, 24, 25). Mint említettük, ugyancsak fontos dolog a biomarkerek kérdése és a citokinvihar/MIS igazolása. Ez az állapot ugyanis a betegek csak egy töredékében alakul ki, másrészt, mint látni fogjuk, a nem válogatott betegcsoportokban végzett klinikai vizsgálatokban gyakran észleltek terápiás kudarcot (2. táblázat) (24, 25).

Ami az immunszuppresszív, gyulladásgátló szereket illeti, ezeket nem kifejezetten a Covid-19-hez társuló MIS és autoimmunitás kezelésére fejlesztették ki. Többségüket gyulladásgátló, autoimmun kórképekben jelenleg is használjuk, és hatékonyságuk alapján kerültek át a Covid-19 terápiás palettájára (repurposing) (3. táblázat). Használatukat az a fent részletezett elv indokolja, miszerint a Covid-19 IIB–III. stádiumai már lényegében a vírustól független, posztinfekciózus, gyulladásgátló folyamatok, amelyeket már elsősorban nem antivirális szerekekkel, hanem immunszuppresszióval kell kezelni (2, 10, 21).

### Szakmailag és hatóságilag is ajánlott szerek

A kortikoszteroidok (KS) a korai (I–IIA) fázisban inkább tilosak, mert retrospektív, autoimmun betegekben végzett vizsgálatokban a korábbi tartós KS-kezelés fokozta a Covid-19 iránti fogékonyságot és a betegség súlyosságát (26). Természetesen autoimmun betegekben, transzplantáltakban, ha szükséges a KS-kezelés, azt nem szabad leállítani (27). A Covid-19 MIS-sel járó súlyosabb eseteiben (IIB–III. stádium) azonban a dexamethason szignifikánsan csökkentette a halálozást. A hatékonyság jobb volt azokban, akiket invazívan kellett lélegeztetni (ITO) (27, 28). A kórházi halálozást és a klinikai kimenetelt a metilprednizolon is javította azokban, akikben kifejezett CRP-, D-dimer- és ferritinemelkedés volt (2. táblázat) (29). Végeredményben a KS-t a legtöbb protokoll közepes súlyos, oxigéninhaliációt igénylő (IIB) és súlyos, ITO-n respirátorral kezelt (III.) betegekben is ajánlja (27).

A citokingátló biológiai terápiás szerek közül az IL-6-receptor- (IL-6R-) gátló *tocilizumab* több vizsgálatban hatékonyan bizonyult, különösen, ha IIB–III. stádiumban (súlyos, ITO-kezelést igénylő esetek) alkalmazták. A *tocilizumab* javította a túlélést, csökkentette a respirátorkezelés szükségességét. Növelte az ITO-ról való kihelyezést, valamint hypoxia miatt hospitalizált betegekben a kórházból való elbocsátás esélyét (27, 30–32). A *tocilizumab* hazai betegekben is hatékonyan bizonyult (33). Figyelembe kell venni, hogy a *tocilizumab* mint receptorgátló, leszorítja a szabad IL-6-ot a receptorról, ezért a vérben átmenetileg növeli az

Covid-19-fertőzésnél leginkább a légutak és a gyomor-bél rendszer érintett, hiszen a vírus az epithelsejtekben szaporodik, és a gyulladás is a hámsejteket teszi tönkre.

IL-6-szintet. Ezért az IL-6-szint meghatározása csak kiinduláskor javasolt (19). A kezdetben KS-sel kezelt, de arra nem megfelelően reagáló betegekben a tocilizumab hozzáadott (add-on) terápiaként javasolt, így ugyanis javítja a klinikai képet és a túlélést (27, 29). Ezzel szemben a szponzor által végzett III. fázisú vizsgálatban, valamint több kisebb vizsgálatban nem igazolódott a tocilizumab hatékonysága. Ezek többségében a kudarc hátterében a nem megfelelő bevasztás (enyhe-középsúlyos stádiumú betegek is), illetve a biomarkerek vizsgálatának hiánya állhattak (2, 34, 35). De a szer még az ilyen középsúlyos betegek egyharmadában is csökkentette az invazív lélegeztetés szükségességét (35). Összességében a tocilizumab rutinszerű alkalmazását korai stádiumokban nem javasolják, de KS-re nem reagáló, igazolt MIS-ben szenvedő betegcsoportokban, a KS-sel kombinálva igen (27, 29).

A Janus-kináz- (JAK-) gátlók közül a *baricitinib* több citokin (például IL-2, IL-4, IL-6, interferon- $\gamma$ ) szignalizációját gátolja. Antivirális hatása révén a vírus sejtbe történő penetrációját is gátolja (36). A baricitinib remdesivirrel kombinációban súlyos, respirátorkezelést igénylő (IIB–III. stádiumú) betegekben szignifikánsan javította a klinikai státuszt és csökkentette a gyógyulásig szükséges időt. Enyhe-középsúlyos, illetve moribund betegekben nem észleltek hatékonyságot (37).

### Egyéb alkalmazható készítmények

Mint láttuk, az autoinflammatio (NLRP3-inflammasoma-aktiváció, IL-1 $\beta$ -termelés) ugyancsak fontos szerepet játszik Covid-19-ben. Az IL-1-receptor-antagonista (IL-1Ra) *anakinra* súlyos betegségben (IIB–III. stádium), KS nélkül vagy KS-sel kombinálva szintén javította a túlélést (38). Ezzel szemben enyhe-középsúlyos, hypoxiával nem járó esetekben hatástalannak bizonyult (27). Az IL-1-gátlás alkalmazását nagyobb, kontrollált vizsgálatok hiányában egyelőre rutinszerűen nem javasolják. Kifejezett MIS esetén, amennyiben a tocilizumab hatástalan, alkalmazása megfontolandó (27).

Az IL-6R-gátló *sarilumab* III. stádiumú betegekben szintén javította a túlélést, valamint az ITO-ról kihelyezés és a kórházból elbocsátás esélyét (30). Ezzel szemben olyan betegekben, ahol a MIS-t előzetesen nem igazolták, a sarilumab nem volt hatékony (39). A sarilumabot szintén tovább kell vizsgálni célzott, homogén betegcsoportokban (27).

A JAK-gátlók közé tartozik a már említett baricitiniben túl a *ruxolitinib* JAK2-gátló is, me-

lyet hematológiai malignitások kezelésére alkalmaznak. Kisebb klinikai vizsgálatokban mérsékeltén hatékonyak bizonyult Covid-19-ben is, elsősorban tocilizumabra nem reagáló esetekben (27).

A nagy dózisu humán intravénás immunglobulin (hIVIG) Covid-19-ben történő alkalmazására vonatkozóan nagyon kevés megbízható vizsgálat történt. Egyes tanulmányokban hatékony volt, másokban kevésbé. A hIVIG alkalmazása immunmoduláns hatása révén elsősorban a MIS fázisában jöhet szóba, de igen drága és hatékonysága nem vetekszik a KS-sel, illetve a biologikumokéval. Potenciálisan védhet a bakteriális felülterjedés ellen, ezért kritikus esetekben (III. stádium) megkísérelhető az alkalmazása (7, 25).

A gyógyult betegből nyert *rekonvaleszcens plazma* vírusellenes antitesteket tartalmaz. Terápiás alkalmazásuk passzív immunizálásként fogható fel, és az ilyen plazmát korábban más vírusfertőzések esetén már használták. Antivirális hatása miatt elsősorban az I–IIA. stádiumban alkalmazható, de végső soron a gyulladással, IIB. stádiumban is megpróbálható (27). Viszonylag limitált mennyiségű adat alapján klinikai vizsgálatokban, főleg korai esetekben csökkentette a vírusterhelést, javította az oxigenizációt, a radiológiai képet és esetenként a túlélést (27). Azonban egy, a közelmúltban befejezett randomizált kontrollált vizsgálat eredményei alapján a súlyos Covid-pneumoniában szenvedő betegek mortalitását ez a kezelés nem csökkentette a placebohoz képest (40), ezért súlyos esetekben nem ajánlott (27).

### Nem javasolt készítmények

Korábban több más szer [hidroxi-klorokin (HCQ), interferonok, leflunomid, ciklosporin A, eculizumab, ivermectin stb.] esetében is felvetődött a hatásosság, de valódi bizonyítékok híján, illetve mellékhatásaik miatt (például hidroxi-klorokin) egyelőre nem javasoltak (27). A jövőben további kontrollált vizsgálatok szükségesek bármelyik fenti szer hatásosságának igazolásához. Külön kiemelendő, hogy a korábban favorizált HCQ több vizsgálatban hatástalannak bizonyult, súlyos esetekben pedig kifejezetten rontotta a prognózist (27).

## Összegzés

A Covid-19 több klinikai stádiumra osztható. A IIB–III. stádiumokat már a szisztémás gyulladás (MIS) dominálja. Erre a citokinvihar, bradikininvihar és a thromboemboliás események jellemzők, melyek végső soron sokszervi károsó-

dáshoz vezethetnek. A Covid-19 lefolyását követően, elsősorban a poszt-Covid szakaszban autoimmun jelenségek jelentkezhetnek. A késői, nagyrészt vírustól független MIS-fázisban már az immunszuppresszív szereké az elsőbbség, esetleg remdesivirrel kombinálva. A kis dózisú acetilszalicilsav és LMWH használata kiemelten fontos. MIS esetében először KS adása javasolt, ezen belül a dexametazon preferált, de metilprednizolon is szóba jön. Ha a KS 3–5 nap után nem eléggé hatékony, citokingátló javasolt (el-

sősorban tocilizumab, ennek hatástalansága esetén anakinra, baricitinib, ruxolitinib) a KS mellett. A HIVIG inkább a fenti szerekre refrakter esetekben javasolt.

### KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A munka az Európai Unió Szociális Alap TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 „Nemzeti Kiválóság Program” (Sz. Z.); valamint az Európai Unió GINOP-2.3.2-15-2016-00050 (Sz. Z.) támogatásával készült.

## Irodalom

- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270-3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Szekanecz Z, Bálint P, Balog A, Barta Zs, Czirájk L, Géher P, et al. COVID-19: a citokinviáron innen és túl... *Immunol Szemle* 2020;12(4):5-17.
- Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(18):1757-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2009249>
- Siddiqi H, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A Clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020; in press. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395(10229):1033-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D, et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2020;19(8):102597. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102597>
- Szekanecz Z, Bálint P, Balog A, Czirájk L, Géher P, Kovács L, et al. A COVID-19 fertőzés immunológiai és reumatológiai vonatkozásai. *Immunol Szemle* 2020;12(2):5-17.
- Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020;39(5):405-7. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
- Szekanecz Z, Szamosi Sz, Szűcs G. Autoimmun, autoinflammatorikus és immunmediált inflammatorikus betegségek: átfedések és különbségek. *Immunol Szemle* 2019;11(4):4-14.
- Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, et al. Cytokine storm in covid-19-immunopathological mechanisms, clinical considerations, and therapeutic approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol* 2020;11:1648. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01648>
- Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.26232>
- Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, Hoda D, Hunter B, Silver A, et al. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; Epub 2020 Oct 6. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30343-X](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30343-X)
- Garvin MR, Alvarez C, Miller JJ, Prates ET, Walker AM, Amos BK, et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *eLife*. 2020;Epub 2020 Jul 8. <https://doi.org/10.7554/eLife.59177.sa2>
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(2):120-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
- Merrill JT, Erkan D, Winakur J, James JA. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16(10):581-9. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0474-5>
- Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Polinova AI, Drutskaya MS. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020;53:13-24. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.009>
- Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol* 2020;20(8):453-4. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0367-5>
- Caricchio R, Gallucci M, Dass C, Zhang X, Gallucci S, Fleece D, et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann Rheum Dis* 2021;80(1):88-95. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218323>
- Sciascia S, Apra F, Baffa A, Baldovalino S, Boaro D, Boero R, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38(3):529-32.
- Mojtabavi H, Saghadzadeh A, Rezaei N. Interleukin-6 and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur Cytokine Netw* 2020;31(2):44-9. <https://doi.org/10.1684/ecr.2020.0448>
- Mudd PA, Crawford JC, Turner JS, Souquette A, Reynolds D, Bender D, et al. Distinct inflammatory profiles distinguish COVID-19 from influenza with limited contributions from cytokine storm. *Sci Adv* 2020;6(50). <https://doi.org/10.1126/sciadv.abe3024>
- Emberi Erőforrások Minisztériuma. A 2020. évben azonosított új koronavírus (SARS-CoV-2) okozta fertőzések (COVID-19) megelőzésének és terápiájának kézikönyve. 3. kiadás. 2020. december 18. 2020.
- Bhattacharyya R, Iyer P, Phua GC, Lee JH. The interplay between coagulation and inflammation pathways in COVID-19-associated respiratory failure: A narrative review. *Pulm Ther* 2020. <https://doi.org/10.1007/s41030-020-00126-5>
- Szekanecz Z, Bálint P, Balog A, Czirájk L, Géher P, Kovács L, et al. A COVID-19 immunológiai és reumatológiai vonatkozásai. *Immunol Szemle* 2020;12(2):5-17.
- Ferro F, Elefante E, Baldini C, Bartoloni E, Puxeddu I, Tararico R, et al. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38(2):175-80.
- Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2020. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219394>

27. Alunno A, Najm A, Machado PM, Bertheussen H, Burmester GR, Carubbi F et al. EULAR points to consider on pathophysiology and use of immunomodulatory therapies in COVID-19. *Ann Rheum Dis* 2021. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219724>
28. Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Maflham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med* 2020.
29. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):1101-36. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210708>
30. The REMAP-CAP investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 - Preliminary report. medRxiv. 2021 (Epub 2021 Jan 7).
31. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with 3 COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a 4 randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv. 2021; Epub 2021 Feb 11.
32. Ramiro B, Mostard RLM, Magro-Checa C, van Dongen CMP, Dormans T, Buijs J, et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Ann Rheum Dis* 2020;79(9):1143-51. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218479>
33. Lakatos B, Gopcsa L, Gondos E, Riczu A, Várnai Z, Nagy É, et al. Citokinellenes terápia az új típusú koronavírus okozta megbetegedés (COVID-19) kezelésében - tocilizumab elsőként való alkalmazása egy hazai infektológiai osztályon. *Orv Hetil* 2020;161(26):1070-7. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31899>
34. Furlow B. COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19. *Lancet Rheumatol* 2020;2(10):e592. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30313-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30313-1)
35. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with covid-19 and moderate or severe pneumonia: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021;181(1):32-40. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6820>
36. Tsai YC, Tsai TF. Oral disease-modifying antirheumatic drugs and immunosuppressants with antiviral potential, including SARS-CoV-2 infection: a review. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2020;12:1759720X20947296. <https://doi.org/10.1177/1759720X20947296>
37. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
38. Langer-Gould A, Smith JB, Gonzales EG, Castillo RD, Figueroa JG, Ramanathan A, et al. Early identification of COVID-19 cytokine storm and treatment with anakinra or tocilizumab. *Int J Infect Dis* 2020;99:291-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.081>
39. Sanofi provides update on Kevzara® (sarilumab) Phase 3 trial in severe and critically ill COVID-19 patients outside the U.S (Press Release). <https://www.sanoficom/en/mediaroom/press-releases/2020/2020-09-01-07-00-00>. 2020; Epub 2020 Sep 1. <https://doi.org/10.1016/j.fopow.2020.05.047>
40. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vazquez C, et al. A randomized trial of convalescent plasma in Covid-19 severe pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384(7):619-29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031304>



## GONDOLATOK A LAM-BÓL | 30 ÉVE ÍRTÁK

„REFORM ROVAT

### Reformváltás vagy rendszerváltozás?

Reflexió Jávor András: Rendszerváltozás az egészségügyben című írására, amelyből részletet jelentettünk meg (I. fejezet 1–8. bekezdés) a LAM 2020. decemberi számában [2020;30(12):598.].

(Eredeti közlemény: Jávor A. Rendszerváltozás az egészségügyben. *Lege Artis Medicinae* 1990;(1):44-6.)

Az egészségügyi rendszer átfogó változtatásának egyik alap gondolata mindvégig az volt, hogy a lakótelepülések demokratikus közössége és annak képviselői, irányítói: az önkormányzatok kapjanak nagyobb lehetőséget és befolyást lakosaik egészségügyi ellátásának szervezésére, működtetésére, és ezáltal válhassanak ténylegesen felelőssé lakosaik egészségi állapotáért.

Ez a meghatározó gondolat a jelenlegi koncepcióból eltűnt, teljesen hiányzik. Kizárólag a szövegelemzés alaktani módszeréhez fordulva: az anyagban csupán kétszer szerepel a szó, hogy önkormányzat. Egyik helyen kizárólag a társadalombiztosítás irányítására vonatkozóan (44. old. 12. bk.), tehát nem az idevágó értelemben, másodszer pedig (46. old. 5. bk.) abban a kontextusban, mely az önkormányzatok feladatává teszi az intézményhálózatokat érintő beruházásokat és felújításokat. Ez a mondat már egy élő tendenciáról árulkodik. Jogosultságok és megfelelő feltételek nélkül kellene tehát az egészségügy területi rendszerét felelősséggel működtetni. A korábbi anyagok az önkormányzatok hatáskörének kiterjesztését ígérték (a „sárga füzet”-ben külön fejezetben fejtették ki ezeket, de voltak olyan variációk is, melyek a központi intézetek önkormányzati hatáskörébe történő adását is felvetették). A jelenlegi koncepció egy evvel ellentétes elképzelést képvisel.”

Ajkay Z. Reformváltás vagy rendszerváltozás? *Lege Artis Medicinae* 1991;(1):40-3.

# A krónikus antikoaguláns-kezelés gyakorlati kérdései Covid-19-pandémia idején

KOMÓCSI ANDRÁS

## PRACTICAL ASPECTS OF ANTICOAGULANT TREATMENT DURING THE COVID-19 PANDEMIC

A koronavírus-fertőzés több szempontból is hatást gyakorol a vérárvadási rendszerre és a vérárvadás gátlására alkalmazott gyógyszeres terápiára. Covid-19 miatt kórházba került betegek között szokatlan számban fordul elő a vérárvadás zavaraival kapcsolatos eltérés. A pitvarfibrilláció (AF) előfordulása a Covid-19 miatt kezelt, és közülük kórházba felvett betegekben szintén gyakoribbnak tűnik.

Orális antikoaguláns-terápiában részesülő Covid-19-betegeknél a vérzés, vagy a thromboemboliás szövődmények kockázatának minimalizálása érdekében figyelembe kell venni a vese- és májműködést, valamint az orális antikoaguláns-, és a Covid-19-terápia közötti gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásokat. Direkt orális antikoagulánsok (DOAK) esetében a jobb biztonság, a kedvezőbb kezelési adherencia és a fix adagolás előnyei mellett a gyógyszercsoport alkalmazásához nem szükséges a hatás laboratóriumi ellenőrzése, ami a közvetlen érintkezés elkerülése és az egészségügyi hálózat terheinek csökkentése szempontjából is előnyösebb lehet. Jelen tanulmányban a vírusfertőzés kapcsán alkalmazott gyógyszerek és az alvadásgátlás potenciális interakcióit tekintjük át, illetve a Covid-19 nyomán kialakuló coagulopathia kérdései mellett kitérünk a távolságtartási intézkedések kapcsán az antikoaguláns-terápiával kapcsolatos nehézségekre.

Coronavirus infection has a multiple impact on the coagulation system and anticoagulant therapies.

Patients admitted with COVID-19 have unusually high incidence of coagulation abnormalities. The incidence of atrial fibrillation (AF) seems also to be more frequent among COVID-19 out- and especially in-patients.

Among COVID-19 patients receiving oral anticoagulant therapy, for minimizing the risk of bleeding or thromboembolic complications there should also be considered the renal and hepatic functions and drug-drug interactions of oral anticoagulant and COVID-19 therapy. In case of direct anticoagulants, in addition to the benefits of better safety, more favorable treatment adherence, and fixed dosing, the use of this class of drugs does not require laboratory monitoring of efficacy, which may be of explicit benefit in terms of social distancing and health network burdens.

This study reviews the possible interactions of drugs used for viral infection and anticoagulation, and in addition to the issues of coagulopathy associated with COVID-19, we discuss also the concerning difficulties of continued anticoagulant therapy related to the social distancing measures.

**Covid-19, antikoaguláns-terápia, direkt antikoagulánsok, gyógyszer-interakció, szociális távolságtartás**

**COVID-19, anticoagulant therapy, direct anticoagulants, drug interaction, social distancing**

dr. KOMÓCSI András (levelezési cím/correspondence): Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Szívgyógyászati Klinika/Heart Centre, University of Pécs, H-7624 Pécs, Ifjúság út 13.  
E-mail: komocsi.andras@pte.hu

Érkezett: 2021. március 19. Elfogadva: 2021. április 12.

<https://doi.org/10.33616/lam.31.011>

**A**nagy mortalitású, felső légúti infekciót okozó RNS-koronavírus, a SARS-CoV-2 által okozott infekció kórképét, a Covid-19-et a WHO 2020. január végére mint nemzetközi aggodalomra okot adó közegészségügyi jelenséget azonosította. Felfedezése óta a vírus

okozta globális epidémia a világ minden országát elérte, és betegek százezreinek halálát okozta. Az első igazolt magyarországi esetről 2020. március 4-én számoltak be. 2020. március 11-e óta a vírusfertőzés terjedésének megakadályozására bevezetett szociális távolságtartási vészhelyzeti

## RÖVIDÍTÉSEK

AF: pitvarfibrilláció  
 ARDS: akut légzési distressz szindróma  
 CHA2DS2-VASc: pitvarfibrilláló betegek embolia-  
 rizikójának meghatározására használt pont-  
 rendszer  
 CRP: C-reaktív proteinszint  
 DIC: disszeminált intravasculáris koaguláció  
 DOAK: direkt orális antikoagulánsok  
 ESC: Európai Kardiológus Társaság  
 FDA: Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatóság (USA)  
 INR: nemzetközi normalizált arány  
 LMWH: alacsony molekulatömegű heparin  
 pGP: P-glikoprotein  
 TTR: terápiás tartományban töltött idő

intézkedések jelentősen befolyásolják az életünket. A Covid-19-epidémia több szempontból is érinti a cardiovascularis betegek ellátását és gondozását (1. ábra). A vírusfertőzéssel súlyosan

<p>Artériás és vénás thromboticus komplikációk</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• akut coronariaszindrómák (ACS) és vénás thrombemboliák (VTE)</li> </ul>
<p>Myocarditis és akut szívelégtelenség (HF)</p>
<p>A Covid-19 betegség lefolyását komplikáló arrythmiák</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• beleértve a Covid-19 és a kapcsolódó betegségek elleni orvosi kezelés lehetséges proarrythmiás hatásait</li> </ul>
<p>Szociálisellátás-szervezési gondok</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Az egészségügyi források újraelosztása miatt a helyi járvány súlyosságától függően a sürgősségi ellátást, beleértve a reperfüziós terápiát is, befolyásolhatja.</li> <li>• Mivel a betegek félnek orvoshoz fordulni járvány idején, ez a késés tovább súlyosbíthatja a CV események eredményes ellátását.</li> <li>• A CV gondozási orvos-beteg interakció ritkulása rontja annak minőségi mutatóit.</li> </ul>

1. ábra. A Covid-19-pandémia cardiovascularis terápiát és gondozást érintő néhány fontosabb szempontja

érintett régiók kardiológiai betegek kapcsán az akut kórképek ellátásának késéséről és elmaradásáról számoltak be. A szociális távolságtartás mellett jelentősen csökkentek az orvos-beteg interakciók, amelynek háttérében mind az egészségügyi erőforrások átcsoportosítása, mind a betegek infekcióval kapcsolatos féltelmei szerepet játszhatnak (1).

A vírusfertőzés humán-humán transzmisszió révén alakul ki, és a típusos fertőzés súlyos légúti tünetekkel, gyakran bilaterális pneumonia képében zajlik. Az epidemiológiai adatok alapján a tünetek súlyossága egyértelműen fokozódik a

betegek növekvő életkorával. Szintén nagyobb mortalitási kockázattal és súlyosabb betegséglefolyással néznek szembe azok a fertőzöttek, akik krónikus betegségben szenvednek, és ezek között a cardiovascularis megbetegedések jelentős szerepet játszanak.

A koronavírus-fertőzés többféleképpen hat a véralvadási rendszerre, és több szempontból is érinti az annak gátlására alkalmazott gyógyszeres terápiát (2. ábra).

## Covid-19-coagulopathia

A Covid-19-cel kórházba felvett betegek között szokatlan számban jelentkeznek a véralvadás zavarai kapcsolatos eltérések. Ezeket a jellegzetes eltéréseket Covid-19-coagulopathia néven foglalták össze. Jellemzői a magasabb D-dimerszint és fibrinogénszint. Ezek a véralvadási eltérések általában a gyulladással járó markerek, például a C-reaktív proteinszint (CRP) emelkedését követik.

A klasszikus bakteriális szepsziszből vagy traumából származó disszeminált intravasculáris koaguláció- (DIC-) mintázattal ellentétben, az aPTT-emelkedés mértéke gyakran alacsonyabb, mint a PT-emelkedés (valószínűleg a megnövekedett VIII. faktorszint miatt), a thrombocytopenia enyhe (vérlemezkeszám  $\sim 100 \times 10^9/l$ ) és microangiopathia sincs jelen. Néhány súlyos Covid-19-betegben viszont kialakulhat a nemzetközi kritériumoknak megfelelő, a teljes véralvadás fulmináns aktiválódásával, és az alvadási faktorok elfogyásával járó DIC kórképe. Ilyen esetekben jellemző a közepes vagy súlyos thrombocytopenia (vérlemezkeszám  $< 50 \times 10^9/l$ ), a PT és az aPTT meghosszabbodása, a D-dimerszint jelentős emelkedése és a csökkent fibrinogénszint ( $< 1,0 \text{ g/l}$ ) (2).

A thromboticus kockázat fokozódásában, a véralvadási faktorok szintjében tetten érhető az ismert mechanizmusok mellett egyéb hatások is, így az érendothel károsodása és a „citokinvihar” által fokozott thrombogenitás (3, 4).

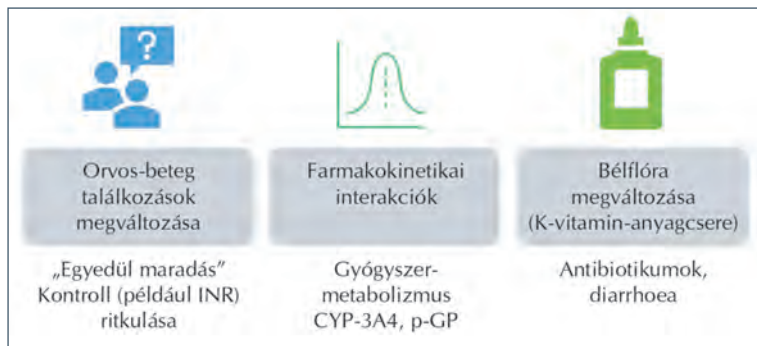
A thromboticus szövődmények jelentkezése gyakoribb a koronavírusos betegekénél, mint a hasonló súlyosságú, de nem koronavírus okozta pneumonia miatt intenzív osztályon kezelt betegek között. Több vizsgálat is a stroke, illetve a pulmonalis embolia gyakoribb előfordulásáról számolt be. Egy francia vizsgálat során 107, intenzív osztályon kezelt beteg között 22 (20,1%) esetben igazoltak pulmonalis emboliát. Ez, összevetve a hasonló súlyosságú influenza miatt a megelőző évben kezelt betegekhez képest (6,1%), igen jelentősen megnövekedett kockáza-

tot jelez. A nagyobb rizikó azzal együtt értékelendő, hogy a betegek túlnyomó többségében az intenzív osztályos protokolloknak megfelelően alacsony molekulásúlyú heparin- (LMWH) profilaktikus kezelést alkalmaztak (5). Ezeknek az eltéréseknek a feltárására 2021 márciusáig 63 regisztrált randomizált vizsgálat van folyamatban, melyek az antikoagulációs stratégiák összehasonlítását célozták meg a Covid-19 miatt kezelt betegek között (6).

## Covid-19 és a pitvarfibrilláció

A pitvarfibrilláció (AF) előfordulása gyakoribbnak tűnik a Covid-19 miatt kezelt és ezek közül is a hospitalizált betegekben. Szepszisben vagy akut légzési distressz szindrómában (ARDS) szenvedő, kritikus állapotú betegek 23–33%-ának volt AF-kiújulása, 10%-uknak pedig új keletű AF-je alakult ki. A megfigyelés hátterében a súlyosabb infekciólefordulás és a pitvarfibrilláció közös rizikófaktora játszanak meghatározó szerepet. Emellett valószínű, hogy a pitvarfibrillációs paroxysmusok jelentkezését triggerelhetik a Covid-19-fertőzéssel kapcsolatos tünetek. Ilyen a láz, a hypoxia, és a fokozott adrenerg tónus, amelyek a ritmuszavar visszatérésében, akár új keletű jelentkezésében is szerepet játszanak (7). Az ESC a cardiovascularis megbetegedések Covid-19-pandémia ideje alatti kezelésére vonatkozó útmutatásai alapján a SARS-CoV-2-fertőzöttek ellátása során a fokozott az aeroszolképződés és a személyzet, illetve az eszközigény figyelembevétele mellett, a hemodinamikai instabilitást okozó, új keletű AF és flutter esetén az elektromos kardioverzió helyett az intravénás amiodaron választásával történő kémiai kardioverziót támogatja. Az antiarrhythmias és a fertőzés kapcsán használt szerek közötti potenciális interakció szempontjából különös jelentősége van a QT-megnyúlást okozó antibiotikumok és antimaláriás szerek arrhythmogen hatásának (például azitromicin, hydroxychloroquin). Ezért a krónikus sotalol és flekainid, valamint akár az amiodaron és propafenon alkalmazása helyett inkább  $\beta$ -blokkolóra történő áttárlást javasol a frekvenciakontroll elérésére.

A pitvarfibrillációhoz kapcsolódó stroke és szisztémás embolia megelőzésére szolgáló antikoagulációt Covid-19 esetén is a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-pontszám alapján javasolt meghatározni. A terápia ebben a tekintetben koherensen a pitvarfibrilláció kezelésével kapcsolatos klinikai irányelvekkel egyezik; a terápiás antikoaguláció megfontolását javasolja CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 1$ , illetve  $\geq 2$  ponttal rendelkező férfi és nőbetegek-



2. ábra. A Covid-19-pandémia és a krónikus alvadásgátlás potenciális interakciós területei

nél, és annak alkalmazását javallja a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  és  $\geq 3$  pontszámmal rendelkező férfi és nőbetegeknél.

Orális antikoaguláns-terápiában részesülő Covid-19-betegeknél a vérzés vagy a thromboemboliás szövődmények kockázatának minimalizálása érdekében figyelembe kell venni a vese- és májműködést, valamint az orális antikoaguláns- és a Covid-19-terápia közötti gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásokat.

Az újgenerációs, direkt antikoagulánsok használatát (DOAK) előnyben kell részesíteni a K-vitamin-antagonistákkal szemben. A DOAK esetében a jobb biztonság, a kedvezőbb kezelési adherencia és a fix adagolás előnyei mellett ennek a gyógyszercsoportnak az alkalmazásához nem szükséges a hatás laboratóriumi ellenőrzése, ami a közvetlen érintkezés és az egészségügyi hálózat terheinek szempontjából is nagyobb előnyt jelenthet. Azoknál a betegeknél, akiknél a DOAK-kezelés nem jelent alternatívát (tehát akiknél mechanikus protézis-szívbillentyű, közepes vagy súlyos mitralis billentyűszűkület vagy antifoszfolipid szindróma áll fenn), a K-vitamin-antagonista kezelés folytatása javasolt. A K-vitamin-antagonista kezelés fontos minőségi paramétere és így a vérzéses és az ineffektív terápia kapcsán kialakuló ischaemiás szövődmények meghatározója a terápiás tartományban töltött idő (TTR). A TTR javításának alapfeltétele a rendszeres nemzetközi normalizált arány- (INR) ellenőrzés és a dózis ennek megfelelő korrigálása. Az infekció kapcsán jelentkező láz, az antibiotikumok használata és a bélflóra megváltozása jelentősen befolyásolhatja a K-vitamin-anyagcsere egyensúlyi állapotát. Az infekció által nem érintett betegekben az alkalmazott diétától és testmozgási szokásoktól való eltérés miatt is szükségessé válhat a gyakoribb INR-ellenőrzés. Az INR rendszeres ellenőrzése a pandémia miatt ugyanakkor nehezekebb. Lehetséges, és emellett féltő, hogy a krónikus antikoagulálást irányító orvosok – igen



gyakran háziorvosok – túlterheltségük miatt kevésbé figyelnek az INR-érték korrekciójára vonatkozó tanácsadásra.

Az intenzív osztályos protokollok általában a krónikusan antikoagulált, de súlyos állapotú betegekkel kapcsolatban a parenteralis, LMWH (alacsony molekulatömegű heparinok) alapú antikoagulálásra történő átállást preferálják. Alkalmazásuk jellemzően profilaktikus dózisban történik ezeknél a betegeknél. A krónikusan antikoaguláltak fokozott ischaemiás kockázata miatt fontos hangsúlyozni, hogy esetükben az LMWH terápiás, testsúlyhoz illesztett dózisban történő alkalmazása indokolt. Mivel az így biztosított thrombosisprofilaxis mértékét nem igazolták megfelelő statisztikai erejű

vizsgálattal, fontos, hogy amint lehetséges, a betegek kapják vissza eredeti dózisban az orális antikoaguláns-terápiát. A DOAK-kal kezelt betegek esetében azonban érdemes megemlíteni, hogy a gyógyszerek alkalmazására akkor is lehetőség van, ha a tablettát lenyelése nehézséget okozna. Az alkalmazási előírat alapján az apixaban és a rivaroxaban esetében is, ha a tablettát bevétele nem megoldható, porrá törésével, vízben, dextrózoldatban, almaleben vagy almapürében elkeverve nasogastricus, illetve gyomorszondán keresztül adagolható. Edoxaban esetében az alkalmazási előírat nem tér ki ilyen jellegű megoldásra, míg dabigatran esetében arra figyelmeztet, hogy a kapszulát megbontva magasabb gyógyszeres szintekkel kell számolnunk, ami a gyógyszer antikoaguláns-hatását befolyásolhatja, illetve a vérzési rizikó emelkedésével járhat.

## Az antikoaguláns-kezelés és a Covid-19 miatt alkalmazott kezelési módok interakciói

Gyógyszeres terápia tekintetében a mai napig nem rendelkezünk hatékony, a SARS-CoV-2-infekcióra specifikus antivirális kezeléssel. A fertőzést megelőző immunizáló védőoltások elérhetővé válásával, illetve az immunizálás ellenére fertőző betegek közt klinikailag enyhébb lefutású kórképpel kapcsolatos információk táplálják főként a reményeinket.

A WHO fertőzéssel kapcsolatos tanácsai elsősorban az egészséges életmód és táplálkozás és a szociális interakciók számának csökkentése mellett a pszichés egészség megőrzését támogatják.

Természetesen azoknál a betegeknél, akik krónikus antikoaguláns-kezelésre szorulnak, ezek az intézkedések a mindennapi életben komoly nehézséget jelenthetnek. A szociális interakciók számának csökkentése több potenciális interakciós felület kialakításával járhat. A jelenlegi helyzetben jelentősen ritkultak az orvos-beteg találkozások. Azoknál, akiknél az antikoaguláns-kezelés eddig rendszeres gondozás keretében zajlott, most egyfajta „egyedül maradás” érzése jöhet létre.

Emellett az aspecifikus gyógyszeres terápia-ként használt, a tünetek enyhítésére, a vírus-clearance gyorsítására alkalmazott gyógyszeres kezelési módszerek farmakokinetikai interakciókat hozhatnak létre a véralvadást gátló szerekkel, illetve maga a fertőzés a K-vitamin-anyagcserét megváltoztatva, befolyásolhatja a véralvadást gátló szerek alkalmazását.

Általános szabályként megfogalmazható, hogy a pulmonális embólia, vénás thrombembólia és a pitvarfibrilláció miatt antikoaguláns-kezelésben részesülő betegeknél a kezelés folytatása, az elhagyás esetén fellépő, nagyfokú ischaemiás kockázat miatt egyértelműen javasolt. Csak extrém esetekben, jelentős vérzékenységet okozó események kapcsán, így például a trombocytaszám jelentős ( $< 30\text{--}50 \times 10^9/l$ ), vagy a fibrinogénszint jelentős,  $1,0\text{ g/l}$  alá történő esése esetén kell a véralvadást gátló felfüggeszteni (8, 9). Ezekben az indikációkban a mai napig a magyarországi betegek jelentős része K-vitamin-antagonistákat szed, amelyekkel kapcsolatban eleve nem egyszerű a stabil gyógyszeres szint és a terápiás antikoaguláns-hatás fenntartása. Ez még inkább nehezített lehet olyan időszakokban, amikor a diétásan bevitt K-vitamin-mennyiség nehezebben tartható stabilan, illetve a fertőzés miatti gyógyszer-interakciók is megjelennek, ideértve az antibiotikumokat, gyulladáscsökkentőket, savtermelés gátlókat, amelyek mind befolyásolják a K-vitamin-antagonisták által kifejtett véralvadást gátló hatást.

Mindezek mellett talán az a legnagyobb probléma a K-vitamin-antagonistákkal, hogy a biztonságos kezeléshez elengedhetetlenek a gyakori orvos-beteg interakciók; a vérvétel, az eredményértékelés, a dózis módosítása, ami komoly nehézségekbe ütközhet.

Az új orális antikoagulánsok több mint egy évtizede jelentenek elérhető alternatívát az antikoagulált betegek többségénél. Ez az alternatíva nem csak hatékonyabb és biztonságosabb terápiás választást jelent. A DOAK-szerek általános előnye az egyszerűbb klinikai használhatóság, az elért véralvadást gátló hatás monitorozásának szükségletlensége, illetve lényegesen ritkábbak a

A Covid-19 miatt kórházba került betegek között szokatlanul sokaknál fordul elő a véralvadás zavaraival kapcsolatos eltérés.

gyógyszer-interakciók és a diétás interakciók gyakorlatilag teljesen hiányoznak.

Ezért a jelenlegi helyzetben a DOAK-ok által nyújtott haszon még kifejezettebb módon jelentkezik. Gyógyszer-interakciók tekintetében a DOAK-ok esetében jelentősen kevesebb ilyen hatással kell számolnunk. A DOAK-nál ezek elsősorban azokat a szereket érintik, amelyek mind a citokróm (CYP 450) 3A4, mind a P-glikoprotein (pGP) rendszer erős gátlói. Ezekben az esetekben a rivaroxaban és az apixaban és dabigatran dózisát nem szükséges módosítani, de szorosabban kell folytatnunk a betegek vérzéses szövődményekkel kapcsolatos monitorozását, illetve a vérzésrizikó növelésével járó faktorok kontrollját. Edoxaban esetében a pGP-gátlás jelentősen befolyásolja a gyógyszer szintet, ezért a dózis erős pGP-gátlók alkalmazása esetén csökkentendő.

Jelenleg is nagyszámú aktív vizsgálat folyik, és további programok állnak előkészítés alatt, amelyek különböző, elsősorban gyógyszeres terápia alkalmazását tűzték ki célul a Covid-19-betegcsoportban. Az eljárások között szerteágazó mechanizmusú, az immunrendszerre ható, a már ismert infekcióellenes (antivirális, antibiotikus, maláriaellenes), és a citokinvihar megelőzésére alkalmazott immunuszuppresszív gyógyszerek is szerepelnek. Ezek közül talán az immunológiai hatásmechanizmusú szerek jelentik jelenleg a Covid-19-epidémiával kapcsolatos küzdelem legfőbb ígéretét. Míg ezekkel az eljárásokkal, az aktív (védőoltással történő) és passzív (a fertőzésen átesettek plazmájából készített reaktív antitesteket felhasználó) immunizálást alkalmazó kezeléssel kapcsolatban számos részletkérdés tisztázatlan, ezek véralvadást gátlásra gyakorolt hatása jelenleg nem látszik jelentősnek.

Vírusfertőzés kapcsán gyakran merül fel az immunrendszer „erősítésének” kérdése. Valójában – sajnos – nem rendelkezünk olyan bizonyítékokkal, amelyek bármely eljárást, az egyébként egészséges emberek számára az immunrendszer általános erősítésére hatékonyan igazoltak volna. Ennek ellenére számos, nem gyógyszernek minősülő táplálékkiegészítő és gyógyhatású készítmény esetében a marketingígéretet közt ez mint várható hatás szerepel. Ezek a készítmények sok esetben tartalmaznak orbáncfű- (*Hypericum perforatum*) kivonatot, amelyek, bár az általuk kifejtett egészségvédő hatás megkérdőjelezhető, a citokrómrendszer (így a CYP 3A4, valamint a 1A2 és a 2C9) jelentős gátlói. Mind antivirális (HIV-proteázgátló, indinavir), mind immunuszuppresszív (cyclosporin) kezeléssel kapcsolatban publikáltak az orbáncfűkivonatokkal kapcsolatos súlyos interakciót. A warfarinnal tör-

tendő együttes alkalmazás kapcsán szintén fennáll az antikoaguláns-hatás gátlásának veszélye.

A szóba jöhető gyógyszer-interakciókkal kapcsolatos információk követésének segítésére több adatbázis is rendelkezésre áll (10, 11). Az antivirális szerek a vírusreplikációval kapcsolatos anyagcsere lépéseket befolyásoló nukleozid analógok, illetve a víruskapszid proteinkomponenseinek szintézisét végző proteázok gátlószerei. Több szerrel kapcsolatban is napvilágot láttak ígéretes eredmények. Eredetileg az ebolavírusfertőzés ellen kifejlesztett remdesivir gyorsítja a betegek gyógyulását, míg a hepatitis C kezelésére használt ribavirint használták a leggyakrabban a 18 évvel ezelőtti SARS-járvány idején.

Az FDA 2021 márciusáig a remdesivir alkalmazását hagyta jóvá a Covid-19 kezelésére. Az antikoaguláns és aggregációgátlásra széles körben alkalmazott gyógyszerek közül sem ezzel, sem a szintén ígéretes favipiravirral kapcsolatban nem ismertek jelentős gyógyszer-interakciót okozó mechanizmusok. A citokinvihar igen komoly kóroki tényezője a Covid-19 lefolyásának, amelynek megelőzésére több klinikai vizsgálat is ígéretes eredményeket hozott. Az IL-6 és IL-1-ellenes specifikus immunuszuppresszív gyógyszerek alkalmazása mellett, így a tocilizumab alkalmazása esetén a vírusfertőzés gyorsabb és kevésbé szövődményes lefutását igazolták. Ezek a gyógyszerek azonban nem csak az immunrendszerre hatnak. A sarilimumab komoly citokróminduktor, ezért számos gyógyszer-interakciónak lehet a kiváltója. Az antimaláriás szerek közül az autoimmun kórképekben immunuszuppresszív szerként is alkalmazott chloroquin és a hidroxichloroquin is jelentős figyelemben részesült. A reumatológiai gyakorlatból jól ismert, elsősorban cardialis arrhythmogenitással jellemezhető gyógyszerek alkalmazása kapcsán beszámoltak a Covid-19 enyhébb lefolyásáról. Sajnos a humán klinikai vizsgálatok ezt az anekdotikus esetbeszámolókra alapozott kedvező hatást nem támasztották alá, így ezen szerek alkalmazását nem javasolják.

Az antikoaguláns-szerek közötti interakciók elsősorban a HIV-kezelésre is alkalmazott proteázgátlókkal kapcsolatban lehetnek jelentősek. Direkt antikoagulánsok esetében az antimaláriás szerek azok, amelyek esetében a hatásfokozódás, a tocilizumabbal történő együtt adás esetén az antikoaguláns-hatás csökkenésével kell számolnunk (12).

A Covid-19 miatt kezelt és hospitalizált betegeknél nagyobbak tűnik a pitvarfibrilláció előfordulása.

## Összegzés

A SARS-Cov-2 által legnagyobb mértékben veszélyeztetett betegcsoport az idősek és a cardiovascularis megbetegedésekben szenvedők. A vírushelyettesítés megelőzésére és kezelésére alkalmazott kezelési módok érinthetik az ebben a beteg-

csoportban gyakran alkalmazott antikoagulációt. A direkt antikoagulánsok alkalmazásának előnyei kifejezettebbek lehetnek a pandémiás intézkedések idején. Az antikoaguláns-kezelés elhagyása nagy kockázatot jelent, ezért ezeknél a nagy kockázatú betegeknek a biztonságos antikoagulálás folytatása fontos feladatunk.

## Irodalom

1. Aldama G, Rebolal F, Flores X, Piñón P, Rodríguez-Leor O, Vázquez JM. Decrease in the number of primary angioplasty procedures during the pandemic and its relationship with mortality from COVID-19. The role of competing risks. *Rev Española Cardiol (English Ed. 2020 Dec)*. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.11.008>
2. Bikdeli B, Madhavan M V, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology* 2020;75:2950-73. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
3. Obi AT, Barnes GD, Napolitano LM, Henke PK, Wakefield TW. Venous thrombosis epidemiology, pathophysiology, and anticoagulant therapies and trials in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* 2021;9:23-35. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.08.030>
4. García-Ortega A, Oscullo GRD, Castillo-Villegas D, Lopez-Reyes R, Martínez-García MA. Coagulation disorders and thromboembolic disease in COVID-19: review of current evidence in search of a better approach. *J Thorac Dis* 2021;13(2):1239-55. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-3062>
5. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Awareness of an increased prevalence. Lippincott Williams and Wilkins. *Circulation* 2020;142:184-6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>
6. Talasz AH, Sadeghipour P, Kakavand H, Aghakouchakzadeh M, Kordzadeh-Kermani E, Van Tassell BW, et al. Recent randomized trials of antithrombotic therapy for patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.035>
7. The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>. (Last update: 10 June 2020)
8. Kirchhof P, Benussi S, Uk DK, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac* 2016;2893-962. <https://doi.org/10.5603/KP.2016.0172>
9. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: The Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012;33(12):1500-10. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr488>
10. Információ a betegségekről. Dr. Info, Állami Egészségügyi Ellátó központ honlapja. [drinfo.aeek.hu](http://drinfo.aeek.hu) Megtekintve: 2021. 04. 29.
11. COVID-19 Drug Interactions, Interaction Checker, University of Liverpool <https://www.covid19-druginteractions.org>. Megtekintve: 2021. 04. 29.
12. Gatti M, Raschi E, Poluzzi E, Martignani C, Salvagni S, Ardizzoni A, et al. The Complex Management of Atrial Fibrillation and Cancer in the COVID-19 Era: Drug Interactions, Thromboembolic Risk, and Proarrhythmia. *Current Heart Failure Reports* 2020;17:365-83. <https://doi.org/10.1007/s11897-020-00485-9>



## GONDOLATOK A LAM-BÓL | 30 ÉVE ÍRTÁK

„...A demokratizálódás alapfeltétele az országban az önkormányzatok, és ezáltal a lakossági kapcsolatok erősítése, a hatalom decentralizálása. Az anyag e vonatkozásban ellentétes a kormány meghirdetett programjával.

A másik alapvető váltás az egészségügy szakmai orientációját, tevékenységének tartalmi meghatározását érinti. Bőségesen esik ugyanis szó a fejlesztendő alapellátásról, az azt finanszírozó társadalombiztosításról, csak éppen arról nem, hogy miért és mit finanszírozunk? Márpedig az egészségügyi munka tartalmi, lényegi változását az előanyagok igen gondosan kifejtették, és azt egyértelműen a gondozásban, mint a korszerű egészségügyi ellátás alapvető munkamódszerében határozták meg. Most nagyot változott a kép. Ismét a szövegelemzést segítségül hívva: a teljes jelenlegi anyagban egy bekezdésben szerepel a gondozás szó (46. old. 2. bk.), de akkor is azt hangsúlyozva, hogy az nem orvosi feladat elsősorban. Ez már komoly szakmai hiányosság. Az alapellátás ugyanis léphet „a család minden tagjával személyes kapcsolatba” (a csecsemővel is?) (45. old. 5. bk.) végezhet definitív ellátást (45. old. 6. bk.), beavatkozhat olyan területeken, melyekbe jelenleg csak a rendelőintézetekben vagy a kórházakban van lehetőség (45. old.); de ha mindezek mellett és mindenekelőtt nem gondoz egyre több beteget, illetve lakost: semmit sem érünk a deklarált fejlesztéssel, a megújított finanszírozással.”

Ajkay Z. Reformváltás vagy rendszerváltozás? *Lege Artis Medicinae* 1991;(1):40-3.

# Lipidcsökkentés Covid-19-járvány alatt

MÁRK LÁSZLÓ

## LIPID LOWERING THERAPY DURING COVID-19 PANDEMIC

A Covid-19-világjárvány mindenütt nagy kihívás elé állította az egészségügyet. Ennek fő oka a fertőzöttek nagy száma mellett az is, hogy olyan új helyzetet teremtett, amelynek megoldására nem voltak korábbi tapasztalatok. Különösen azoknak az orvosoknak hiányozhattak ezek a tapasztalatok, akik megszokták, hogy az általuk alkalmazott terápia mögött klinikai vizsgálati bizonyítékok sorakoznak, azaz a napi munkájukat a bizonyítékokon alapuló orvoslás elvei szerint végzik. A fertőzöttek kezelésére vonatkozóan folyamatosan gyarapodnak azok az új megfigyelések és javaslatok, amelyek a sürgősség miatt nem mindig voltak kellően megalapozottak. Ebben a helyzetben a kezelőorvosokban gyakran felmerülhet, hogy mi legyen a beteg korábbi gyógyszerelésével, amikor egy potenciálisan életveszélyes fertőzés kezelésére kellene fókuszálni. Ilyenkor még gyakrabban maradhat el olyan, eleve mostohán és gyakran félvállról végzett terápia, mint a lipidcsökkentés.

A magas koleszterinszint csökkentésének alapgyógyszerei a statinok. Ezeket a koleszterinszint és a cardiovascularis események gyakoriságának csökkentésére alkalmazzuk, de emellett a vírusfertőzésre is kedvező hatással vannak. Ebben a statinok jól ismert gyulladáscsökkentő hatásán és az angiotenzinkonvertáló-enzim-2 expressziójának fokozásán túl egyéb mechanizmusok is szerepet játszanak. Ilyen lehet – egyebek mellett – az a hatás, amely elősegíti a lipiddraftok lebontását, direkt módon gátolva az S-proteinen át a vírus sejtbe kerülését azzal, hogy a folyamathoz szükséges koleszterin mennyiségét csökkenti.

Több mint 1200 SARS-CoV-2-fertőzött, statinnal kezelt betegen a 28-ik napnál 48%-kal alacsonyabb volt az összhalálozás, mint statint nem szedőkön. Egy közel kilenc-ezer fő adatait feldolgozó metaanalízis szerint Covid-19-fertőzöttek körében a statint szedőknél 30%-kal kisebb volt a halálozás vagy a súlyos szövődmények aránya. Az

The COVID-19 pandemic posed significant challenges to all healthcare systems of the world as created a new situations above the large number of people infected, solutions of which were lacking any previous patterns. Former experiences were specifically needed among physicians who practised usually with therapies supported by evidence based clinical experiences thus they were working along the principles of Evidence-Based Medicine. The new observations and recommendations for treating infected patients increased gradually, however they were not always well-founded by the general urgency. In this situation, physicians faced often problems of the patient's former medications since they had to focus on the therapy of the prevalent life-threatening condition. In such cases, therapy as lipid lowering, which is inherently inimically and lightly taken, may be omitted even more often.

Basic drugs of lipid lowering are statins. They are used to reduce cholesterol levels and the risk of cardiovascular events, but they have also been described as having beneficial effect on the new viral infection. In this effect, the statins beyond the well-known anti-inflammatory impact and increasing the expression of angiotensin-converting enzyme-2 further mechanisms can take part as well. These may include among others the promoted breakdown of lipid rafts, which directly inhibits the entry of coronavirus into the cell through the S protein by decreasing the level of cholesterol required for this proceeding.

In a group of more than 1200 statin treated and SARS-COV-2 infected patients the overall mortality rate by the 28th day was 48% lower than among the non-statin-users. According to a meta-analysis of nearly nine thousand COVID-19-infected statin users, they had 30% lower mortality rate or serious complications. Up to date observational studies suggest that statin therapy and the administration of other lipid lowering drugs should be continued or initiated according

dr. MÁRK László (levelezési cím/correspondence): Békés Megyei Központi Kórház Pándy Kálmán  
Tagkórház/Békés County Central Hospital Pándy Kálmán Branch; H-5700 Gyula, Semmelweis u. 1.  
E-mail: dr.mark.laszlo@gmail.com

Érkezett: 2021. március 16. Elfogadva: 2021. március 31.

<https://doi.org/10.33616/lam.31.012>

eddig megfigyeléses vizsgálatok azt támasztják alá, hogy a statinterápiát és a többi lipidcsökkentő szer adását Covid-19 betegség alatt is az irányelveknek megfelelően kell folytatni vagy elkezdni.

**statinok, Covid-19, SARS-CoV-2, mortalitás**

to the guidelines also during the COVID-19 infection.

**statins, COVID-19, SARS-COV-2, mortality**

**A** Covid-19 betegség, amelyet a SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) okoz, 2019 decemberében a kínai Wuhanban történt azonosítása óta vezető hír lett szerte a világban. Gyors terjedésével, és az okozott halálesetek óriási számával példa nélküli kihívás elé állította az egészségügyi rendszereket. A világjárvány, a felbecsülhetetlen gazdasági károk mellett, az emberi életek elvesztésében is súlyos következményekkel járt. Nincs specifikusan a vírusra ható terápiás lehetőségünk, rövid az észlelési időszak, ezért nagy a jelentősége azoknak a jól vagy kevésbé jól megalapozott megfigyeléseknek, amelyek különböző, a betegek által korábban is folyamatosan szedett, vagy a fertőzéskor elkezdett gyógyszerek hatásairól számolnak be. Ezek között pozitív kicsengése van a média, és sokszor a kollégák által mostohán kezelt gyógyszer családnak, a statinok Covid-19-re gyakorolt hatásáról szóló közléseknek.

A cardiovascularis betegség fennállása a Covid-19 betegség fellépésének jelentős rizikófaktora, és az ilyen betegcsoportban súlyosabb fertőzésre és magasabb halálozásra lehet számítani. Ugyanakkor a Covid-19-fertőzésnek sok cardiovascularis szövődménye lehet: arhythmia, akut szívizom-károsodás, myocarditis, vasculitis, thrombosis. A thromboticus események gyakoriak a fertőzésben. Egy vizsgálat szerint, amely intenzív osztályon kezelt 184 beteg adatait elemezte, 31%-os gyakoriságúnak írta le a thromboemboliás szövődményeket (tünetes tüdőembolia, mélyvénás thrombosis, ischaemiás stroke, szívinfarktus) előfordulását (1). A SARS-CoV-2-fertőzés szisztémás gyulladással társul, ami plakkinstabilitáshoz és thromboticus koszorúérememényhez vezethet. Egy olasz tanulmányban 28, ST-elevációs szívinfarktusos vagy friss bal Tawara-szárblokkal koronarográfiára került betegek 44%-ánál nem találtak culprit laesiót, ami arra utal, hogy nem plakkruptúra, hanem más mechanizmus (coronariaspasmus, myocarditis) lehetett a STEMI hátterében (2).

## A statinok immunmoduláns és gyulladáscsökkentő hatása

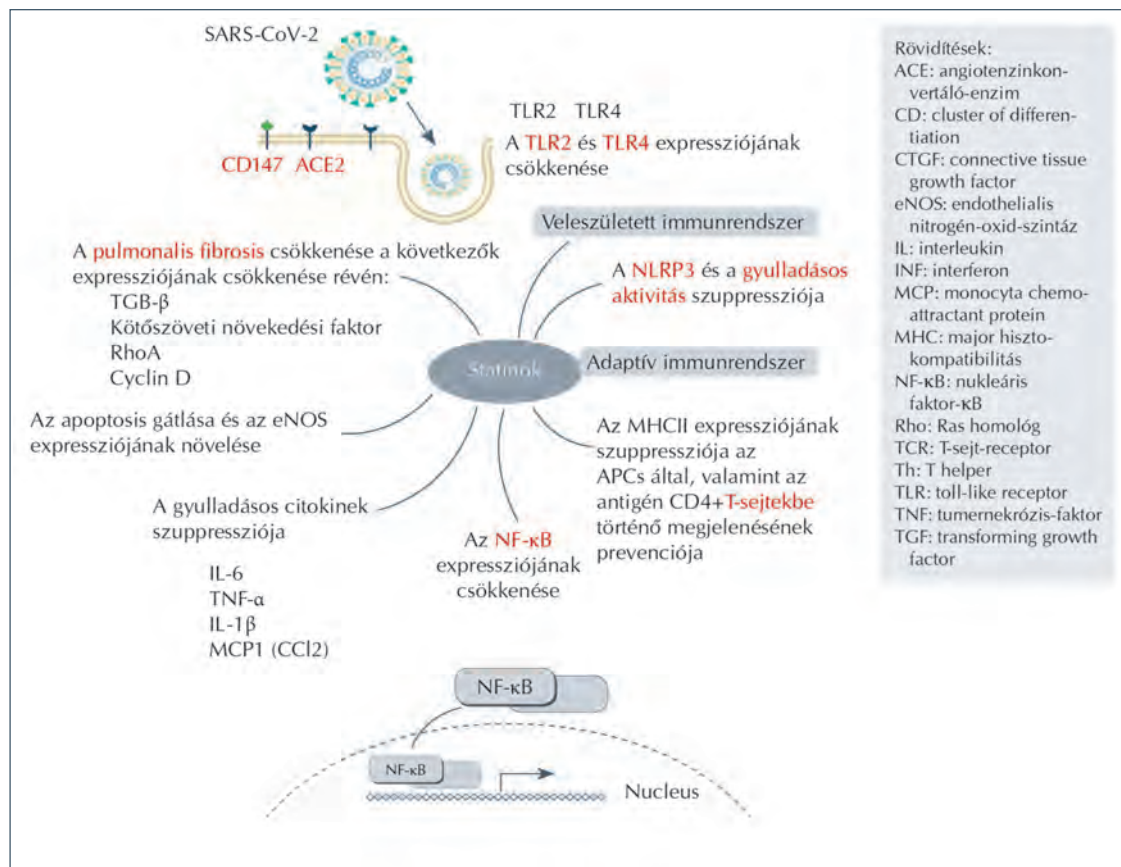
A statinoknak sok pleiotrop (lipidcsökkentésen túli) hatását írták le. A koleszterin bioszintézisének folyamatát a HMG-CoA reduktáz és izoprenoid pirofoszfátok (geranil pirofoszfát és farnetil pirofoszfát) gátlásával befolyásolják. Ez utóbbiak fontos posztranszlációs termékei az izoprenilációs folyamatnak, melyben a legfontosabb targetek a kis GTPáz-molekulák (Rho, RAC, Cdc42-család, Ras- és rab-család). Ezek döntő szerepet játszanak a szignalizációs folyamatokban, és részt vesznek a veleszületett és szerzett immunitás alakításában.

A veleszületett immunitás legfontosabb szabályozója a TLR-család, amelybe 10 membrán és intracelluláris protein tartozik. Ezeket, és a citokinek expresszióját is gátolják a statinok. Leírták a NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ , MCP-1, TLR-2, TLR-4, IL-1 $\beta$ , IL-6 gátló hatásukat (3). A statinok az atherosclerosis gyulladással járó folyamatában fontos szerepet játszó NLRP-3 inflammasoma gátlásával is befolyásolják a veleszületett immunitást.

Ugyanakkor a statinok jól ismert modulatórai a szerzett immunitásnak, ami elsődlegesen a T-lymphocytákra kifejtett hatáson át érvényesül. A statinok gyulladáscsökkentő hatásúak az endothelialis nitrogén-oxid-szintáz (eNOS) hatásának fokozása révén, így az endothelfunkciót javítják a celluláris adhéziós molekulák expressziója és a leukocytakemotaxis-gátlás útján (1. ábra) (3).

## A statinok antivirális hatása

Számos kísérletes és klinikai tanulmány bizonyította a statinok antivirális hatását, amit leírtak többek között az influenzavírusra, az RSV- (respiratorikus syncycial vírus), HIV-, SARS-CoV-, MERS-CoV- és flavivírusra is. Az igazolt antivirális hatások között a legfontosabbak a vírus



1. ábra. A statinok potenciális antiinflammatorikus és immunmoduláns hatása Covid-19-fertőzésben (3)

sejtbe jutásának, replikációjának és fertőzőképességének a csökkentése, valamint a vírus indukálta gyulladási reakció és szövetkárosodás gátlása.

A legtöbbet vizsgált kedvező antivirális hatás a lipidmetabolizmus révén történik. Koleszterin vagy más lipid, sok vírus életciklusának több lépéséhez is szükséges, és ezek gátlásával a vírus szaporodása vagy sejtbe jutása nehezebbé válik (3, 4).

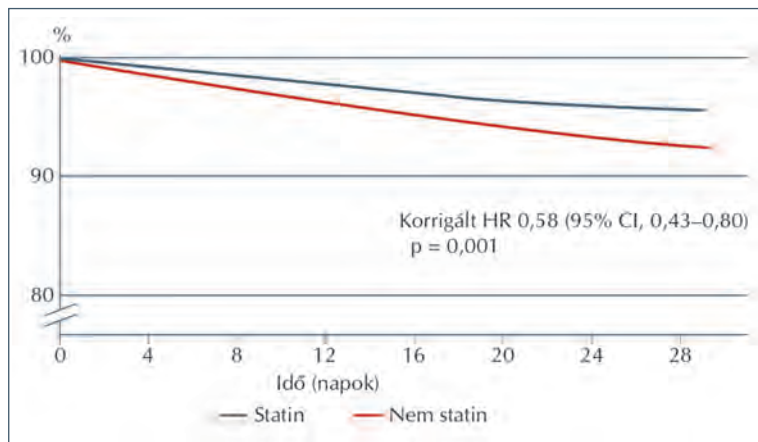
## A statinok protektív hatása a tüdőkárosodásra vagy szepszisre Covid-19-fertőzésben

A statinok gyulladáscsökkentő és immunmoduláns hatása az akut tüdőkárosodás vagy akut respirációs distressz szindróma (ARDS) kifejlődése elleni védelemben is érvényesülhet. Simvastatin hatására a bronchoalveolaris lavázs folyadékában a neutrophil leukocyták, a TNF- $\alpha$  és a mieloperoxidáz-koncentrációk szignifikáns csökkenését írták le. Ugyanakkor a nem nagy betegszámú megfigyeléses és randomizált vizsgálatokban vegyes eredmények születtek: találtak előnyös

hatásokat is, de súlyos betegeknél alapvetően nem sikerült a statinok heveny tüdőkárosodásra vagy ARDS kialakulására kedvező hatását igazolni. Kiemelendő, hogy a klinikai kimenetelt a statinok, ha nem is mindenütt javították, de sehol sem rontották (3).

Közösségben szerzett pneumóniát illetően, a korábban szedett statinterápiának egy kilenc vizsgálatot felölelő metaanalízisben kedvező hatását írta le (0,55; 95% CI 0,36–0,83), hasonlóan egy 13 tanulmányt összefoglaló másik vizsgálathoz, ahol a közösségben szerzett pneumónia esetén a korábban szedett statin a mortalitást szignifikánsan csökkentette (0,68, 95% CI 0,59–0,78). Ugyanakkor 14 randomizált vizsgálat metaanalízise szerint, 2628 beteg adatai alapján, az újonnan indított statin nem javította szeptikus beteg mortalitását (3, 5).

A kutatók több magyarázatot vetettek fel azokra az ellentmondásokra, amelyeket a statinok állatkísérleti, valamint humán megfigyeléses és randomizált vizsgálati eredményei között észleltek. Fontos, hogy korábban is szedett vagy újonnan kezdett statinhatást elemezték. Lényeges lehet, hogy intervenció esetén a gyulladás milyen fázisában indult a kezelés, mert állatkísér-



2. ábra. Statint szedő és nem szedő, kórházban fekvő Covid-19-fertőzött betegek 28 napos halálózása (7)

letes modellben a statin elkezdése után történt a kísérleti állapot megfertőzése.

Különbség lehet a statin fajtája alapján is, a hydro- vagy lipophil statinoknak megfelelően. Az utóbbiak (simvastatin, atorvastatin) a jobb szöveti penetráció folytán kedvezőbbek lehetnek.

A megfigyeléses vizsgálatok eltéréseit az is okozhatja, hogy a statint szedők egészségtudatosabb életvitelt folytatnak, és ez is befolyásolhatja a betegség kimenetelét. A szepszis vagy az ARDS is heterogén, így az ARDS-t a gyulladáshoz vezető csoportokra osztva, az utóbbi alcsoportban kedvező hatásúnak találták a statin adását (3).

## A statinok hatása a cardiovascularis események gyakoriságára

Fertőzöttekben a statinok és egyéb cardialis terápiás kezelések cardiovascularis hatását vizsgáló nagy betegszámú, randomizált, kontrollált tanulmányok eredményeire még várunk kell. Jelenleg retrospektív megfigyeléses vizsgálatok eredményei állnak rendelkezésre. Fan és munkatársai 2147 Covid-19-betege közül 250 szedett statint. A halálozás 2,4% volt a statint szedők és 3,7% a nem szedők körében. Statint szedők között a halálozás 57%-kal, az ARDS kialakulása 63%-kal, az intenzív osztályra kerülés 68%-kal szignifikánsan kedvezőbb volt (6). Az utólagos elemzések közül betegszámban és kivitelezési minőségben is kiemelkedik Zhang és munkatársai vizsgálata, melyben 13 981 kínai Covid-19-fertőzött beteg adatait elemezték, akik közül 1219 kapott statint is. Propensity score megfeleltetési módszerrel a 28. napnál az összhálózás 5,2%

volt a statint szedők, és 9,4% a nem szedők között (HR 0,58, 95% CI 0,43–0,80) (2. ábra) (7).

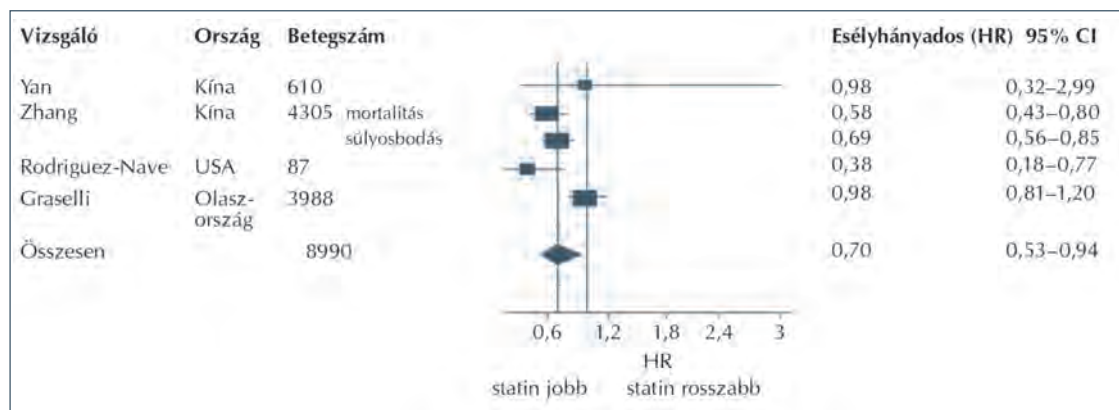
Kow és munkatársai metaanalízise négy tanulmány 8990 betegének adatai alapján (köztük Zhang vizsgálatának a propensity score megfeleltetésben részt vett 4305 betege is) azt állapította meg, hogy a statin adása 30%-kal csökkenti a halálozást vagy a betegség súlyosságát (HR=0,70, 95% CI 0,53–0,94) (3. ábra) (8).

## Familiáris hypercholesterinaemia és a Covid-19

Mivel a familiáris hypercholesterinaemiás (FH) betegeknek születéstől kezdve magas az LDL-C-szintje, endotheldiszfunkció is kialakul, ami a hyperinflammációs környezettel együtt kedvez a vírusok terjedésének (9). Ez csak növeli az ilyen betegek esendőségét, ugyanis az FH miatt eleve nagy, vagy igen nagy cardiovascularis kockázatúak. Az erre vonatkozó új ajánlások a lipidcsökkentő terápia folytatására, valamint a szokottnál is nagyobb odafigyelésre hívják fel a figyelmet a Covid-19 vonatkozásában fokozottabban veszélyeztetett betegcsoportnál (10). A statinok adását folytatni kell, de vírusellenes készítmény adásakor (lopinavir, ritonavir) az atorvastatin, a simvastatin és a lovastatin adását átmenetileg fel kell függeszteni. Óvatosság szükséges az antibiotikumok adásakor, illetve a májfunkciós enzimek értékének esetleges emelkedése esetén. Nincsenek adatok arra, hogy az FH-s betegek terápiajában gyakran alkalmazott ezetimib és PCSK9-gátlók interakcióba kerüljenek a Covid-19-fertőzöttek szokásos kezelésével. A PCSK9-gátlókról kimutatták, hogy erősítik az interferon antivirális hatását, ami kedvező pleiotrop hatásként értékelendő (9, 11).

## Ajánlások a lipidcsökkentők alkalmazására Covid-19-fertőzésben

A statinok megbecsültsége az orvosok tudatában még gyakran nem éri el azt a szintet, amely elvárható volna a számtalan klinikai vizsgálat kedvező eredménye alapján. Ugyanakkor a tendencia javuló, a bizonyítékokon alapuló orvoslás elveinek elfogadása és gyakorlati alkalmazása ezen a gyakran mostohán kezelt területen is egyre inkább teret hódít. A lipidcsökkentők gyakoribb alkalmazása, a növekvő LDL-koleszterin-célérték elérésének ellenére sem dőlhetünk hátra, mert még sok tartalék van ezen a területen, az „opinion leader” kardiológusokra és lipidológusokra.



3. ábra. Mortalitás és/vagy betegség súlyossági kockázat statint szedő és nem szedő Covid-19-betegekben (8)

sokra még sok tennivaló vár az irányelvek még szélesebb elfogadtatásának elérésében.

A statinok Covid-19-fertőzésben a gyulladássos és immunfolyamatokra, a szív, a tüdő és a vascularis funkciókra leírt kedvező hatásai is figyelmeztetnek, hogy fokozottan ügyeljünk a betegeink ezen terápiájának folytatására, továbbá azoknak, akiknek a hatályos irányelvek szerint szükséges lenne, újként is felírjuk ezt a kezelést (12–14). Ugyanakkor tudnunk kell azt, hogy a statinoknak a makrolid antibiotikumokkal, az atorvastatinnak, a lovastatinnak és a simvastatinnak egyes antivirális szerekkel (például favipiravir, remdesivir, lopinavir, ritonavir) kedvezőtlen interakciói lehetnek (4, 12). A passzív immúnizációval ható szerek (például a monoklonális antitest bamlanivimab) lipidcsökkentőkkel való együttes adhatóságáról (még) nincsenek közlések, de a hatásmechanizmus alapján nem várható jelentős interakció (15).

Covid-19 miatt hospitalizált betegekben hypolipidaemiát írtak le, de a fertőzés utáni 3–6

hónapban magasabb LDL- és HDL-koleszterinszint előfordulását is tapasztalták (16).

Ismert az is, hogy a Covid-19-betegek harmadában emelkedettek a májfunkciós értékek. Mivel a statinok metabolizmusának fő szerve a máj, ezen szerek adását fel kell függesztenünk, ha a GOT és GPT a normálértékek háromszorosa fölé emelkedik. Ha ezt a szintet nem érik el, a gyakoribb májfunkciós ellenőrzés, esetleg átmeneti dóziscsökkentés is elégséges (12).

Fertőzés esetén az irányelvek az ezetimib, a fibrátok, a PCSK9-gátlók és az omega-3 zsírsavak adásának folytatását javasolják (12).

Összefoglalva elmondható, hogy a cardiovascularis betegségben szenvedő betegek eleve fokozottan veszélyeztetettek a SARS-CoV-2-fertőzésre, így a lipidcsökkentő terápiát nem ajánlatos megszakítani a fertőzéses tünetek jelentkezésekor, annál is kevésbé, mert a statinoknak és kisebb mértékben a PCSK9-gátlóknak is a lipidcsökkentésen túli kedvező gyulladáscsökkentő és immunmoduláns hatását írták le (17).

## Irodalom

- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res* 2020;191:148-50. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041> <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
- Stefanini GG, Montorfano M, Trabattori D, et al. ST-elevation myocardial infarction in patients with COVID-19: Clinical and angiographic outcomes. *Circulation* 2020; 141:2113-6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525>
- Kashour T, Halwani R, Arabi YM, et al. Statins as an adjunctive therapy for COVID-19: the biological and clinical plausibility. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2021;43: 37-50. <https://doi.org/10.1080/08923973.2020.1863984>
- Katsiki N, Banach M, Mikhailidis DP. More good news on statins and COVID-19. *Am J Cardiol* 2021;138:127-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.10.026>
- Pertzov B, Eliakim-Raz N, Atamna H, et al. Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors (statins) for the treatment of sepsis in adults – a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:280-9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.08.015> <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.11.003>
- Fan Y, Guo T, Yan F, Gong M, et al. Association of statin use with the in-hospital outcomes of 2019-Coronavirus Disease Patients: a retrospective study. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:584870. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.584870>
- Zhang X-J, Qin J-J, Cheng X, et al. In-hospital use of statins



- is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19. *Cell Metabol* 2020;32:176-8. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.015>
8. Kow CS, Hasan SS. Meta-analysis of effect of statins in patients with COVID-19. *Am J Cardiol* 2020;134:153-5. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.004>
  9. Vuorio A, Raal F, Kaste M, Kovanen PT. Familial hypercholesterolaemia and COVID-19: A two-hit scenario for endothelial dysfunction amenable to treatment. *Atherosclerosis* 2021;320:53-60. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.021>
  10. Banach M, Penson PE, Fras Z, et al; FH Europe and the International Lipid Expert Panel (ILEP). Brief recommendations on the management of adult patients with familial hypercholesterolemia during the COVID-19 pandemic. *Pharmacol Res* 2020;158:104891. Epub 2020 May 7. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104891>
  11. Vuorio A, Kovanen PT. PCSK9 inhibitors for COVID-19: an opportunity to enhance the antiviral action of interferon in patients with hypercholesterolaemia. *J Intern Med* 2020 Nov 21. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1111/ijim.13210>
  12. Iqbal Z, Ho JH, Adam S, France M, et al; Heart UK's Medical Scientific and Research Committee. Managing hyperlipidaemia in patients with COVID-19 and during its pandemic: An expert panel position statement from HEART UK. *Atherosclerosis* 2020;313:126-36. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.008>
  13. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
  14. A VIII. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia különszám. *Metabolizmus* 2021;19:1-66.
  15. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325(7):632-44. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0202>
  16. Li G, Du L, Cao X, et al. Follow-up study on serum cholesterol profiles and potential sequelae in recovered COVID-19 patients. *BMC Infect Dis* 2021;21(1):299. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05984-1>
  17. Barkas F, Milionis H, Anastasiou G, Liberopoulos E. Statins and PCSK9 inhibitors: What is their role in coronavirus disease 2019? *Med Hypotheses* 2021;146:110452. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110452>



## GONDOLATOK A LAM-BÓL | 30 ÉVE ÍRTÁK

„...Hasonlóképpen nem szentel az anyag egyetlen sort sem a szakgondozásnak, pl. a gondozóintézetek sorsának sem. Márpedig ez a terület a reform egyik targetjének ígérkezett, mivel az egyik célcsoport ma a krónikus nem fertőző népbetegségek ellátása lenne. Merre vezetjük e nélkül az onkológiai vagy mentálhygiénés ellátást? Remélhetőleg nem a kórházi ambuláns ellátás irányába, de ezt is rögzíteni kellene.

Arra is igény mutatkozott a korábbi anyagokban, hogy fogalmazzuk meg legalább célként az egészséggondozás szükségességét, de ez is hiányzik.

Ez a kérdés már átvezet a harmadik kritikus területre, az egészségvédelem, a megelőzés kérdéséhez. Ennek felvetésével a tanulmány nem marad adós, a terjedelem igen bőséges, de a koncepció alapján változott. Teljesen érthetetlen, hogy ki és mi változtatta meg a WHO-val közösen kialakított fő irányt, hiszen erről a területről folyamatos, személyes információim vannak, részt vettem a felügyelő államtitkár-helyettes által szervezett, még az elmúlt hetekben is ülésezett szakértői programbizottság munkájában, ismerem a közösen kialakított anyagot. Arról mindeztidáig, hogy „a megelőzési stratégia fő vonulata a közegészségügy és járványügy, valamint az egészségnevelés intézményi rekonstrukciója (45. old. 3. bk.) eddig soha nem volt szó. Négy éve minden magyar szakember evvel ellentétes reformirányt képvisel. Ma már a fejlett országokban nem vitakérdés, ha nem tankönyvi anyag, szervezési rendező elv az, hogy az egészségvédelem nem a közegészségügy egyik részterülete, hanem éppen fordítva: a higiéné csak egyik szelete a teljes egészségmegőrzésnek. Az egészségnevelés intézményi rekonstrukciója is anakronisztikus visszalépés, mert az egészségnevelők maguk váltak időközben egészségvédővé, elvetve a korábbi kizárólagos nevelői felfogást. A KÖJÁL-októl elkülönített megyei csoportok végre tényleges lakossági kapcsolatokat, akciókat szerveztek, részt vállaltak a szekunder prevencióból is. Csak nem akarjuk ismét alárendelni őket a higiéné szervezeteinek?

További gond a prevenciót illetően, hogy ismét felmerül a rosszszemlékű, de évek óta szerencsésen elfelejtett „állampolgárok egyéni felelősségvállalása“ (44 old. 6. bk.) egészségük megőrzése ügyében. Erről mindig az volt a véleményem, hogy addig, amíg az egyén elsősorban társadalmi kényszerek (szegénység, képzetlenség, munkanélküliség, feszültségek) hatására alakítja életmódját, és nem pedig szabadon választja, addig ez a felelősség áthárítható. Márpedig az egészségmegőrzésben az alapvető az állami felelősség, melynek fő kifejeződése az állami egészségpolitika (health public policy) kialakítása. Ez szükségszerűen kiterjed számos olyan kérdésre is, mint az egészséges termékek árképzése (piaci mechanizmusban adórendszer), az iskolai oktatás, testi és lelki nevelés, az alkohol- és dohányforgalmazás stb. Ezeket nem az egészségügynek kell csinálni, de annak kell kezdeményeznie. Ezekről az anyagban nem esik szó, pedig ez az egészségmegőrzés kulcskérdése.

Dr. Ajkay Zoltán”

Ajkay Z. Reformváltás vagy rendszerváltozás? *Lege Artis Medicinae* 1991;(1):40-3.

# Hypertonia, COPD és Covid-19. Fókuszban az antihipertenzív terápia

FARSANG CSABA

## HYPERTENSION, COPD AND COVID-19. FOCUS ON ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

A hypertonia gyakori társbetegsége a krónikus obstruktív tüdőbetegség, ami gyakran elkerüli a kezelőorvosok figyelmét. A kezelés kiválasztásakor ismerni kell mindkét kórkép patomechanizmusában részt vevő tényezőket. Kiemelendő a hypoxia, a szimpatikus idegrendszer tónusának fokozódása és a renin-angiotenzin-aldoszte-ron rendszer aktivációja. Mindkét betegségben nagy szerepe van az érfalak károsodásának, az endothel-diszfunkciónak. A terápia célja a kockázati tényezők megszüntetése, a vérnyomás normalizálása, továbbá a cardiocerebrovascularis, renális és pulmonalis károsodások megelőzése, következképpen a betegek élettartamának meghosszabbítása és életminőségük javítása. A Covid-19-ben szenvedő betegek állapotát jelentősen rontja a hypertonia és a COPD is, mert fokozzák a betegség súlyosságát, és növelik a hospitalizált betegek arányát, valamint a mortalitást is. A hypertonia kezelésében COPD és Covid-19 fennállása esetén is kiemelendők a renin-angiotenzin-aldoszte-ron rendszert gátló gyógyszerek, így az angiotenzinkonvertáló-enzimet gátlók vagy az angiotenzin-II-AT1-receptor-antagonisták. Különös figyelem fordult a mineralokortikoidreceptor-antagonista spironolakton kedvező hatására is. Szükség esetén a többi vérnyomáscsökkentő szer (kalcium-antagonisták, tiazid típusú diuretikum, nagy szelektivitású  $\beta$ 1-receptor-antagonisták) is kiegészítheti a kezelést. A COPD terápiájában alkalmazott hosszú hatású  $\beta$ 2-receptor-agonisták, a muszkarinreceptor-antagonisták és az inhalációs kortikoszteroidok, illetve ezek kettős, esetenként hármas kombinációi alkalmazhatók hypertonia és COPD esetén is. Fontos megjegyezni, hogy a statinkezelés és a  $D_3$ -vitamin is javíthatja a Covid-19-ben szenvedő betegek állapotát.

Chronic obstructive pulmonary disease is a very common comorbidity of hypertension and it is often unrecognised by physicians. The factors involved in the pathomechanism of both diseases should be realised when choosing treatment. Among factors, hypoxia, increased tone of sympathetic nervous system and activation of renin-angiotensin-aldosterone system should primarily be considered. Vascular wall damage and endothelial dysfunction has an important role in both conditions. The goals of treatment are elimination of risk factors, optimizing the blood pressure, the consequential prevention of cardio-cerebrovascular, renal and pulmonary damage; finally prolonging the patients' life and improving their quality of life as well. Both hypertension and COPD significantly worsen the condition of COVID-19 patients since they increase the severity of the disease and the rate of in-patients' and their mortality. In the treatment of hypertension among COPD and COVID-19 patients there must be emphasized the medication inhibiting of renin-angiotensin-aldosterone system, such as angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-II AT1 receptor antagonists. Special attention concerned the beneficial effect of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone. Other antihypertensive drugs (calcium channel blockers, thiazide-like diuretics, high selectivity  $\beta$ 1 receptor antagonists) may supplement the treatment if necessary. Long-acting  $\beta$ 2 receptor agonists, muscarinic receptor antagonists and inhalation corticosteroids may be administered in double or triple combination also in hypertension and COPD as well. It is important to note, that statin therapy and also vitamin  $D_3$  improve the condition of COVID-19 patients.

**hypertonia, COPD, Covid-19,  
kórélettan, terápia**

**hypertension, COPD, COVID-19,  
pathophysiology, therapy**

dr. FARSANG Csaba (levelezési cím/correspondence): Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ, Semmelweis Egyetem, Farmakológia és Farmakoterápiás Intézet/St. Imre University Teaching Hospital, Metabolic Center, Semmelweis University, Institute of Pharmacology and Pharmacotherapy; H-1115 Budapest, Tétényi u. 12-16. E-mail: hunghyp@t-online.hu

Érkezett: 2021. március 30. Elfogadva: 2021. április 6.

<https://doi.org/10.33616/lam.31.013>

**A** nem fertőző betegségek sorában a leggyakoribb a hipertonia, a felnőtt lakosság 30-40%-ában kimutatható, és a kor előrehaladtával fokozódik a prevalenciája. Gyakori társbetegségei közül kiemelendő a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD), amely az utóbbi években világszerte egyre elterjedtebb a dohányzás gyakoribbá válása és a légszennyeződés fokozódása miatt. Sajnos gyakran rejtve marad a kezelőorvosok előtt (1-4). A COPD lassan progrediáló betegség, jellemző légúti obstrukcióval. Tüneteit, illetve kóreltani folyamatait, valamint terápiáját illetően utalok a megfelelő közleményekre (5, 6).

COPD-s betegekben a hipertonia a leggyakoribb (28%) társbetegség. E két kórkép a teljes felnőtt populáció mintegy 2,5%-ában fordul elő. A COPD elismert független cardiovascularis kockázati tényező, mivel ezekben a betegekben a nem COPD-s populációhoz képest a szívelégtelenség előfordulása mintegy 4-szeres, az arhythmia és a coronariabetegségeké 2,5-szeres, a perifériás érbetegségeké 2,4-szeres, a stroke-é 1,5-szeres (4).

A hipertonia és a COPD közötti közös kóreltani kapcsolatot a szimpatikus idegrendszer tónusának fokozódása, és részben a következményes renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAS, illetve RAAS) aktivációja, az endothel-diszfunkció, a COPD-ben kialakuló hypoxia, valamint a szabadgyökök keletkezésének fokozódása is mutatja (4-6).

Az angiotenzinkonvertáló 2-es enzim (ACE-2) a sejtmembrán integráns fehérjéje. Katalitikus, a sejt felszínén kívül levő része az angiotenzin-AI-et angiotenzin-1-9-cé konvertálja. Ez a jelenlévő ACE és a neutrális endopeptidáz (NEP) hatására is angiotenzin-1-7-té (A-1-7) alakul át, amely a MAS-nak nevezett receptoron (ez egy G-proteinhez kötődő receptor, melynek stimulációja cardialis, renalis és cerebralis protektív hatású) fejt ki kedvező (vasodilatator, antiinflammatorikus, antioxidáns, antifibroticus és antiapoptoticus) hatásait. Az ACE-2 enzim fontos effektusa, hogy az angiotenzin-II (A-II)-ből is képes A-1-7-et konvertálni. Így csökkenti az A-II szintjét, tehát ezáltal is mérsékeli az érfali simaizomtónust. Hangsúlyozandó, hogy az A-1-7 gátolja az ACE enzimet, tehát az A-II képződését, így ez a hatása is hozzájárul többek között a vasoconstrictio, így a vérnyomás csökkentéséhez. Az A-1-7 ezenkívül stimulálhatja az A-II másik receptorát, az ATR2-t, amely vasodilatator hatású, és emellett csökkenti a vascularis remodellinget is, tehát az érfali káros struktúraváltozást. Az utóbbi évek kutatásai során kiderült, hogy az ADAM-17 enzim fokozza a szövetek-

## RÖVIDÍTÉSEK

ACE-gátló: angiotenzinkonvertálóenzim-gátló  
 ACE-2: angiotenzinkonvertáló 2-es enzim  
 ARB: angiotenzin-II-AT1-receptor-antagonisták  
 BBL:  $\beta$ -adrenoceptor-antagonisták  
 CCB: kalciumcsatorna-blokkolók  
 COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség  
 FEV<sub>1</sub>: erőltetett kilégzési másodperctérfogat  
 ICS: inhalációs kortikoszteroidok  
 LABA: long-acting  $\beta$ 2-receptor-agonisták  
 LAMA: long-acting muszkarinreceptor-antagonisták  
 MAS: G-proteinhez kötődő receptor  
 MRA: mineralokortikoidreceptor-antagonista  
 NEP: neutrális endopeptidáz  
 RAS: renin-angiotenzin rendszer  
 RAAS: renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer

ben képződő ACE-2 enzim expresszióját a plazmába. Ez a hatása tehát kedvezőtlen, mert csökken a szöveti ACE-2 aktivitása, valamint annak kedvező protektív hatása, amely az A-1-7 képzésével hozható összefüggésbe. Az ACE-2 aktivitásának csökkenése a szövetekben a RAS-rendszer fokozott aktivitásához vezet, amelynek következtében a cardiovascularis betegségek súlyosabbakká válhatnak.

## A hipertonia terápiája COPD-ben is szenvedő betegekben

A kezelés célja a közös kockázati tényezők megszüntetése, a vérnyomás normalizálása, a cardio-cerebrorenalis, ocularis, vascularis és pulmonalis események megelőzése, a betegek élettartamának meghosszabbítása és életminőségük javítása. A kezelésben fontos hangsúlyozni a nem gyógyszeres és a gyógyszeres kezelést is.

*Nem gyógyszeres kezelésben* hipertonia és COPD esetén is alapvető jelentőségű a dohányzás elhagyása és a moderált fizikai aktivitás hangsúlyozása. Ezek jelentőségét a pulmonalis rehabilitációs programokban is hangsúlyozzák (5, 6).

*A gyógyszeres kezelést* a hipertoniás betegekben a lefektetett terápiás irányelveknek megfelelő szabályok szerint kell folytatni (5). Kiemelendő a kombinációk, a lehetőleg fix kombinációk alkalmazása. Kombinációk a COPD-s betegek kezelésében is ajánlottak (5, 7-12).

A megfelelő terápia kiválasztásakor kiemelten figyelembe kell venni az alkalmazandó szerek légzésfunkciókra gyakorolt hatása mellett az egyéb rizikófaktorokra (dyslipidaemia, hyperuricaemia, elektroliteltérések) és társbetegségekre

(szívbetegségek, diabetes mellitus, krónikus vesebetegség) gyakorolt hatásokat is. A COPD-ben alkalmazott egyes szerek, például  $\beta$ 2-adrenoceptor-agonisták (LABA), muszkarinreceptor-antagonisták (LAMA) cardiovascularis rendszerre ható mellékhatásait (például szívfrekvencia és arrhythmiahajlam-fokozódás) is figyelembe kell venni. Sajnos kevés olyan klinikai vizsgálati eredményt hoztak nyilvánosságra, ami arról szól, hogy az antihipertenzív terápia csökkenti-e a COPD-s betegek morbiditását, illetve mortalitását. A  $\beta$ 1-szelektív adrenoceptor-antagonista kezelésről ismert, hogy csökkenti a COPD-s betegek cardiovascularis morbiditását és mortalitását.

A vérnyomáscsökkentő kezelésre vonatkozó állásfoglalás elsősorban a kevés publikált adatra és szakértői véleményekre alapul (4). Az alábbiakban röviden összefoglalom a legfontosabb, és a leggyakrabban alkalmazott antihipertenzív szerekkel kapcsolatos ismereteket.

A *diuretikumok* hipertonia és COPD esetén is a kifejlődő folyadékretenció kezelésére javasoltak (például pangásos szívelégtelenség). Megjegyzendő, hogy gátolhatják a pulmonalis vascularis remodellálódást (ez a megállapítás számomra új), így ez a hatásuk előnyös lehet COPD-s betegekben. A tiazidok alkalikus irányban változtathatják a pH-t, ennek révén ronthatják a  $\text{CO}_2$ -retenciót és súlyosbíthatják a hypoxaemiát is, növelhetik a hematokrit értékét, és ronthatják a bronchusokban a nyák szekrécióját. Metabolikus mellékhatásaik közül még kiemelendő a hypokalaemia, amely súlyosbodhat a  $\beta$ 2-adrenoceptor-agonistákkal és a szteroidokkal kezelt COPD-s betegekben. Fentiek miatt a diuretikum mint antihipertenzívum, általában nem ajánlott a COPD-s hypertoniás betegek elsővonalbeli kezelésére (4, 10, 13, 14). Az *acetazolamid* – a pH csökkentése révén – javíthatja a COPD-s betegek ventilációját. Az *indapamid* egy 28 hétig tartó vizsgálatban a hypertoniás és standardizált bronchodilatatorkezelésben részesülő COPD-s betegekben jelentősen, 40/30 Hgmm-rel (szisztolés/diasztolés érték) csökkentette a vérnyomást, ugyanakkor a betegek légzésfunkciója is javult (15). A tiazidot is tartalmazó kombinációs kezelés csökkentheti a szívelégtelenség miatt kórházi felvételre szoruló arányát (16). *Furosemid* a jelentős folyadékretenciójú betegeknek ajánlott (17). A mineralokortikoidreceptor-antagonista *spironolakton* és *eplerenon* alkalmazásáról COPD-s hypertoniás betegekben nem ismeretes közlemény. Logikailag ajánlhatók az esetleges hypokalaemia ellensúlyozására a  $\beta$ 2-agonistával és/vagy szteroiddal kezelt COPD-s, hypertoniás betegekben.

*$\beta$ -adrenoceptor-antagonisták* (BBL) közül a nem  $\beta$ 1-szelektív blokkolók nem javasoltak, míg a  $\beta$ 1-szelektívek csökkentették a hypertoniás és COPD-s betegek cardiovascularis és ösztörtalitását. A vasodilatator hatással is jellemezhető nebulolol (fokozza a nitrogén-monoxid termelődését), nem változtatja meg a légzésfunkció értékeit ( $\text{FEV}_1$ ,  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ ), ezért előnyös lehet az alkalmazása. Jelentős lehet, hogy ezek a szerek csökkenthetik a légúti obstrukció akut fellángolását is (18–21). Egy retrospektív, nem randomizált, egy centrumban végzett vizsgálatban az akutan dekompenzált hypertoniás és COPD-s betegekben, összehasonlítva a  $\beta$ -blokkolóval nem kezelttekkel ( $n = 46$ ), a carvedilol ( $n = 52$ ) vagy a bisoprolol ( $n = 34$ ) csökkentette a mortalitást. Megjegyzendő, hogy a szívelégtelenség és a COPD exacerbációja gyakoribb volt a carvedilol-, mint a bisoprololkezelés esetén (22). A kis betegszám miatt azonban ebből a tanulmányból megbízható következtetés nem vonható le, mert egy másik vizsgálatban a carvedilolt jól tolerálták a COPD-s betegek, valószínűsíthetően az  $\alpha$ 1-blokád kedvező bronchodilatator hatása miatt (23). A SWEDEHEART regisztráció adataiból kiderült, hogy a COPD-s és myocardiuminfarktus után a kórházból kibocsátott és  $\beta$ -szelektív blokkolót kapott betegek ösztörtalitása kisebb volt, mint azokban, akik nem kaptak  $\beta$ -blokkolót. Mindezek alapján a hypertoniás és COPD-s betegekben coronariabetegség vagy szívelégtelenség esetén a  $\beta$ 1-szelektív, illetve a vasodilatator hatású blokkolók alkalmazása a GOLD irányelvek alapján is javasolható (24–26).

*Kalciumcsatorna-blokkolók* (CCB). A CCB-k simaizom-relaxáns hatásúak a bronchusokban is, és a fizikai aktivitás jelentős fokozódása, vagy a metakolin adásakor bekövetkező erőltetett kilégzési másodperc-térfogot ( $\text{FEV}_1$ ) romlását csökkenthetik. Kisebbségi potenciálhatják a  $\beta$ 2-receptor által mediált bronchodilatációt és csökkentik a nem specifikus bronchialis reaktivitást, ezért kedvező hatásúak lehetnek hypertoniás és COPD-s betegekben. Figyelembe kell azonban venni, hogy ronthatják a pulmonalis perfúzió/ventiláció arányát, ami fokozhatja a hypoxiát (csökkentik a reflexes hypoxiás pulmonalis vasoconstrictiót). Ezért a CCB-vel kezelt betegekben monitorozni kell az oxigén-szaturációt (10, 13). Sajnos kemény végpontú vizsgálatok eredménye hypertoniás és COPD-s betegekben CCB alkalmazásakor nem ismeretes.

A Covid-19-ben szenvedő betegek állapotát jelentősen rontja a hypertonia és a COPD, mert fokozzák a betegség súlyosságát.

## Hypertonia és COPD esetén is alapvető jelentőségű a dohányzás elhagyása és a moderált fizikai aktivitás.

*Angiotenzin-konvertálóenzim-gátlók (ACEI).* Az ACE-gátlók sokirányú kedvező hatása hypertoniás és nagy cardiovascularis kockázatú betegekben jól ismert. Sajnos kevés adat látott napvilágot a hypertoniás és COPD-s betegek ACE-gátló kezeléséről. Ezekben a vizsgálatokban a betegek általában jól tolerálták az ACE-gátló kezelést, nem fokozódott a köhögés vagy az asthma exacerbációjának gyakorisága. Csökkentik a COPD-indukált kórházi felvételek gyakoriságát, valamint COPD esetén az alkalmazott  $\beta$ 2-receptor-agonisták és a szteroidok hypokalaemizáló hatását (27, 28). Ugyanakkor, néhány asthmás betegben az ACE-gátlók rontották a klinikai tüneteket. Ez a hatásuk a bradikinin és P-anyag (bronchoconstrictiót okozhat) fokozódó termelődésével hozható összefüggésbe (13).

*Angiotenzin-AT1-receptor-blokkolók (ARB).* Vérnyomáscsökkentő hatásuk megfelel az ACE-gátlóknak, de mellékhatásaik ritkábbak. Bizonyos betegekben az ACE-gátló okozta köhögés esetén az ARB-k – a placebóval összemérhetően – jól tolerálhatóak (29). Egy vizsgálatban a losartan gátolta a metakolin indukálta bronchospasmust és javította a FEV<sub>1</sub>-értéket (30). Mindezek alapján az ARB-k jól alkalmazhatóak a hypertoniás és COPD-s betegek kezelésére, mert a fokozódó RAS-aktivitást jól ellensúlyozhatják (10, 14, 27).

Az  $\alpha$ 1-adrenoceptor-blokkolók (A1RB) önmagukban (*prazosin*, *doxazosin*) nem hatnak a légúti ellenállásra, ezért hypertoniás és COPD-s betegek kezelésére a 4. vagy 5. lépcsőben alkalmazhatóak (4, 10). A *prazosin* részlegesen blokkolja a hideg levegő belégzésekor keletkező bronchoconstrictiót, és a COPD-s betegek jól tolerálták a *doxazosint* is (11, 12).

Az  $\alpha$ - +  $\beta$ -adrenoceptor-antagonisták közül a *labetalol* egy vizsgálatban nem hatott a légúti ellenállásra, a *carvedilol* szívelégtelenségben és COPD-ben szenvedő betegekben nem rontotta a légzésfunkciót. A betegek mindkét kezelést jól tolerálták (23).

*5-hidroxi-triptamin-módosítók.* Az *urapidil* centrális, 5-HT<sub>1A</sub>-receptorstimuláló és a perifériás  $\alpha$ -adrenoceptor-blokkoló hatásai révén bronchodilatator hatású is, ezért alkalmazhatónak tűnik hypertoniás és COPD-s betegek kezelésére (10).

*$\alpha$ 2-adrenoceptor- és imidazolin I-1-receptor-agonisták.* Az  *$\alpha$ 2-adrenoceptor-agonisták* (*guan-*

*facin*) a centrális szimpatikus tónus csökkentése mellett fokozhatják a vagustónust, ami bronchoconstrictiót okozhat, valamint potenciálhatják a hisztamin indukálta bronchoconstrictiót is, ezért nem ajánlhatók a hypertoniás és COPD-s betegek kezelésére (10). Sajnos nincs adat az *imidazolin I-1-receptor-agonisták* (*rilmenidin*, *moxonidin*) alkalmazhatóságára COPD-s betegekben.

## Hypertonia, COPD és Covid-19

A SARS-CoV-2 számos szervben kelt gyulladást, rontja az endothelfunkciót és a szervek (tüdő, szív, agy, vese, gyomor-bél traktus, máj, pancreas) működését. A szervezetbe a légutakon keresztül bejutó vírus a bronchialis endothelsejtek membránjában levő ACE-2 enzimhez kötődve (amely tehát a vírus tekintetében receptorként működik) hatol a sejtbe. Az ACE-2-höz való kötődését a vírus felszínén levő úgynevezett spike proteinhez, a transzmembrán szerin proteáz-2 (TMPRSS2) enzim serkenti. A sejtbe behatolt vírus számos úton fejt ki károsító hatását. Fontos kiemelni, hogy a glükózzmetabolizmust is rontja a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjeinek károsításával. Következésképpen csökkenti az inzulinszekréciót, és növeli a vércukorszintet, ami fokozza az ACE-2 enzim glikozilációját és az ACE-2 + koronavírus komplex további internalizációját a sejtekbe. Ez a *circulus vitiosus* fokozza a citokin-vihar kialakulásának kockázatát.

Sajnos a COPD sok esetben rejtve marad az orvoshoz kerülő betegekben, ezért sem a beteg, sem az orvos nem számít a koronavírus-fertőzés súlyosbodására. A Covid-19-járvánnyal kapcsolatosan megjelent közlemények kiemelik a koronavírus-infekció kockázati tényezőit. A hypertoniás és a COPD-s betegek hajlama a koronavírus-fertőzésre nem tér el a többi betegétől, de a vírusfertőzés kimenetele rosszabb, mert többen kerültek intenzív osztályra, lélegeztetőgépre és a mortalitásuk is nagyobb volt. A kórélettani folyamatokból és a klinikai vizsgálatokból kiemelendő, hogy a társbetegségek (például hypertonia, COPD, diabetes, krónikus vesebetegség) miatt alkalmazott gyógyszeres kezelést tovább kell folytatni. E szerek között nagy figyelmet kaptak és kapnak a RAS-gátlók. Néhány experimentális vizsgálatban ugyanis azt találták, hogy a RAS-gátló hatására fokozódott az ACE-2 enzim expressziója, ami a sejt felszínén (nem a plazmában) növelheti a SARS-CoV-2 kötődését és behatolását a sejtbe. Ugyanakkor csökkenhet az ACE-2 szöveti koncentrációja, és következmé-

nyesen az A-1–7 termelődése, ami a RAS-aktivitás fokozódása (vasoconstrictio, proinflammatorikus és prooxidatív hatás) miatt a cardiovascularis rendszerre is káros hatást gyakorolhat. Experimentális vizsgálatokból ismeretes, hogy az A-II az AT1-receptor ingerlése révén elősegíti az ACE-2 internalizációját és proteolyticus degradációját. Ez a hatás egy vizsgálatban az ARB losartannal gátlható volt. Az is ismertté vált, hogy a Covid-19-ben szenvedő betegekben a plazma A-II- és aldosteronkoncentrációja nagyobb, és ez arányos a vírus mennyiségével. Ennek alapján feltételezték, hogy az ARB-kezelés azért gátolja az ACE-2 internalizációját, és a hozzá esetleg kötődött SARS-CoV-2-ét is, gátolhatja a Covid-19 kialakulását és súlyosbodását (31–33). Ez a hipotézis az ARB-k új kedvező hatására utalhat.

Számos vizsgálatban elemezték, hogy a RAS-gátlók szedése rontotta-e a Covid-19-ben szenvedő betegek állapotát, fokozta-e a mortalitást, vagy ellenkezőleg, kedvező hatást gyakorolt. E vizsgálatokból kiderült, hogy sem az ACE-gátló, sem az ARB szedése nem volt kedvezőtlen hatású (34), sőt, néhány vizsgálatban a RAS-gátlók előnyös hatásúnak mutatkoztak: javították a betegek túlélését (35). A kombinált hatású valsartan-sacubitril, mely angiotenzinreceptor- és neprilysin-inhibitor (ARNI), kedvező hatását az ARB-effektus mellett a sacubitril gyulladásgátló hatása is magyarázhatja (36). Egy retrospektív, multicentrikus vizsgálatban 1128, hypertoniás és Covid-19-ben szenvedő beteg adatainak analízise szerint nem volt különbség az ACE-gátlók és az ARB-k mortalitást csökkentő hatása között, összehasonlítva a RAS-gátlót nem szedő betegekével (33). Tekintettel arra, hogy az ARB-k mellékhatásai ritkábbak, és a betegek terápiahűsége jobb, egy összefoglalóban a Covid-19-ben szenvedő betegek RAS-gátló kezelésére elsősorban az ARB-kezelést javasolták (32). A RAS-gátlók kedvező hatásához a thromboticus folyamatok csökkentése is hozzájárulhat (24). Korábban a valsartanról kimutatták, hogy gátolta az A-II által indukált plazminogénaktivátor inhibitor-1 (PAI-1) szekrécióját, de nem befolyásolta a szöveti PAI-1-szintet a patkányok artériájában és a humán simaizomsejtekben (37), így lehetséges, hogy ez a hatás is kedvező lehet a Covid-19-betegekben tapasztalt prothromboticus folyamat gátlásában. Erre vonatkozó klinikai vizsgálat még nem ismeretes.

Hypertoniás, COPD-s és Covid-19-ben szenvedő betegek kezelésével kapcsolatban számos tudományos társaság hangsúlyozta, hogy az addig alkalmazott RAS-gátló- (ACE-gátló, ARB,

MRA) kezelést nem szabad abbahagyni. Egy újabban közzétett vizsgálat szerint a RAS-gátlókkal kezelt Covid-19-ben szenvedő betegek kockázata szignifikánsan kisebb az intenzív osztályra kerülésre és a mortalitásra azokkal szemben, akik nem kapták ezt a kezelést. Érdekes új közlés is napvilágot látott, amely szerint a spironolakton gátlhatja a koronavírus sejtszintbe jutását azáltal, hogy növeli a plazmában (tehát nem az endothel-sejt membránjában) az ACE-2 enzim mennyiségét, és ezzel lekötheti a vírust. Experimentális adat szerint gyulladásgátló és vírusneutralizáló hatása is van (38). A kedvező klinikai hatás bizonyítására azonban további vizsgálatok szükségesek. Fontos megemlíteni még, hogy esetkontrollos tanulmányok szerint a statinok (39) és a D<sub>3</sub>-vitamin is gátolhatja a Covid-19-ben szenvedő betegek állapotának romlását.

## Következtetések

Alapvetően a RAS-gátlók (ACE-gátlók, ARB-k) ajánlhatók hypertoniás és COPD-s betegek antihipertenzív kezelésére, és szükség esetén a kezelés kiegészíthető kalciumantagonistával és a  $\beta$ 1-szelektív adrenoreceptor-blokkolóval, illetve diuretikummal (indapamid, spironolakton) is. Hangsúlyozni kell a fix kombinációk alkalmazását, mert a COPD-s betegek kezelésére is rendelkezésünkre állnak kettős és hármas (LABA + LAMA, LABA + LAMA + ICS) kombinációk, hiszen a betegek terápiahűsége ez esetben bizonyítottan sokkal kedvezőbb.

Covid-19-ben szenvedő betegek jelentős részének van olyan társbetegsége (hypertonia, coronariabetegség, szívelégtelenség, cerebrovasculáris betegség, krónikus vesebetegség, diabetes mellitus), amelynek kezelésére indokolt a RAS-gátló kezelés. Az ACE-gátló vagy az ARB-kezelés kedvező cardio-cerebrovasculáris és renalis preventív hatásait már számos korábbi vizsgálat bizonyította. Több olyan tanulmány is napvilágot látott, amelyben a RAS-gátlás kedvező hatást jelzett Covid-19-ben szenvedő betegekben, ezért a RAS-gátló kezelést ezen betegekben nem szabad elhagyni. Covid-19-ben is szenvedő betegekben alapvető jelentőségű a RAS-blokád megtartása a többi antihipertenzív szerrel együtt, de fontos a statinkezelés és a D<sub>3</sub>-vitamin alkalmazása is.

A hypertoniás és a COPD-s betegek hajlamosak a koronavírus-fertőzésre nem tér el a többi betegétől, de a vírusfertőzés kimenetele rosszabb.

## Irodalom

- Hurd SS, Lenfant C. COPD: good lung health is the key. Comment. *Lancet* 2005;366:1832-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67634-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67634-9)
- WHO Key Facts COPD: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html>
- Crisafulli E, Costi S, Luppi F, et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2008;63:487-92. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.086371>
- Williams B (ESC Chairperson) (UK), Mancia G (ESH Chairperson) (Italy) on behalf of The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):1-98. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Losoczky Gy. Krónikus obstruktív tüdőbetegség és kezelési lehetőségei. *LAM* 2021;11:35-44. <https://doi.org/10.33616/lam.31.003>
- Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011;155:179-91. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-3-201108020-00008>
- Chandy D, Aronow WS, Banach M. Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Integrated Blood Pressure Control* 2013;6:101-9. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S33982>
- Dicpinigaitis PV, Thomas SA, Sherman MB, Gayle YE, Rosenstreich DL. Losartan-induced bronchospasm. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1128-30. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(96\)80205-3](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(96)80205-3)
- Au DH, Curtis JR, Every NR, McDonnell MB, Fihn SD. Association between inhaled beta-agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction. *Chest* 2002;121:846-51. <https://doi.org/10.1378/chest.121.3.846>
- Dart RA, Gollub S, Lazar J, Nair C, Schroeder D, Woolf SH. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease: COPD and asthma. *Chest* 2003;123:222-43. <https://doi.org/10.1378/chest.123.1.222>
- Itskovitz HD. Alpha 1-blockade for the treatment of hypertension: a megastudy of terazosin in 2214 clinical practice settings. *Clin Ther* 1994;16(3):490-504.
- Biernacki W, Flenley DC. Doxazosin, a new alpha-1-antagonist drug, controls hypertension without causing airways obstruction in asthma and COPD. *J Hum Hypertens* 1989;3:419-25.
- Cazzola M, Noschese P, D'Amato G, Matera MG. The pharmacologic treatment of uncomplicated arterial hypertension in patients with airway dysfunction. *Chest* 2002;121:230-41. <https://doi.org/10.1378/chest.121.1.230>
- Hill NS. Fluid and electrolyte considerations in diuretic therapy for hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1986;146:129-33. <https://doi.org/10.1001/archinte.146.1.129>
- Bhalla KK. Evaluation of the effect of indapamide on moderate benign essential hypertension complicated by airways obstruction. *Postgrad Med J* 1981;57(Suppl 2):34-6.
- Herrin MA, Feemster LC, Crothers K, et al. Combination antihypertensive therapy among patients with COPD. *Chest* 2013;143:1312-20. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1770>
- Raghavan N, Webb K, Amornpuittisathaporn N, et al. Recent advances in pharmacotherapy for dyspnea in COPD. *Curr Opin Pharmacol* 2011;11(3):204-10. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2011.03.002>
- Van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD, et al. Impact of cardioselective beta-blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:695-700. <https://doi.org/10.1164/rccm.200803-384OC>
- Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E, Grobbee DE, Hoes AW. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010;170:880-7. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.112>
- Short PM, Lipworth SJ, Elder DH, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of  $\beta$  blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *Br Med J* 2011;342:d2549. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2549>
- Kazano S, Israel E. Editorial: Treatment with  $\beta$ -blockers in people with COPD. *Br Med J* 2011;342:d2655. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2655>
- Kubota Y, Asai K, Furuse E, et al. Impact of  $\beta$ -blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD* 2015;10:515-23. <https://doi.org/10.2147/COPD.S79942>
- Sirak TE, Jelic S, Le Jemtel TH. Therapeutic update: non-selective beta- and alpha-adrenergic blockade in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:497-502. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.063>
- Bhatt SP, Wells JW, Kinney GL, et al.  $\beta$ -Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax Published Online First: August 17*. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207251>
- Andell P, Erlinge D, Smith JG, et al.  $\beta$ -Blocker use and mortality in COPD patients after myocardial infarction: A Swedish Nationwide Observational Study. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001611. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001611>
- Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD003566. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003566.pub2>
- Mancini GBJ, Noschese P, D'Amato G, Matera MG. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2554-60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.04.039>
- Sebastian JL, McKinney WP, Kaufman J, Young MJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough. Prevalence in an outpatient medical clinic population. *Chest* 1991;99:36-9. <https://doi.org/10.1378/chest.99.1.36>
- Chan P, Tomlinson B, Huang TY, et al. Double-blind comparison of losartan, lisinopril, and metolazone in elderly hypertensive patients with previous angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *J Clin Pharmacol* 1997;37:253-7. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1997.tb04788.x>
- Myou S, Fujimura M, Kamio Y, et al. Effect of losartan, a type-1 angiotensin II receptor antagonist, on bronchial hyperresponsiveness to methacholine in patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:40-4. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.1.9907127>
- Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res* 2020;1-4. <https://doi.org/10.1002/ddr.21656>
- Sanchis-Gomar FS, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 and anti-hypertensives (angiotensin receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors) in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Journal of Mayo Clinic Proceedings* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.026>
- Zhang P, et al. Association of Inpatient Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res* 2020;126:1671-81.
- Mancia G, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system. Blockers and the risk of Covid-19. *NEJM* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923>
- Gao C, et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *European Heart Journal* 2020;41:2058-66. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa433>





## Covid-19 és a Parkinson-kór

TÓTH ADRIÁN, TAKÁTS ANNAMÁRIA

### COVID-19 AND PARKINSON'S DISEASE

A Parkinson-kór az idősebb populáció betegsége, amely előrehaladottabb stádiumban fogékonyabbá teheti a betegeket felső légúti fertőzésekkel szemben. Bizonyos betegségek (hypertonia, diabates mellitus), az idősebb életkor, valamint a férfi nem egyértelműen súlyosbíthatják a Covid-19 lefolyását. Érdekes lehet a két betegséget együtt vizsgálni, ugyanis ennek tükrében két fontos kérdés vetődik fel. Az első szerint a Parkinson-kór mennyire tekinthető rizikótényezőnek a Covid-19 morbiditása és mortalitása szempontjából. A második szerint a Covid-19-pandémia milyen módon hathat a Parkinson-kóros betegekre. A szerzők a fenti kérdésekre keresik a válaszokat a témában született eredmények alapján.

Parkinson's disease is the elderly people's condition which increases the risk of infections in the upper airways in its advanced stages. Specific diseases (as hypertension, diabetes mellitus), older age and the male sex are significantly worsening the course of COVID-19. It would be challenging to examine parallel these diseases, since they are raising two important questions. First, if Parkinson's disease be a risk factor of COVID-19 morbidity and mortality. Secondly, how the COVID-19 pandemic can influence the Parkinson's disease patients. The authors are seeking answers to these questions based on the published results in the topic concerned.

**Parkinson-kór, Covid-19, SARS-CoV-2, mortalitás, telemedicina**

**Parkinson's disease, COVID-19, SARS-CoV-2, mortality, telemedicine**

dr. TÓTH Adrián (levelező szerző/correspondent), dr. TAKÁTS Annamária: Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika/Semmelweis University, Department of Neurology; H-1083 Budapest, Balassa u. 6.  
E-mail: toth.adrian@med.semmelweis-univ.hu

Érkezett: 2021. április 8.

Elfogadva: 2021. május 5.

<https://doi.org/10.33616/lam.31.014>

Az elmúlt húsz évben számos vírus okozta járvány sújtotta az emberiséget, többek között a súlyos akut légzőszervi szindróma (SARS) 2002-ben, az influenza (H1N1) 2009-ben és a közel-keleti légúti szindróma (MERS) 2012-ben (1–3). 2019 decemberében a közép-kínai Vuhanból egy újabb koronavírus (SARS-CoV-2) okozta járvány (Covid-19) indult útjára, amely néhány hónap leforgása alatt milliókat fertőzött meg az egész világon (4). A SARS-CoV-2 okozta betegség a legtöbb esetben tünetmentes, vagy csak enyhe légúti tünetekkel (köhögés, torokfájás, láz) jár, de az esetek kisebb részében súlyos szövődmények (pneumonia, súlyos akut légzőszervi szindróma) is kialakulhatnak, melyek a beteg halálához vezethetnek (5). Érdeemes megjegyezni, hogy a légzőszervi, máj-, vese- és sokszervi érintettségen túl, neurológiai szövődmények széles spektrumát is leírták a Covid-19 kapcsán. Ezek között centrális (fáradtság, fejfájás, zavartság, stroke, szédülés, epi-

### RÖVIDÍTÉSEK

Covid-19: koronavírus-betegség 2019 (coronavirus disease 2019)  
DBS: mély agyi stimuláció (deep brain stimulation)  
LCIG: levodopa-carbidopa intestinalis gél  
MERS: közel-keleti légúti szindróma (Middle Eastern respiratory syndrome)  
PK: Parkinson-kór  
PTSD: poszttraumás stressz szindróma (posttraumatic stress disorder)  
SARS: súlyos akut légzőszervi szindróma (severe acute respiratory syndrome)  
SARS-CoV-2: súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)

lepsziás roham, étvágytalanság, álmatlanság), perifériás (hyposmia, anosmia, neuropathiás fájdalom, izomfájdalom) és autonóm (diarrhoea)

## A SARS-CoV-2-fertőzés során szinte az összes motoros tünet rosszabbodását leírták.

idegrendszeri tünetcsoportok fordulnak elő (6, 7). A mai napig nem tudjuk pontosan, mitől függ az, hogy egyeseknél a fertőzés tünetmentesen zajlik, míg másoknál súlyos szövődeményekkel jár, de bizonyos rizikótényezők ismertek, melyek súlyosbíthatják a betegség lefolyását. Ezek között az életkor az egyik legfontosabb (50 év felett elsősorban), mely mellett a férfi nem és bizonyos betegségek (hypertonia, diabetes mellitus, obesitas, szív- és érrendszeri betegségek, immunszupprimált állapot) egyértelműen növelik a Covid-19 morbiditását és mortalitását (5).

A Parkinson-kór (PK) főként az idősebb populációt érintő neurodegeneratív betegség, melynek az incidenciája és prevalenciája az életkorral növekszik (8). A PK lefolyása során a motoros és nem motoros tünetek fokozatosan romlanak, súlyos tartási instabilitás, mozgáskorlátozottság, nyelészavar és dementia is kialakulhat a késői stádiumban. Ezek még fogékonyabbá tehetik a betegeket a különböző fertőzésekkel szemben (9). Ismert az is, hogy a fertőzések és a magas láz ronthatják a betegek mozgáskészségét (10). A fentiek alapján két kérdés vetődik fel a Covid-19 és a PK kapcsolatán. Az első, hogy a PK mennyire tekinthető potenciális rizikótényezőnek a Covid-19 morbiditása és mortalitása szempontjából. A második, hogy miként hat a Covid-19 a PK-s betegekre.

## Rizikótényező a PK Covid-19 morbiditásában és mortalitásában?

A világvjárvány kitörése óta egyre több adat áll rendelkezésünkre arról, hogy a PK hogyan befolyásolja a SARS-CoV-2 okozta fertőzés kimenetelét. Idősebb életkor és hosszú betegség tartam esetében számolni kell a légzőizmok rigiditásával is, ami csökkentheti a tüdőkapacitást és korai pulmonalis dekompenzációhoz vezethet (11). Az első esetközlés Olaszországból (Padova) és az Egyesült Királyságból (London) származik, tíz SARS-CoV-2-fertőzött PK-s beteg adatai kapcsán (12). Ebben a vizsgálatban a mortalitás igen magas volt (40%), de a szerzők kiemelték, hogy az elhunytak idősebbek voltak (70 év feletiek), hosszú betegség tartammal (több mint tíz év) és számos társbetegségben (dementia, pitvarfibrilláció, szívelégtelenség, asthma) szenvedtek (12). Ebben a tanulmányban rendkívül kicsi volt az elemszám, és kontrollcsoportos összehasonlítás sem történt (12).

Egy nagyobb multicentrikus vizsgálatba (Olaszország, Irán, Spanyolország, Egyesült Királyság) 117, Covid-19-ben szenvedő PK-s beteget vettek be, akik halálózása alacsonyabb volt az előző vizsgálatokéhoz képest (20%), és az elhunytak átlagéletkora is magasabb volt (70 év felett) a hosszú betegség tartam és több társbetegség (hypertonia, diabetes mellitus, dementia) fennállása mellett (13).

Egy másik nagyobb elemszámú olasz vizsgálatban 1487 enyhe, vagy közepesen súlyos stádiumú PK-s beteg adatait hasonlították össze 1207 hasonló életkorú, nem PK-s családtagok (kontrollcsoport) adataival (14). Azt találták, hogy a PK-s betegek mortalitása jóval alacsonyabb volt (5,7%) az előző vizsgálatok eredményéhez képest, sőt a kontrollcsoportnál is kissé alacsonyabb volt (7,6%). Azt is megfigyelték, hogy a Covid-19 betegség kockázata hasonló a két csoportban (PK esetén 7,1%, míg a kontrollcsoportban 7,6%). Maga a Covid-19 súlyossága és lefolyása is közel azonos volt a két csoportban (14).

Spanyolországban a pandémia idején 211 PK-s beteg öt hónapos követéses vizsgálatát végezték el a Covid-19 kockázatának és halálózásának felmérése céljából (15). Covid-19 betegség 39 személynél igazolódott: 10 esetben (26%) enyhe lefolyású maradt, 21 beteg (54%) kórházi ellátásra szorult és nyolc betegnek (21%) a halálával járt. Az életkor, a betegség tartam, a dopaminerg terápia közel azonos volt a fertőzött (n = 39) és nem fertőzött (n = 172) csoportokban. Azok a betegek fertőződtek könnyebben a SARS-CoV-2-vel, akik szociális intézményben laktak, illetve súlyos társbetegségekben (malignus alapbetegség, dementia) szenvedtek. A komorbiditások a fertőzés lefolyását is negatív irányba befolyásolták (15).

Annak ellenére, hogy nem áll még elég adat a rendelkezésünkre, bizonyos következtetések a fenti vizsgálatokból is levonhatók. A szerzők úgy vélik, hogy a PK önmagában nem jelent fokozott kockázatot a Covid-19 betegséggel szemben, illetve maga a PK nem rontja a koronavírus-fertőzés morbiditását és mortalitását (14–16). A Covid-19 lefolyását elsősorban egyéb epidemiológiai tényezők, mint az idősebb életkor és a társbetegségek együttesen határozzák meg (14–16).

## A Covid-19-pandémia hatása a PK-ban szenvedő betegek tüneteire

A Covid-19-pandémia következtében sok ország határozott lépéseket tett a koronavírus-járvány megfékezésére. Többek között szociális távolságtartást hirdettek meg, kijárási korlátozásokat

vezettek be, valamint bizonyos nem létfontosságú üzleti szektorokat bezártak (17). Az egészségügyi ellátásban is jelentős változások történtek. A személyes orvos-beteg találkozásokat visszaszorították annak érdekében, hogy csökkentsék a fertőződések kockázatát, azonban ennek következtében számos krónikus betegség ellátása és gondozása nehézségekbe ütközött, így a PK-s betegek is (17). Az elektív műtéti beavatkozások elhalasztása az előrehaladott stádiumú PK-s betegeket is érintette, ugyanis a tervezett mély agyi stimulációs (DBS-) műtétek a járvány időszakában elmaradtak (18). Az előrehaladott eszközös kezelések közül az infúziós terápiákat [levodopa-carbidopa intestinalis gél (LCIG), apomorfinpumpa] is számos esetben halasztani kellett (18).

A Covid-19 hatása a PK-s betegekre klinikailag eltérő lehet. Az egyes súlyossági szinteket és terápiás lehetőségeket az 1. táblázatban foglaltuk össze (16).

Az izoláció, a karantén, a szociális távolságtartás már önmagában, SARS-CoV-2-fertőzés nélkül is káros lehet a PK számos tünetére és a betegek életminőségére (19). Otthonaikba vannak zárva, és ennek következtében a megszokott mozgástervekenységeiket (csoportos torna, gyógytorna, nordic walking, tai chi, tánc, ének, séta stb.) nem tudják elvégezni és jelentősen csökken a fizikai aktivitásuk. Ez utóbbi elsősorban a motoros tünetek (az off idő megnyúlik, freezing, egyensúlyzavar) rosszabbodásához vezethet, de számos nem

motoros tünetet (insomnia, obstipatio, szorongás) érintő káros hatás is felléphet (17). Telefonos és online felmérések megerősítették, hogy a nem motoros tünetek jelentős része súlyosbodott a járvány időszakában. Első helyen említették a szorongást, a depressziót, az éjszakai alvászavart, a fáradékonyságot és a kognitív teljesítmény csökkenését (16, 17, 19, 20). A korábbi SARS- és MERS-pandémiákat követően a poszttraumás stressz szindróma (PTSD) gyakorisága is növekedett. Erre a jelenlegi járvány során is számítani lehet a PK-s betegek körében is (21).

A SARS-CoV-2-fertőzés lehet teljesen tünetmentes, de előfordul az enyhe, középsúlyos, vagy súlyos lefolyás is. Fertőzés során a PK-s tünetek mellett megjelenhetnek olyan nem specifikus Covid-19-tünetek is, mint a láz, az izomfájdalom, a fáradtság és dyspnoe, melyek tovább rontják a betegek életminőségét (16). A PK tüneteinek rosszabbodása ismert jelenség bármilyen eredetű infekció során, melyben szerepet játszhat a fertőzéstől adódó szisztémás gyulladás, a károsodott dopamin-receptor jelátviteli rendszer, valamint az antiparkinson gyógyszerek megváltozott felszívódása és farmakokinetikája (22). Az infekcióból adódó akut stresszhatás és magas láz – melyek a Covid-19 gyakori kísérői – hatására fokozódhat a PK-s betegek gyógyszerigénye. Ha ezt figyelmen kívül hagyjuk, akár életveszélyes állapotba, akinetikussá válhat a beteg (10). Hasonló körülmé-

1. táblázat. A Covid-19 hatása a Parkinson-kórra

	Covid-19 hatása	Terápiás lehetőségek
Izoláció és karantén	krónikus stressz elmaradnak a személyes orvosi vizsgálatok csökken a fizikai aktivitás bizonyos motoros tünetek rosszabbodhatnak nem motoros tünetek rosszabbodhatnak: szorongás, depresszió, éjszakai alvászavar, fatigue, kognitív funkciók	telemedicina videókonferencia videóhívás telefonhívás e-mailek szöveges üzenetek online torna online ének online tánc online logopédia
Enyhe-középsúlyos fertőzés	otthoni karantén kórházi kezelés motoros tünetek súlyosbodása nem motoros tünetek rosszabbodása: szorongás, depresszió, alvászavar, fájdalom, fatigue, orthostaticus hypotonia, vizeletincontinentia, kognitív funkciók	telemedicina újraértékelni a dopaminerg terápiát monitorozni a nem motoros tüneteket delíriumterápia
Súlyos fertőzés	kórházi kezelés gépi lélegeztetés motoros tünetek jelentős súlyosbodása akinetikus krízis	újraértékelni a dopaminerg terápiát nem orális antiparkinson gyógyszerek használata (transzdermalis rotigotintapaszt, subcutan apomorfininjekció, intravénás amantadininfúzió) delíriumterápia

nyek között delírium és zavartság is előfordulhat (21). SARS-CoV-2-fertőzés során szinte az összes motoros tünet (off idő megnyúlása, tremor fokozódása, járászavar) rosszbodását leírták. Ezek mellett a nem motoros tünetekre is komoly hatással volt az infekció (12, 16, 20, 23). Az utóbbi tünetcsoportból a vizsgálatok hangsúlyozták a szorongás, a depresszió, az alvászavar, a fájdalom, a fáradtság (fatigue), az orthostaticus hypotonia, a vizeletincontinentia és a kognitív funkciók súlyosbodását (12, 16, 20, 23).

Súlyos Covid-19-pneumonia esetén a betegek kórházi ellátásra és gépi lélegeztetésre szorulhatnak. Ugyan nincsenek egységes irányelvek a PK-s betegek intenzív osztályos kezelésére vonatkozóan, de ilyenkor is törekedni kell az optimális antiparkinson terápia fenntartására (10, 24). Akinetikus állapotban (akinetikus krízisben), dysphagia esetén, illetve gépi lélegeztetés során, amikor a hagyományos per os kezeléseket nem lehet alkalmazni, térjünk át a nem orális kezelési megoldásokra (16, 18). Amennyiben a beteg apomorfinpumpát használ, vagy LCIG-kezelésben részesül, ezek továbbra is folytathatók (18). Jó alternatíva lehet a subcutan apomorfinjekció (pen) használata intenzív osztályos körülmények között, de ez sok helyen csak korlátozottan érhető el (25). Szélesebb körben hozzáférhető a transzdermalis rotigotintapaszt, amely szintén jó választás lehet a dopaminerg terápia biztosítására (18). Intravénás készítmények közül az amantadininfúzióval vannak jó tapasztalatok, amely akinetikus krízisben is alkalmazható (18).

## Telemedicina

A Covid-19-pandémia rákényszerítette az egészségügyi ellátást olyan alternatív platformok használatára, amelyek során személyes találkozás nélkül is biztonságosan konzultálhatunk a betegekkel. Korábban már megerősítették, hogy a telemedicinának meghatározott helye lehet a PK-s

betegek ellátásában is (26). Eszköztárába tartozik a videokonferencia, a videóhívás, a rögzített videófelvételek elküldése, a telefonhívás, az e-mailek, valamint a telefonos szöveges üzenetek (27). Habár a személyes orvos-beteg találkozás a legjobb minőségű videokonferencia sem tudja maradéktalanul helyettesíteni, a telemedicina jól alkalmazható a rutin kontrollvizsgálatok és a sürgős konzultációk elvégzésére (27). Számos folyamatban lévő klinikai vizsgálatban engedélyezték az otthoni, online vizitek megtartását is, amennyiben a vizsgálat felépítése ezt lehetővé tette (28). Függetlenül a pandémiától, a gyógyszervizsgálatok tervezésénél is egyre inkább előtérbe kerül a farmakon hatásának követése a beteg természetes környezetében, nem pedig egy erősen idegen közegben, mint a kórházakban vagy rendelőkben (29). A telemedicinát jól lehet használni online torna, ének, tánc és logopédiai foglalkozások megtartására, melyekből a PK-s betegek profitálhatnak karantén idején is (27).

## Konklúzió

A Covid-19-világjárvány nagy hatást gyakorol az egészségügyre. Számos krónikus betegség gondozása akadályokba ütközött, többek között a PK-s betegeké is. Az előrehaladottabb életkor és bizonyos társbetegségek meghatározók a Covid-19 lefolyása szempontjából, de az eddigi vizsgálatok azt igazolták, hogy a PK önmagában nem súlyosítja a SARS-CoV-2-fertőzés morbiditását és mortalitását. A Covid-19 megbetegedés hatására rosszbodhatnak a PK-s betegek motoros és nem motoros tünetei, melyeket fokozottan kell monitorozni a fertőzés alatt, illetve az antiparkinson terápiát a betegek aktuális állapotának megfelelően kell módosítani. A telemedicina eszköztára jól illeszkedik a PK-s betegek ellátásába, ugyanis személyes találkozás nélkül is lehetővé teszi a betegek gondozását.

## Irodalom

1. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science* 2003;302:276-8. <https://doi.org/10.1126/science.1087139>
2. Kim SM, Kim YI, Pascua PN, Choi YK. Avian influenza A viruses: evolution and zoonotic infection. *Semin Respir Crit Care Med* 2016;37:501-11. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584953>
3. Nassar MS, Bakhrebah MA, Meo SA, Alsuabeyl MS, Zaher WA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection: epidemiology, pathogenesis and clinical characteristics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22:4956-61.
4. Zheng J. SARS-CoV-2: an emerging coronavirus that causes a global threat. *Int J Biol Sci* 2020;16:1678-85. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45053>
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
6. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77(6):683-90. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
7. Bereczki D, Stang R, Böjti P, Kovács T. Neurological

- aspects of the COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 coronavirus. *Ideggyogy Sz* 2020;73(5-6):171-5. <https://doi.org/10.18071/ISZ.73.0171>
8. De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5:525-35. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70471-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70471-9)
  9. Torsney KM, Forsyth D. Respiratory dysfunction in Parkinson's disease. *J R Coll Physicians Edinb* 2017;47:35-9. <https://doi.org/10.4997/JRCP.2017.108>
  10. Monteiro L, Souza-Machado A, Valderramas S, Melo A. The effect of levodopa on pulmonary function in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 2012;34:1049-55. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.03.001>
  11. van Wamelen DJ, Leta V, Johnson J, Ocampo CL, Podlowska AM, Rukavina K, et al. Drooling in Parkinson's Disease: Prevalence and progression from the non-motor international longitudinal study. *Dysphagia* 2020;35(6):955-61. <https://doi.org/10.1007/s00455-020-10102-5>
  12. Antonini A, Leta V, Teo J, Chaudhuri KR. Outcome of Parkinson's Disease Patients Affected by COVID-19. *Mov Disord* 2020;35(6):905-8. <https://doi.org/10.1002/mds.28104>
  13. Fasano A, Elia AE, Dallochio C, Canesi M, Alimonti D, Sorbera C, et al. Predictors of COVID-19 outcome in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;78:134-7. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.08.012>
  14. Fasano A, Cereda E, Barichella M, Cassani E, Ferri V, Zecchinelli AL, et al. COVID-19 in Parkinson's Disease Patients Living in Lombardy, Italy. *Mov Disord* 2020;35(7):1089-93. <https://doi.org/10.1002/mds.28176>
  15. Sainz-Amo R, Baena-Álvarez B, Pareés I, Sánchez-Díez G, Pérez-Torre P, López-Sendón JL, et al. COVID-19 in Parkinson's disease: what holds the key? *J Neurol* 2020;1-5. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10272-0>
  16. Sulzer D, Antonini A, Leta V, Nordvig A, Smeyne RJ, Goldman JE, et al. COVID-19 and possible links with Parkinson's disease and parkinsonism: from bench to bedside. *NPJ Parkinsons Dis* 2020;6:18. <https://doi.org/10.1038/s41531-020-00123-0>
  17. Helmich RC, Bloem BR. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Parkinson's Disease: Hidden sorrows and emerging opportunities. *J Parkinsons Dis* 2020;10(2):351-4. <https://doi.org/10.3233/JPD-202038>
  18. Fasano A, Antonini A, Katzenschlager R, Krack P, Odin P, Evans AH, et al. Management of advanced therapies in Parkinson's Disease patients in times of humanitarian crisis: The COVID-19 Experience. *Mov Disord Clin Pract* 2020;7(4):361-72. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12965>
  19. Shalash A, Roushdy T, Essam M, Fahmy M, Dawood NL, Abushady EM, et al. Mental health, physical activity, and quality of life in Parkinson's Disease during COVID-19 Pandemic. *Mov Disord* 2020;35(7):1097-9. <https://doi.org/10.1002/mds.28134>
  20. Brown EG, Chahine LM, Goldman SM, Korell M, Mann E, Kinell DR, et al. The effect of the covid-19 pandemic on people with Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2020;10(4):1365-77. <https://doi.org/10.3233/JPD-202249>
  21. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fular-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020;7(7):611-27. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
  22. Zheng KS, Dorfman BJ, Christos PJ, Khadem NR, Henchcliffe C, Piboolnurak P, et al. Clinical characteristics of exacerbations in Parkinson disease. *Neurologist* 2012;18:120-4. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e318251e6f2>
  23. Cilia R, Bonvegna S, Straccia G, Nico GA, MD, Elia AE, Romito LM, et al. Effects of COVID-19 on Parkinson's disease clinical features: a community based case control study. *Mov Disord* 2020;35(8):1287-92. <https://doi.org/10.1002/mds.28170>
  24. Freeman WD, Tan KM, Glass GA, Linos K, Foot C, Ziegenfuss M. ICU management of patients with Parkinson's disease or parkinsonism. *Curr Anaesth Crit Care* 2007;18:227-36. <https://doi.org/10.1016/j.cacc.2007.09.007>
  25. van Laar T, Borgemeester R. The need for non-oral therapy in Parkinson's disease; a potential role for apomorphine. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;33(suppl 1):S22-S27. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.11.019>
  26. Chirra M, Marsili L, Wattlely L, Sokol LL, Keeling E, Maule S, et al. Telemedicine in neurological disorders: opportunities and challenges. *Telemed J E Health* 2019;25:541-50. <https://doi.org/10.1089/tmj.2018.0101>
  27. Cubo E, Hassan A, Bloem BR, Mari Z, MDS-Telemedicine Study Group. Implementation of telemedicine for urgent and ongoing healthcare for patients with Parkinson's Disease during the COVID-19 pandemic: New expectations for the future. *J Parkinsons Dis* 2020;10(3):911-3. <https://doi.org/10.3233/JPD-202108>
  28. Papa SM, Brundin P, Fung VSC, Kang UJ, Burn DJ, Colosimo C, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on Parkinson's Disease and movement disorders. *Mov Disord* 2020;35(5):711-5. <https://doi.org/10.1002/mds.28067>
  29. Kruizinga MD, Stuurman FE, Groeneveld GJ, Cohen AF. The future of clinical trial design: The transition from hard endpoints to value-based endpoints. *Handb Exp Pharmacol* 2019;260:371-97. [https://doi.org/10.1007/164\\_2019\\_302](https://doi.org/10.1007/164_2019_302)



## GONDOLATOK A LAM-BÓL | 30 ÉVE ÍRTÁK

„...A miniszter érezvén, hogy csalódást keltett, kérte, hogy beszámolóját ne most, hanem két hét múlva vitassa meg a bizottság, az addig beterjesztett új beszámoló alapján. Addig, mintegy vigaszul elmondaná egy aktuális problémakörét a minisztérium terveinek. A táppénzrendszer olyan átalakításában gondolkodnak, mely alapján csökkentett járulékfizetési kötelezettség mellett 30 napnál rövidebb időre nem táppénz, hanem a munkáltató által fizetett betegszabadság járna. Ez a terv bizonyára nagy izgalmat keltett volna, ha nem lett volna már széles körben ismert. Az a nap mai reggelben Csehák Judit kommentálta a délben újdonságként talált tervezetet.

A képviselők közül először Eke Károly, a bizottság „mérges embere” kért szót. Mondandójának lényege: ne halasztsák el ennek a beszámolónak a vitáját, nem érnek rá még egyszer ugyanazzal foglalkozni. Kikéri magának, hogy a minisztérium érthetetlen, hevenyészett javaslatok fellobbantásával fedi azt, hogy nem tájékoztatja a bizottságot, nem teszi lehetővé, hogy a bizottságban tevékenykedő szakemberek segítsenek, hogy választóikkal találkozási képviselők a kormány álláspontját.”

András L. November 28-án. *Lege Artis Medicinae* 1991;1(2):120-4.

# Epilepszia koronavírus-járvány idején

SZŰCS ANNA, NARULA LALIT, HALÁSZ PÉTER

## EPILEPSY IN CORONAVIRUS PANDEMIC

A koronavírusnak nincs speciális hatása az epilepsziára; az epilepszia önmagában nem növeli a megfertőződés veszélyét, és nem rontja a kimenetelét. A vírus azonban közvetlenül támadhatja az idegrendszert, így roham vagy status epilepticus is lehet első „tünet”, és a fertőzéssel járó láz és hypoxia epilepsziás rohamokhoz vezethet. A Covid-19 okozta fokozott thrombosis-hajlam stroke-ot; ezen keresztül tüneti rohamokat okozhat. A fertőzés megjelenhet nem epilepsziás eredetű tudatzavar formájában is. Az epilepsziások kezelésében figyelmet érdemelnek az antiepileptikus-antivirális szerek kölcsönhatásai.

A járvány és bezártság szorongást, alvászavart okozhat, és veszélyeztetheti a gyógyszerutánpótlást, ami rohamszaporulathoz vezethet. Ilyen szempontból a legsérülékenyebbek a tanulási nehézségekkel vagy pszichiátriai zavarokkal élő fiatal epilepsziás betegek, ezért kiemelt védelmet igényelnek.

A veszélyhelyzet előtérbe helyezte a távorvoslást. A telefon is hasznos segítség, de az internet és a videoeszközök teljesebb ellátást tesznek lehetővé. Ezek a módszerek a képzetlenebb és jobb társadalmi-gazdasági helyzetű, interneteléréssel is rendelkező csoportoknak kedveznek.

Az epilepszia közvetlenül nem növeli a fertőződés kockázatát, de kísérőbetegségei ronthatják a kimenetelt. Az agyi károsodások és a fertőzéssel szövődő oxigénhiány, stressz, álmatlanság és láz fokozza az epilepsziás görcskésztséget. A távorvoslás szerepe megnőtt, ezért a számítógép-ellátás és képzés erősítése e tekintetben is fontos.

We aim to review the impact of COVID-19 pandemic on epilepsy and epilepsy-care. While the virus has no specific link with epilepsy, it may affect the nervous system both directly and indirectly, leading to seizures in several ways. The hyper-coagulable state occurring with the infection may cause strokes leading to seizures. The infection may first manifest in the form of disturbances of consciousness and behaviour, seizures, and even status epilepticus. The interactions of antiviral/antiepileptic drugs need to be taken into account during treatment. The hypercoagulable state induced by COVID-2 infection may cause stroke, which leads to seizures. The infection can occur also as an impaired consciousness of non-epileptic origin.

Interactions of antiviral/antiepileptic drugs have also to be taken into account.

The pandemic itself as well as quarantines and social distancing may cause anxiety and insomnia, challenge continuous antiepileptic supply; each one carrying the risk of seizing. Young epilepsy patients with learning disabilities and mental health issues are most vulnerable, justifying their hyper-protection.

The danger of infection has highlighted the role of telemedicine. Internet-based video communication may ensure full care for chronic patients. Those methods favour bested patients with higher education.

Epilepsy does not increase directly the risk of infection, but its comorbidities may worsen the course of the disease. Brain lesions and hypoxia, stress, insomnia and fever joining the infection increase seizure susceptibility. Because the danger of infection made telemedicine an essential tool of patient care, education and better computer supply for those in need is crucial.

### Covid-19, pandémia, epilepszia, telemedicina

### COVID-19, pandemic, epilepsy, telemedicine

dr. SZŰCS Anna (levelező szerző/correspondent): Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet/Semmelweis University, Institute of Behavioral Sciences, H-1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.  
E-mail: szucsan@gmail.com

NARULA Lalit: Epihelp Bt./ Semmelweis University, Institute of Behavioral Sciences, Epihelp Bt.; H-1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

dr. HALÁSZ Péter: Országos Mentális, Ideggyógyászati és Idegsebészeti Intézet, Epihelp Bt., Budapest

Érkezett: 2021. március 31. Elfogadva: 2021. május 11.

<https://doi.org/10.33616/lam.31.015>

**A**SARS-CoV-2 okozta C-19-világjárvány tragikus tapasztalatokat és teendőket hozott, kényszerűen átalakítva a betegekkel való kapcsolat módszereit. A járványhelyzetben a kórházi kapacitások, a tervezett kórházi felvételek, műtétek és a kivizsgálás lehetőségei beszűkültek, sokszor meg is szűntek, és korlátozás alá estek a személyes orvos-beteg találkozások is, az ambuláns ellátást szintén nehezítve.

Magyarországon körülbelül 70 000, az Egyesült Államokban körülbelül 3 millió ember él krónikus epilepsziával. Mindannyian folyamatos gyógyszerellátást, gondozást, rendszeres orvosi konzultációkat, támogatást és – egy kisebb, nehezen kezelhető vagy sürgős ellátásra szoruló csoport – kórházi felvételt és kivizsgálást igényelnek. Az első roham incidenciája évente 29–39/100 000 lakos (1), vagyis Magyarországon évente 3000–4000 fő szenved el azonnali ellátást igénylő első rohamot.

Tanuljuk a koronavírus-fertőzés idegrendszeri tüneteit, az antivirális és antiepileptikus szerek kölcsönhatásait. Csak az „epilepszia-COVID” kereső kifejezésre a PubMed-en 304 közleményt, és a „central nervous system-COVID” kifejezésre 1100 feletti közleményt találtunk 2021. május 1-jén, szinte kizárólag a 2020–2021-es évekből. A közlemények hatalmas és gyorsan növekvő száma jelzi a probléma súlyát és a kérdések nyitottságát, de ezekből itt csak néhányat érintünk.

Közleményünkben a koronavírus központi idegrendszeri, ezen belül az epilepsziára, rohamkésztségre gyakorolt hatásait mutatjuk be, és foglalkozunk az antiepileptikumok és antivirális szerek közti gyógyszer-interakciókkal. Röviden áttekintjük az epilepszia befolyását a Covid-19-fertőzés kockázatára és kimenetelére, végül megvizsgáljuk a járvány és a lezárások következményeit az epilepszia ellátórendszerére.

Közleményünkben a koronavírus központi idegrendszeri, ezen belül az epilepsziára, rohamkésztségre gyakorolt hatásait mutatjuk be, és foglalkozunk az antiepileptikumok és antivirális szerek közti gyógyszer-interakciókkal. Röviden áttekintjük az epilepszia befolyását a Covid-19-fertőzés kockázatára és kimenetelére, végül megvizsgáljuk a járvány és a lezárások következményeit az epilepszia ellátórendszerére.

## A koronavírus központi idegrendszeri hatásai

Idegrendszeri tüneteket a neuroinvázió, vagy a fertőzés szisztémás szövődményei okozhatnak. A koronavírus neuropatogén szerepe bizonyított (2). Központi idegrendszerbe jutásának módja részben tisztázott: transzszinaptikus, retrográd neuronális (n. olfactorius, n. trigeminus) hematogén és neurovascularis úton és fertőzött im-

munsejtekhez kötődve juthat be a szervezetbe. Ekkor opportunistá kórokozóként elkerüli az immunválaszt: az angiotenzinkonvertáló-enzim-2- (ACE-2-) receptorhoz kötődve belép a sejtekbe, és bennük halad át a vér-agy gáton (3–6).

A koronavírus-fertőzés mérsékelten növeli az egyes neurológiai betegségek kockázatát. A fertőzöttek 3%-ában fordult elő valamilyen központi idegrendszeri, 4%-ában perifériás idegrendszeri szövődmény (7). A leírt legsúlyosabb idegrendszeri szövődmények az ischaemiás vagy vérzéses stroke, a sinus thrombosis, a nekrotizáló vérzéses encephalitis és a Guillain-Barré-szindróma (8). Gyakori a tudatzavar, a fejfájás, a szédülés, a zavartság, az íz- és szagérzés csökkenése és az izomkárosodás (3, 4, 8).

214 hospitalizált koronavírusos beteg 36,4%-ában, a légzőszervi statusz alapján súlyosnak tarthatóak közel felében fordultak elő neurológiai tünetek. A betegek medián kórházi tartózkodása 1-2 nap volt, az idegrendszeri tünetek tehát igen korán, gyakran előjelek nélkül, a vírusfertőzés szövődményes tünetei nélkül léptek fel. A fertőzés sokszor csak utólag, liquorból, liquorból, agyapatológiai mintából volt kimutatható (4).

A gyakran észlelt ködös állapot („brain fog”) és dysexecutiv szindróma (a végrehajtott funkciók csökkenése memória- és magatartászavarokkal) oka tisztázatlan maradt képalkotó és agyapatológiai vizsgálatokkal. A kórszöveti feldolgozás során azonban a kérgi kapillárisokban megacariocytákat találtak, és ez más gyulladáshoz vagy hypoxiás állapotokban nem fordul elő. Ezek a sejtek a kapillárisokat elzárva mikrocirkulációs zavarokat okozhatnak, amelyek magyarázatot adhatnak a megfoghatatlan ködös állapotok egy részére (9, 10).

125 központi idegrendszeri tüneteket mutató Covid-fertőzött 31%-ának volt tudatzavara, ebből hét esetben derült fény encephalitisre (11). A betegek 18%-ában új keletű pszichózis, demenciaszerű szindróma vagy affektív zavar fordult elő. A fertőzés a betegek 62%-ában cerebrovascularis eseményt okozott. Ezek többsége ischaemiás stroke volt (12).

A megnövekedett stroke-rizikó oka a fertőzés következtében kialakuló atípusos, alvadásgátlókra nem reagáló hiperkoagulábilis állapot lehet, amit emelkedett D-dimer-érték jelez (13). A fokozott alvadékonyságot a tüdőalveolusokban elinduló gyulladáshoz kaszkád okozhatja, amely a kis- és nagyerek, artériák és vénák thrombosisához vezet (14). A thrombotikus szövődmények kialakításában a fertőzés következtében megváltozó thrombocyt- és endothelfunkciók is szerephez juthatnak (15). Az agyi thromboemboliás betegségek akut tüneti rohamokhoz és krónikus epilepsziához vezethetnek.

**Az epilepszia önmagában nem fokozza a megfertőződés kockázatát és nem rontja a fertőzés kimenetelét.**

## A koronavírus krónikus epilepsiára, rohamkészségre gyakorolt hatásai

Úgy tűnik, hogy a koronavírusnak nincs specifikus kapcsolata az epilepsiával, de a fertőzéssel járó alváshiány, stressz és láz csökkentheti a görcsküszöböt, így rohamfokozó lehet (3).

A főként orvosokból álló American Epilepsy Society tagjainak egyharmada számolt be koronavírus-fertőzés előfordulásáról saját epilepsziapraxisában. A fertőzöttek többségében a rohamgyakoriság nem változott, a válaszadók 17%-a számolt be betegei rohamfokozódásáról, csökkenésről senki. Nem fertőzött epilepsziás személyeknél a járvány hatása bizonytalan, a megkérdezettek 10%-a a betegei gyakoribb, 5%-a viszont azok ritkább rohamairól számoltak be. A romlást a megnövekedett stressznek, az alváshiánynak és a gyógyszerekhez való korlátozott hozzájutásnak tulajdonították, ugyanakkor – a hatások komplexitására utalva – a ritka javulást éppen a bezártsággal kapcsolatos nyugalommal, a jobb alvással és a rendszeresebb gyógyszereszedéssel hozták összefüggésbe (16).

Kisgyermekkorban a láz jelentős görcsküszöbcsökkentő, a későbbi életkorokban is az, de kevésbé egyértelműen (17, 18). Mindenesetre korán, már hőemelkedésben is ajánlatos az epilepsziás betegnek lázcsillapítót adni. Speciálisan lázérzékeny epilepsziákban, mint a Dravetszindróma, meggondolandó az antiepileptikum dózisának emelése vagy clobasam adjuválása lázas betegség idején (3).

## Rohamok központi idegrendszeri koronavírus-fertőzésben

Súlyos koronavírus-fertőzésben gyakoriak a rohamok, a fertőzés kezdő manifesztációja nem ritkán fokális vagy generalizált status epilepticus volt (19–21). Long-term EEG-vizsgálatra beadott koronavírus-fertőzött személyek 9,6%-ában detektáltak elektromos rohamokat, köztük többször is nonconvulsiv státuszt (22). Egy szisztemás irodalmi feldolgozás során 47 koronavírus-fertőzött, status epilepticus miatt kezelt betegről találtak közlést (23). Több mint felükénél, a státusz a Covid-19 okozta légzési vagy gastrointestinalis tünetek után, 12%-uknál korábban alakult ki. A status epilepticus közvetlen oka többnyire ismeretlen maradt, néhány esetben akut tüneti, vagy polietiológiás rohamokat írtak le. A betegek 36%-ában új kezdetű refrakter status epilepticus (new-onset refractory status epilepticus, NORSE) fordult elő (24). A status epilepticusok többsége motoros tüneteket okozott, és nonconvulsiv változat is előfordult.

A rohamok hátterében feltételezhető a gyulladáscitokinek görcskeltő hatása (25). Kívülről juthatnak az idegrendszerbe, vagy a microglia és astrocyták termelik őket. Károsítják a vér-agy gátat és az ioncsatornákat, növelik a glutamát és aszpartát, csökkentik a GABA mennyiségét, mindez rohamokhoz vezethet. Ugyanakkor a kialakuló rohamok többsége akut szimptomás – vérzéses vagy ischaemiás – stroke, esetleg encephalitis tünete (26, 27), vagy oxigénhiány, stressz, láz, alváshiány provokálta „alkalmi” roham (19).

## A koronavírus és az epilepszia gyógyszereinek interakciói

Nem elhanyagolhatók a koronavírus-fertőzés megelőzésében kipróbálás alatt álló, vagy már használatos szerek – lopinavir/ritonavir, remdesivir, favipiravir, ribavarin, chloroquin, hydroxychloroquin – interakciói az antiepileptikumokkal (28, 29).

A közös májmetabolizmus miatt a carbamazepin, phenytoin, phenobarbiton és primidon csökkentheti egyes antivirális szerek vérszintjét és fordítva, ezek a beállított antiepileptikumok vérszintcsökkentésén keresztül rohamokhoz vezethetnek.

A tocilizumab májenzim-indukció révén csökkentheti a májban bomló antiepileptikumok vérszintjét (carbamazepin, lacosamid, perampanel, phenobarbital, phenytoin).

A lopinavir/ritonavir csökkenti a lamotrigin (kevésbé a phenytoin és valproat) vérszintjét, valószínűleg a glükuronidáció fokozása révén. Azonos lamotrigin vérszint eléréséhez, az önmagában alkalmazott lamotiriginhez viszonyítva, akár kétszeres dózissra is szükség lehet (30).

A hydroxychloroquin és chloroquin eddig ismeretlen mechanizmussal csökkentheti a carbamazepin, lacosamid, oxcarbazepin, lamotrigin, phenobarbital és a phenytoin vérszintjét.

A ritonavir erős CYP3A/CYP2D6-gátló, ezért növelheti a cannabidiol, carbamazepin, cenobamat, clonazepam, ethosuximid, lacosamid, perampanel és zonisamid vérszintjét, toxikus tünetekhez vezetve (30).

Jelenleg hazánkban a leggyakrabban használt favipiravirt, egy purin nukleinsav-analóg RNS-függő RNS-polimeráz-gátlót, a májban az aldehyd-oxidáz és kisebb részben a xantin-oxidáz enzimek bontják. Inaktív bomlásterméke (T-705M1) a vesén választódik ki. Az ethosuximid, a phenytoin, a phenobarbital, és a primidon lebontása favipiravirral együtt adva csökkenhet; a

**Az epilepszia egymaga nem fokozza a megfertőződés kockázatát.**



valproat pedig nehezebben választódik ki, így valamennyi toxikussá válhat (30).

A chloroquin és a hydroxychloroquin ellenjavallt lacosamid és cenobát szedése mellett, mert együtt szívritmuszavarokat, QT-megnyúlást, torsade de pointest, így hirtelen halált okozhatnak (28). A loacosamid, csekély interakciós potenciálja miatt, általában biztonságosan kombinálható más szerekkel (31).

## Az epilepszia hatása a koronavírus-betegségre

Önmagában az epilepszia nem fokozza a megfertőződés veszélyét, és az epilepsziával élőknek nem kell súlyosabb betegséggel vagy rosszabb prognózissal számolniuk (28). Ugyanakkor, az aktív epilepsziával járó kísérő betegségek és állapotok a veszélyt sokféleképpen fokozhatják.

Hazai vírusportálunk, a [www.koronavirus.gov.hu](http://www.koronavirus.gov.hu) adatai szerint a Magyarországon 2020 márciusa és 2021 januárja között Covid-19-fertőzés következtében meghalt 11 265 fő közül 255 szenvedett krónikus epilepsziában (is). Így az elhunyt, epilepsziával élő személyek aránya 2-3-szorosan meghaladta az epilepszia lakossági prevalenciáját, és ez az arány az 50 évnél fiatalabban körében többszörös volt (31). Egy spanyol tanulmány szerint a kórházban kezelt aktív epilepsziások mortalitása meghaladta a nem epilepsziás személyekét, míg a nem hospitalizált fertőzöttek mortalitása nem volt magasabb (32). Az Egyesült Királyságban végzett átfogó populációs

tanulmány a koronavírus-fertőzés fatális kimenetelének mérsékelt növekedését találta az epilepsziával élők körében (33). A nagyobb mortalitás oka nem ismert, felmerülhet, hogy a között eredményeket módszertani hibák torzíthatják. Ugyanakkor valószínű, hogy a számos komorbiditás, hátrány és körülmény, több kontaktus az egészségüggyel, és a fiatalok körében gyakran súlyos epilepszia fokozza a kockázatot. Nem hanyagolható el az aktív epilepsziával élő fiatalok között gyakoribb hirtelen epilepsziás halál (SUDEP) sem (34).

A fiatal, értelmileg sérült, súlyos epilepsziás, köztük különösen a Down-szindrómás betegek igen esékenyek (35). Ez kiemelt figyelmet, védelmük megszervezését, mielőbbi oltást, társbetegségeik gondos kezelését indokolja (36).

## A járvány és lezárások hatása az ellátórendszerre

A járvány következtében világszerte sok százezer epilepsziás beteg szakadt el az öt rendszeresen gondozó neurológustól és gondozóhálózattól (1–2. táblázat). A magára maradottság érzése a fertőzéssel kapcsolatos szorongásokat fokozhatja, és a stressz és alváshiány rohamszaporulatot okozhat (3, 37). Egy kínai felmérés szerint, 255 tizenöt évesnél idősebb epilepsziás beteg *Kessler* szorongáskáláját (K-6) az egészséges kontrollkéval összevetve, az előbbieket jelentősen szorongóbbak voltak, és ez gyakran a járvánnyal kapcsolatos hírek szoros követésével társult (38).

### 1. táblázat. Ajánlások ellátóknak epilepszia kezelésére Covid-járvány idején (52)

A beteget otthonában kezeljük; a betegek kerülje a közösségi tereket, orvosi rendelőket, sürgősségi osztályokat és kórházakat.

Legyen gyógyszeres vészterv (orális, buccalis, rectalis antiepileptikum; benzodiazepin). A beteg/gondozója tanulja meg a helyes alkalmazás idejét és módját: ismételtető-e, mikor szükséges sürgősségi osztályra menni.

A legtöbb tónusos-clonusos (GM) roham 2-3 perc alatt lezajlik, nem igényel sürgősségi vagy kórházi ellátást. Ez 5 percnél tovább tartó vagy sorozatos GM-roham esetén szükséges, vagy a következő esetekben: nincs kéznél vészgyógyszer, a roham vízben történt; a rendeződés túl hosszú és rendellenes, súlyos sérülés gyanítható.

Az antiepileptikus gyógyszerellátás legyen biztosított ismétlődő receptekkel és tartalék gyógyszerrel, de ne történjen gyógyszer felhamozás.

A járványidőszak nem ideális kezelésmódosításra, gyógyszer csökkentésre/elhagyásra, tervezett műtét elvégzésére – ezek lehetőleg halasztandók.

Távorvoslás használata, ahol lehet; a legjobb az internetes televideó, ennek hiányában a telefon, e-mail. A kapcsolattartás csökkentheti az izolált beteg és gondozó szorongását.

Az első roham MRI-vizsgálatot indokol, de ez halasztandó, hacsak sürgősséget indokló tünetek nincsenek. Mindig mérlegelni kell a vizsgálat várható hasznát és az utazás, várakozás, egészségügyi dolgozókkal való találkozás veszélyeit.

Az EEG a legtöbbször halasztható, kivéve: status epilepticus az intenzív osztályon, elektromos status epilepticus gyanúja alvásban, nonconvulsiv státusz gyanúja, csecsemőkori görcs.

Kialakítandó egy, az egészségügyi személyzettel való közvetlen találkozások számát csökkentő racionális kórházi/rendelőintézeti rendszer.

**2. táblázat.** Ajánlások epilepsziával élőknek epilepszia kezelésére Covid-járvány idején (52)

Az epilepszia önmagában nem fokozza a fertőződés veszélyét.
A nyugalom, a helyes életmódra és gyógyszereszedésre vonatkozó szabályok, az ismert rohamprovokáló tényezők kerülése különösen követendő.
Legyen terve, kihez forduljon, ha családja vagy gondozója nem elérhető.
A pontos, rendszeres gyógyszereszedés és a napirend fontos. Hasznosak a gyógyszeradagoló dobozok, ébresztőórák, különösen izolációban lévő betegek számára, akik eddig segítséget kaptak a gyógyszerelésben.
Legyen tartalék gyógyszer és megszervezett a folyamatos gyógyszerbeszerzés, kérjen ismétlődő recepteket 3 hónapra.

A szorongás is gyakoribb az alacsonyabb IQ-val élő, nehezen kezelhető, kiszolgáltatott epilepsziások körében. Megnyugtató lehet az orvos, a gondozó elérhetősége, ezért fontos a betegek, családok tájékoztatása a telefonos kapcsolat és internetes távmedicina lehetőségéről. Erre bátorítani, egyben képezni kell őket.

Az izoláció következtében megnő az önsegítés – epilepsy self-management – jelentősége, amit a megnövekedett stressz és izoláció nagymértékben ronthat (39).

## Telemedicina

A csökkent kórházi kapacitás és a személyes találkozások veszélye szükségszerűen a távorvoslás irányába mutatott. A fejlett világban gyorsan kiépültek az ellátásban eddig viszonylag kevésbé használt telefonos, internetes és videoeszközök, amelyek fejlesztését és alkalmazását az egészségügyi rendszerek egy része is támogatni kezdte. Magyarországon az Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Tér (EESZT) néhány éve történt megalkotása szerencsésen előkészítette a váratlan járványhelyzet kezelését, a gyógyszerek személyes megjelenés nélküli felírását, így segítve a veszélytelen és racionális ellátást. Elmaradott, vidéki régiókban, ahol az internet és telefonhasználat ritka vagy éppen hiányzik, a járvány az epilepszia terén is tragikus következményekkel járhat (40).

Egy kis létszámú magyar neurológus/epileptológus orvoscsoport kérdőívvel felmért tapasztalatai szerint, már az első veszélyhelyzet idején is sikerült a gondozott betegek döntő többségével (93%) kapcsolatban maradni. Ez elsősorban telefonon történt, az internetes videohívások száma mindössze 6% volt. Így a gondozási feladatok felét lehetett elvégezni (41). Egyikünk saját budapesti epileptológiai magánpraxisában a járványidőszak betegforgalmát a 2018–2019-es évek betegszámaival összehasonlítva, 2020-ban a többször visszajáró betegek mintegy 90%-ával sikerült lényegében teljes értékű kapcsolatot fenntartani, legnagyobbbrészt internetes videókapcsolat (Zoom) útján, az új betegek száma 2018-hoz viszonyítva 15%-kal csökkent.

A két felmérést összehasonlítva látszik, hogy a magánpraxisba rendszeresen visszajáró, vagyis feltételezhetően jobb körülmények között élő betegek gyakrabban használnak internetet, mint a hátrányosabb helyzetűek (42, 43). A *Science* folyóiratban megjelent tanulmány szerint a szegénység növeli a hospitalizáció gyakoriságát, és rontja a Covid-fertőzés kimenetelét (44). Krónikus epilepsziában viszonylag csekély a fizikális vizsgálat jelentősége, így a telefonos kapcsolattartás sokáig kielégítő lehet (45, 46).

Az internetes videókapcsolat a metakommunikáció és személyes megfigyelés lehetőségeit is biztosítja, így átmenetileg helyettesítheti a személyes találkozást, egyben megkönnyítve az egymástól távoli településeken élő beteg, hozzátartozó és orvos közös konferenciamegbeszéléseit.

A járvány tragikus elhúzódása következtében a távmedicina gyakorlata, a lakosság számítógéphasználata és jártassága folyamatosan terjed és javul, messze túlmutatva a jelen kényszerhelyzeten. Ebből a szempontból is fontos a számítógép-ellátás és a felhasználói szintű számítógéphasználat növelése a hátrányos helyzetű régiókban és csoportokban is, ezzel számos más területen (oktatás-tanulás, tájékozódás, kereskedelem) is fejlődést ígérve (47).

## Folyamatos antiepileptikus gyógyszerellátás

A járvány veszélyeztetheti a megszokott gyógyszerellátást, ezen belül a gyógyszerertári készletek utánpótlását. Az American Epilepsy Society tagjainak több mint 30%-a gyógyszerhiányokról tudott vagy hallott betegei között, és körülbelül 8%-uk tapasztalta is egyes antiepileptikus szerek hiányát, ami nehezítette a járvány alatti ellátást (16).

Mivel epilepsziában a gyógyszerek elmaradása életveszélyes rohamszaporulatot okozhat, elengedhetetlen a gyógyszerertárak folyamatos ellátása, szükség van a család és a szociális hálózat segítségére, orvosi részről pedig célszerű a gyógyszerek biztonságos, több hónapra való felírása a közösen elérhető internetes tárhelyre.

## Első roham, kivizsgálás

Az első epilepsziás roham sürgős kivizsgálást tesz szükségessé mind az ok tisztázása, mind a roham ismétlődése vagy a szívritmuszavarok gyors felismerése céljából. A kivizsgálás ugyan megkezdhető Zoomon át, de a vizsgálatok nagy része személyes megjelenést igényel. Fontos az EKG- vagy Holter-EKG-vizsgálat, különösen syncope gyanúja, a családban előfordult hirtelen szívhálál vagy QT-megnyúlást okozó szerek szedése esetén (48). Az EEG-t célszerű hordozható készülékkel felvenni: az alvást is tartalmazó, 12 vagy 24 órás felvételek epileptológiai, esetleg kardiológiai haszna jelentősen meghaladja a rutin EEG-ét, egyben megrövidítve a beteg rendelőben töltött idejét. Járványos időszakban felnőt-

teknél a gyógyszeres kezelés akár EEG nélkül is bevezethető (49).

Igen előnyösek a Magyarországon még nem használt, de például az Egyesült Királyságban már polgárjogot nyert otthoni video-EEG-monitorozó rendszerek, amelyek diagnosztikát és akár műtéti kivizsgálást is lehetővé tehetnek. Ezek alkalmazása régóta sürgető, mert többnapos kórházi tartózkodást válthatnak ki. A vizsgálat a beteg számára kényelmes, és az otthoni környezetben való monitorozás igen informatív lehet, egyben jelentősen csökkentve az ellátórendszer költségeit (50, 51).

Az első roham agyi képalkotó vizsgálatot indokol. A járvány körülményei között, ha az MR-készülékek fertőtlenítése vagy a távolságtartás nem megoldott, kontrasztos koponya-CT eleendő lehet, az MR többnyire halasztható (49).

## Irodalom

- Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia* 2008;49(Suppl 1):8-12. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01443.x>
- Schirinzi T, Landi D, Liguori C. COVID-19: dealing with a potential risk factor for chronic neurological disorders. *J Neurol* 2021;268:1171-8. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10131-y>
- Parihar J, Tripathi M, Dhamija RK. Seizures and epilepsy in times of Corona Virus Disease 2019 pandemic. *J Epilepsy Res* 2020;10(1):3-7. <https://doi.org/10.14581/je.20002>
- Mao L, Jin H, Wang M, et al. neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77(6):683-90. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci* 2020;11:995. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020;19(9):767-83. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0)
- Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology* 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>
- Nauen DW, Hooper JE, Stewart CM, Solomon IH. Assessing Brain Capillaries in Coronavirus Disease 2019. *JAMA Neurol* 2021 February. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.0225>
- Kovács B. A krónikus neurológiai covid-tünetek hátterében álló mechanizmus. *eLitMed.hu*. 2021. március 3.
- Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020;94:55-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
- Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry* 2020;7:875-82. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X)
- Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):687-90. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1741327>
- Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res* 2020;194:101-15. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.029>
- Gu SX, Tyagi T, Jain K, Gu VW, Lee SH, Hwa JM, et al. Thrombocytopenia and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol* 2021;18(3):194-209. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00469-1>
- Albert DV, Das RR, Acharya JN, Lee JW, Pollard JR, Punia V, et al. The impact of COVID-19 on epilepsy care: A survey of the American epilepsy society membership. *Epilepsy Curr* 2020;20(5):316-24. <https://doi.org/10.1177/1535759720956994>
- Leung AK, Hon KL, Leung TN. Febrile seizures: an overview. *Drugs Context* 2018;7:212536. <https://doi.org/10.7573/dic.212536>
- Balamurugan E, Aggarwal M, Lamba A, Dang N, Tripathi M. Perceived trigger factors of seizures in persons with epilepsy. *Seizure* 2013;22(9):743-7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.05.018>
- Najjar S, Najjar A, Chong DJ, Pramanik BK, Kirsch C, Kuzniecky RI, et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflammation* 2020;17(1):231. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01896-0>
- Swarz JA, Daily S, Niemi E, Hilbert SG, Ibrahim HA, Gaitanis JN. COVID-19 infection presenting as acute-onset focal status epilepticus. *Pediatr Neurol* 2020;112:7. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.07.012>
- Vollono C, Rollo E, Romozzi M. Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: a case report. *Seizure* 2020;78:109-12. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.04.009>
- Lin L, Al Faraj A, Ayub N, Bravo P, Das S, Ferlini L, et al. Electroencephalographic abnormalities are common in COVID-19 and are associated with outcomes. *Ann Neurol* 2021;89:872-83. <https://doi.org/10.1002/ana.26060>
- Dono F, Nucera B, Lanzone J, Evangelista G, Rinaldi F, Speranza R, et al. Status epilepticus and COVID-19: A systematic review. *Epilepsy Behav* 2021;118:107887. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107887>
- Sculier C, Gaspard N. New onset refractory status epilepticus (NORSE). *Seizure* 2019;68:72-7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.018>
- Nikbakh F, Mohammadkhanizadeh A, Mohammadi E. How does the COVID-19 cause seizure and epilepsy in patients? The potential mechanisms. *Mult Scler Relat Disord* 2020;46:102535. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102535>

26. McAbee GN, Brosgol Y, Pavlakis S, Agha R, Gaffoor M. Encephalitis associated with COVID-19 infection in an 11-year-old child. *Pediatr Neurol* 2020;109:94. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.04.013>
27. Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain Behav Immun* 2020;87:33. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.024>
28. Asadi-Pooya AA, Attar A, Moghadami M, Karimzadeh I. Management of COVID-19 in people with epilepsy: drug considerations. *Neurol Sci* 2020;41(8):2005-11. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04549-5>
29. Juhos V. Covid-19 és az epilepszia együttes kezelése. *Neurológiai praxis* 2021;4(1):22-3.
30. <https://go.drugbank.com/drugs/DB12466>.
31. Janszky J. A távgondozás szerepe az epilepszia kezelésében járványhelyzetben: a lacosamid szerepe. *Neurológiai praxis* 2021;4(1):17-8.
32. Cabezudo-García P, Ciano-Petersen NL, Mena-Vázquez N, Pons-Pons G, Castro-Sánchez MV, Serrano-Castro PJ. Incidence and case fatality rate of COVID-19 in patients with active epilepsy. *Neurology* 2020;95(10):e1417-e1425. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010033>
33. Clift AK, Coupland CAM, Keogh RH, Diaz-Ordaz K, Williamson E, Harrison EM, et al. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study. *BMJ* 2020;371. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3731>
34. de Almeida AG, Cysneiros RM, Scorza CA, Finsterer J, Scorza FA. Doctors race to understand epilepsy in the time of COVID-19. *Epilepsy Behav* 2020;112:107356. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107356>
35. Perera B, Laugharne R, Henley W, Zabel A, Lamb K, et al. COVID-19 deaths in people with intellectual disability in the UK and Ireland: descriptive study. *B J Psych Open* 2020;6(6):e123. <https://doi.org/10.1192/bjpo.2020.102>
36. Emami A, Javanmardi F, Akbari A, Asadi-Pooya AA. COVID-19 in patients with Down syndrome. *Neurol Sci* 2021;42(5):1649-52. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05091-8>
37. Friedrich L, Sruk A, Bielen I. Responses of people with epilepsy to the COVID-19 pandemic in the time of national lockdown. *Epilepsy Behav* 2021;116:107790. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107790>
38. Hao X, Zhou D, Li Z, et al. Severe psychological distress among patients with epilepsy during the COVID-19 outbreak in southwest China. *Epilepsia* 2020;61(6):1166-73. <https://doi.org/10.1111/epi.16544>
39. Miller WR, Von Gaudecker J, Tanner A, Buelow JM. Epilepsy self-management during a pandemic: experiences of people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107238>
40. Saleem T, Sheikh N, Abbasi MH, Javed I, Khawar MB. COVID-19 containment and its unrestrained impact on epilepsy management in resource-limited areas of Pakistan. *Epilepsy Behav* 2020;112:107476. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107476>
41. Fabó D, Horváth Z, Klivényi P, Kamondi A. Az epilepsziás betegek ellátásának változása a COVID-19-járvány első veszélyhelyzeti periódusában. *Orv Hetil* 2020;161(46):1939-43. <https://doi.org/10.1556/650.2020.32003>
42. Perzynski AT, Roach MJ, Shick S, Callahan B, Gunzler D, Cebul R, et al. Patient portals and broadband internet inequality. *J Am Med Inform Assoc* 2017;24(5):927-32. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocx020>
43. Sieck CJ, Sheon A, Ancker JS, Castek J, Callahan B, Siefert A. Digital inclusion as a social determinant of health. *NPIJ Digit Med* 2021;4(1):52. <https://doi.org/10.1038/s41746-021-00413-8>
44. Jehi L, Ji X, Milinovich A, Erzurum S, Merlino A, Gordon S, et al. Development and validation of a model for individualized prediction of hospitalization risk in 4,536 patients with COVID-19. *PLoS ONE* 2020;15(8):e0237419. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237419>
45. Kuroda N. What should we ask patients with epilepsy on telemedicine during the COVID-19 crisis? A checklist for clinicians. *Epilepsy Behav* 2020;111:107184. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107184>
46. Panda PK, Dawman L, Panda P, Sharawat IK. Feasibility and effectiveness of teleconsultation in children with epilepsy amidst the ongoing COVID-19 pandemic in a resource-limited country. *Seizure* 2020;81:29-35. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.07.013>
47. Verhagen LM, de Groot R, Lawrence CA, Taljaard J, Cotton MF, Rabie H. COVID-19 response in low- and middle-income countries: Don't overlook the role of mobile phone communication. *Int J Infect Dis* 2020;99:334-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.069>
48. Adan GH, Mitchell JW, Marson T. Epilepsy care in the COVID-19 era. *Clin Med (Lond)* 2020;20(4):e104-e106. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0207>
49. Krysl D, Beniczky S, Franceschetti S, Arzimanoglou A. The COVID-19 outbreak and approaches to performing EEG in Europe. *Epileptic Disord* 2020;22(5):548-54. <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1208>
50. Casciato Pallister-Killian S, Di Gennaro G. The diagnosis of epilepsy in the COVID-19 era: Dealing with revolution in clinical practice. *Epilepsy Behav* 2020;111:107305. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107305>
51. Brunnhuber F, Slater J, Goyal S, Amin D, Thorvardsson G, Freestone DR et al. 'Past, Present and Future of Home video-electroencephalographic telemetry: A review of the development of in-home video-electroencephalographic recordings'. *Epilepsia* 2020;61(S1):S3-S10. <https://doi.org/10.1111/epi.16578>
52. French JA, Brodie MJ, Caraballo R, et al. Keeping people with epilepsy safe during the COVID-19 pandemic. *Neurology* 2020;94(23):1032-7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009632>



## GONDOLATOK A LAM-BÓL | 30 ÉVE ÍRTÁK

„...A miniszter és a képviselő közt kialakult éles vitát – nemes gesztus – Csehák Judit, volt miniszter, jelenlegi képviselő vágta ketté, megvédve utódját. Leszögezte, hogy a bizottság nem felügyelő hatósága a minisztériumnak, a bizottság dolga véleményt formálni és segíteni. A bizottság a minisztertől mindössze tájékoztatást kért és az írásos beszámolóval Surján László saját jóindulatának csapdájába esett, megérdemli, hogy megvárják az új érdemi előterjesztést. Ezt a javaslatot a bizottság döntő többséggel elfogadta. Természetesen a megismételt találkozóóról tudósítjuk olvasóinkat. A fentiekben megpendített iskolás hasonlatot a Tudósító kénytelen tovább erőltetni: Surján László miniszter úr házi feladata nem készült el az ígért határidőre, így december 6-i újabb találkozója a Bizottság tagjaival igen rövidre és igen eredménytelenre sikeredett. Ígéri: a folytatás következik.

Egyre izgatottabban várjuk.

András László<sup>®</sup>

András L. November 28-án. *Legis Artis Medicinae* 1991;1(2):120-4.

## Epilepsziás betegeknél biztonságosak a Covid-19-vakcinák

Kommentár az „Epilepszia koronavírus járvány idején” című közleményhez

[Szűcs A, Narula L, Halász P. Epilepszia a koronavírus járvány idején. LAM 2021;31(5):207–13.]

A SARS-COV-2-pandémia jelentősen befolyásolta az orvos-beteg kapcsolatok minőségét (1). A pandémia megoldását, és ezen keresztül a hagyományos betegellátási utak helyreállítását a 2021. januárban indult vakcinációs programoktól reméljük. Elsőként a Pfizer-BioNTech cég vakcinája kapott forgalomba hozatali engedélyt (2). Összesen így hat vakcina érhető el Magyarországon (az alkalmazási előíratok a hivatkozásokban megtalálhatók):

1. az amerikai Pfizer-BioNTech cég Comirnaty nevű lipid-nanorészecskébe ágyazott SARS-CoV-2 tüskefehérjét kódoló mRNS-alapú vakcinája (3),

2. a szintén amerikai Moderna cég COVID-19 Vaccine Moderna nevű, hasonló felépítésű mRNS-vakcinája (4),

3. az orosz Gamaleja Kutatóintézet által kifejlesztett, Gam-COVID-Vac, illetve Sputnik V néven forgalmazott, a SARS-CoV-2 tüskefehérjének [spike (S) proteinjének] génjét tartalmazó, rekombináns, 26-os szerotípusú adenovírus-részecske-alapú (5) vakcinája,

4. a kínai Sinopharm Vero Cell nevű, inaktívált SARS-CoV-2 antigénalapú (6) oltóanyaga,

5. a brit–svéd AstraZeneca cég Vaxzevria nevű SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S) tüskeglikoproteint kódoló csimpánz adenovírusalapú (7) vakcinája,

6. a Johnson & Johnson leányvállalataként működő, belga székhelyű Janssen-Cilag cég COVID-19 Vaccine Janssen nevű, SARS-CoV-2 tüskeglikoproteint kódoló, 26-os típusú adenovírusalapú vakcinája (8). (Ennek hatósági vizsgálata még folyamatban van.)

Az elérhető alkalmazási előíratokban egyedül a Vero Cell (Sinopharm), és a Gam-COVID-Vac (Sputnik V) esetében említik a kontrollálatlan epilepszia fennállását kockázati tényezőnek, és alkalmazásukkal kapcsolatban óvatosságra, illetve körültekintésre intenek. Ezen figyelmeztetések mögött epilepsziás roham, vagy az epilepszia állapotrosszabbodása nem szerepel ritka mellékhatásként sem (5, 6).

A Covid-19-fertőzés azonban fokozott kockázatot jelenthet az epilepszia szempontjából. Ennek hátterében elsősorban a gyulladáso-

kinek felszabadulásával, illetve idegrendszerbe jutásával összefüggő komplex molekuláris mechanizmusok állnak szekunder okok (stroke, elektrolitzavar) mellett (9). Ezt klinikai vizsgálatok is alátámasztják, például egy 2020 elején New York-ban 1212 epilepsziás beteg bevonásával végzett vizsgálat során a betegek 17,5%-a a rohamkontroll romlásáról számolt be (10). Az előzetes adatok alapján a Covid-19-fertőzés incidenciája nagyobbak tűnik epilepsziás betegeknél. A mortalitásban nem volt szignifikáns különbség, bár az epilepszia és az életkor függetlenül is összefüggésben állt a fatalitással a hospitalizált esetekben (11). Az ILAE állásfoglalása alapján a kontrollálatlan epilepszia kockázati tényezőként szerepel Covid-szempontból, így az oltási sorolásban előnyt javasolnak az epilepsziás betegek számára (12, 13).

A Covid-19-vakcinációt követő neurológiai kockázatokról esetleg előforduló facialis paresis, illetve Guillain-Barré-szindróma eseteiben (Moderna-, Janssen-vakcina) van közlés, epilepsziás roham vagy epilepsziás állapotrosszabbodás szövődésként nem szerepel (14).

Epilepszia szempontjából releváns lehet, hogy a vakcinációt követő láz csökkentheti a görcsküszöböt. Az arra érzékenyeknél a kockázat mérsékelhető az oltást követő 48 órában lázcsillapító alkalmazásával (12). Különös odafigyelést igényelnek azok a szindrómák, ahol a láz ismert rohamprovokáló tényező, ilyen a Dravet-szindróma. Ismert továbbá, hogy az mRNS-vakcinákban a lipid-nanopartikulum jelentősebb immunreakciót vált ki, a láz valószínűsége is nagyobb lehet (14). Covid-19-vakcinációt követő, lázzal összefüggő rohamot azonban tudomásunk szerint még nem jelentettek.

Az Olasz Epilepszia Liga az epilepsziás encephalopathiás gyermekekben is egyértelműen ajánlja a vakcinációt számos vakcina (MMR, DPT, hepatitis A, B, tuberculosis, HPV) epilepsziával való esetleges összefüggését vizsgáló tanulmányokat követően (15).

Lényeges szempont, hogy a vakcináció potenciálisan befolyásolhatja az antiepileptikus terápiát (16). Ismert ugyanis, hogy a humorális immunvá-

lasz mellett jelentős T-sejtes immunválasz is kialakul, a T-sejtek pedig a CYP enzimek expressziójára hatással lévő interferon- $\gamma$ -t termelnek. Eddig bizonyított adatok influenzavakcináció okozta interferon- $\gamma$ -termelés antiepileptikumokkal való interakciójáról vannak, például a vakcináció után 13 nappal bekövetkező carbamazepin-toxicitásról lehető fel esetismertetés (17).

Covid-19 elleni vakcináció során is nagy arányban termelődnek interferon- $\gamma$ -t termelő, tüskefehérje-specifikus T-sejtek. Ezt kimutatták mind mRNS-, mind vektoralapú vakcinák esetén (Pfizer, Moderna, Astra Zeneca) (18–20). Az interferon- $\gamma$ -hoz hasonló citokinek csökkentik a citokróm P450 (CYP) enzimek expresszióját. Nem minden CYP enzim érintett egyformán. Így a vakcinációra „érzékeny” szerek közé tarto-

zik a CYP3A4 által metabolizált carbamazepin. A szérumphenytoin- és -phenobarbital-szintek kisebb mértékű emelkedését is észlelték (21, 22). Metabolizmusuk alapján felmerülhet még hasonló mechanizmus az ethosuximid, a clonazepam, a felbamat, a tiagabin és a zonisamid esetében. Közlés még nincs ezen szerek vakcinákkal való interakciójáról (23).

Összességében, a nemzetközi ajánlásokkal összhangban, a Covid-19 elleni vakcináció haszna meghaladja a vele kapcsolatos rizikót epilepsziás betegeknél. A nemzetközi ajánlások is ezzel vannak összhangban.

**dr. Pető Nóra, dr. Fabó Dániel**

Országos Mentális Ideggyógyászati és Idegsebészeti Intézet, Neurológiai Osztály

## Irodalom

1. Fabó D, Horváth Z, Klivényi P, Kamondi A. Az epilepsziás betegek ellátásának változása a COVID-19-járvány első veszélyhelyzeti periódusában. Changes in epilepsy care during the first medical emergency period of COVID-19 pandemic in Hungary. A questionnaire survey. *Orv Hetil* 2020;161(46):1939-43. <https://doi.org/10.1556/650.2020.32003>
2. <https://www.businesswire.com/news/home/2021021006304/en/>
3. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comimaty-epar-product-information\\_hu.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comimaty-epar-product-information_hu.pdf)
4. <https://www.modernacovid19global.com/eu/hu/summary-product-characteristics.pdf>
5. [https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/sputnyik\\_v\\_vakcina\\_magyar\\_nyelvu\\_alkalmazasi\\_eloiras\\_taj\\_szakembereknek\\_0320.pdf](https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/sputnyik_v_vakcina_magyar_nyelvu_alkalmazasi_eloiras_taj_szakembereknek_0320.pdf)
6. [https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/sinopharm\\_vakcina\\_taj\\_szakembereknek.pdf](https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/sinopharm_vakcina_taj_szakembereknek.pdf)
7. <https://www.azcovid-19.com/content/dam/azcovid/pdf/hungary/hu-esmpc-AZD1222.pdf>
8. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information\\_hu.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_hu.pdf)
9. Nikbakht F, Mohammadkhanizadeh A, Mohammadi E. How does the COVID-19 cause seizure and epilepsy in patients? The potential mechanisms. *Mult Scler Relat Disord* 2020;46:102535. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102535>
10. Rosengard JL, Donato J, Ferastraoar V, et al. Seizure control, stress, and access to care during the COVID-19 pandemic in New York City: the patient perspective. *Epilepsia* 2021;62(1):41-50. <https://doi.org/10.1111/epi.16779>
11. Cabezudo-García P, Ciano-Petersen NL, Mena-Vazquez N, et al. COVID-19 incidence and death rate in epilepsy: Too early to tell? *Neurology* 2020;95(10):e1417-e1425. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010033>
12. <https://www.ilae.org/patient-care/covid-19-and-epilepsy/covid-19-vaccines-and-people-with-epilepsy>
13. <https://epilepsysociety.org.uk/latest/news/Covid-vaccine-reassurance>
14. Lu L, Xiong W, Mu J, Zhang Q, Zhang H, Zou L, et al. The potential neurological effect of the COVID-19 vaccines: A review. *Acta Neurologica* 06.03.2021. <https://doi.org/10.1111/ane.13417>
15. Pruna D, Balestri P, Zamponi N, et al. Epilepsy and vaccinations: Italian guidelines. *Epilepsia* 2013;54(Suppl 7):13-22. <https://doi.org/10.1111/epi.12306>
16. Kow CS. Potential interactions between COVID-19 vaccines and antiepileptic drugs. *Seizure: European Journal of Epilepsy* 2021;86:80-1. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.01.021>
17. Robertson Jr WC. Carbamazepine toxicity after influenza vaccination. *Pediatr Neurol* 2002;26(1):61-3. [https://doi.org/10.1016/S0887-8994\(01\)00332-0](https://doi.org/10.1016/S0887-8994(01)00332-0)
18. Sahin U, Muik A, Vogler I, et al. BNT162b2 induces SARS-CoV-2-neutralising antibodies and T cells in humans. Preprint. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.12.09.20245175>
19. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, Roberts PC, Makhene M, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. mRNA-1273 Study Group. *N Engl J Med* 2020;383(20):1920-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483>
20. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Oxford COVID Vaccine Trial Group. *Lancet* 2020;396(10249):467-78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4)
21. Levine M, Jones MW, Gribble M. Increased serum phenytoin concentration following influenza vaccination. *Clin Pharm Sep-Oct* 1984;3(5):505-9.
22. Jann MW, Fidone GS. Effect of influenza vaccine on serum anticonvulsant concentrations. *Clin Pharm* 1986;5(10):817-20.
23. Lopez-García MA, Feria-Romero IA, Fernando-Serrano H, Escalante-Santiago D, Grijalva I, Orozco-Suarez S. Genetic polymorphisms associated with antiepileptic metabolism. *Front Biosci (Elite Ed)* 2014;6:377-86. <https://doi.org/10.2741/e713>

# A humángenetikai eltérések lehetséges szerepe Covid-19-fertőzésben

VÁRNAI RÉKA, SZENTPÉTERI L. JÓZSEF, SIPEKY CSILLA

## POTENTIAL IMPACT OF HUMAN GENETIC VARIATIONS IN COVID-19 INFECTION

A Covid-19 Host Genetics Initiative (HGI) kutatócsoport célja olyan humán genetikai eltérések azonosítása, amelyek befolyásolják a SARS-CoV-2-fertőzésre való fogékonyságot és a kialakult Covid-19 betegséget. A konzorciumhoz csatlakozó több mint 1000 kutató saját eredményeit bocsátja a Covid-19 HGI rendelkezésére. A cikk szerzői, a Covid-19 HGI felkérése alapján, a megjelent eredmények magyar nyelvű kommunikációjában vesznek részt.

The aim of COVID-19 Host Genetics Initiative (HGI) research collaboration is to identify human genetic variation that influences responses to SARS-CoV-2 infection and its subsequent disease, COVID-19. In the COVID-19 HGI consortium more than 1000 scientists share their own data. The authors of this study participate in the Hungarian communication of the published results at the request of COVID-19 HGI.

### Covid-19, genetika, tudománykommunikáció

### COVID-19, genetics, scientific communication

dr. VÁRNAI Réka (levelező szerző/correspondent): Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Alapellátási Intézet/Institute of Primary Health Care, University of Pécs Medical School; H-7623 Pécs, Rákóczi út 2. E-mail: varnai.reka@pte.hu  
dr. SZENTPÉTERI L. József: Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzdiszciplináris Kutatások Intézet/Institute of Transdisciplinary Discoveries, University of Pécs Medical School, Pécs  
dr. SIPEKY Csilla: Turku Egyetem, Biomedicina Intézet/Institute of Biomedicine, and Cancer Research Laboratories, Western Cancer Centre FICAN West, University of Turku, Turku, Finnország

Érkezett: 2021. április 7.

Elfogadva: 2021. május 16.

<https://doi.org/10.33616/lam.31.016>

A Covid-19-járvány által kiváltott globális válság súlyos zavarokat okoz az egészségügyi és a gazdasági rendszerben egyaránt. Sürgető és kritikus fontosságú megértésében kulcsfontosságú a kutatók által szerzett új ismeretek mielőbbi megosztása. A Covid-19 Host Genetics Initiative (HGI) konzorcium hátteret biztosít a Covid-19-cel kapcsolatos genetikai adatok gyors közkinccsé tételére, hogy a betegségre való fogékonyságnak és a kórfolyamat súlyosságának genetikai meghatározói mielőbb azonosíthatók legyenek. A konzorciumi együttműködés alapelvei közé tartozik az átláthatóság, más kutatócsoportok adatainak tiszteletben tartása és a pályakezdő kutatók támogatása, bizalmi környezetben. Nyilvános közlés előtt az eredmények felhasználása kizárólag a kutatócsoportok engedélyével lehetséges, ahogy más csoport eredményeinek megosztása is más felekkel, továbbá nem akadályozható az egyes vizsgálatokban (vagy a tanulmányok párhaj

között) folyó munka. A Covid-19 HGI-ben elemzett retrospektív adatok az egészségügyi ellátókkal kapcsolatban álló biobankokból származnak, továbbá a prospektív kutatások adatai is feldolgozásra kerülnek. A jelen közlemény 16 ország 34 vizsgálatának eredményeit foglalja össze.

## Anyag és módszer

A konzorciumi vizsgálat egyrészt a kórházi felvett igénylő, súlyos SARS-CoV-2-pozitív esetek genetikai variánsait hasonlítja össze az átlagpopulációból származó kontrollszemélyekével, akiknek nincs pozitív Covid-19-teszt-eredménye. Másrészt a kórházi ellátást nem igénylő, SARS-CoV-2-fertőzöttek genetikai eredményeit is összevetik a kontrollal. 2020 októberéig 16 ország csatlakozott a konzorciumhoz, és összesen 34 tanulmány került az adatbázisba.

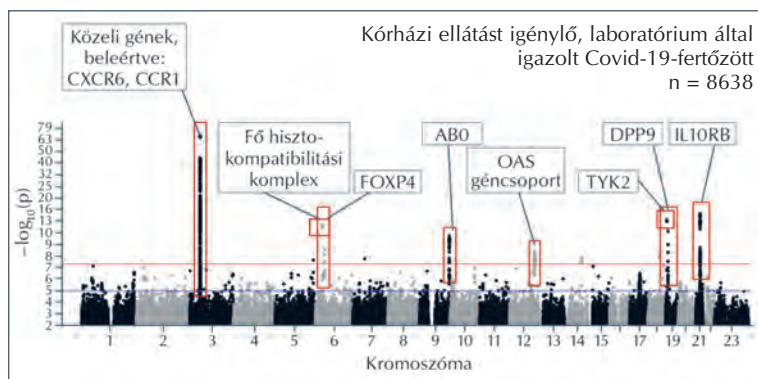
## Eredmények

A Covid-19 HGI 2020. októberi elemzése során 8638, kórházi ellátást igénylő Covid-19-fertőzött miatt kezelt beteg adatait hasonlították össze több mint 1,7 millió kontrollszemély eredményeivel. Ezen túl, kórházi ellátásra nem szorult 30 937 fertőzött beteg adatait vetették össze több mint 1,47 millió kontrollszemélyével.

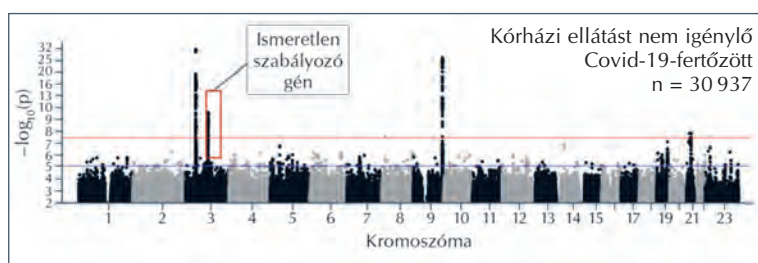
### A vizsgálat során azonosított genetikai variánsok

A Genome Wide Association Study, vagyis GWAS vizsgálat során a konzorcium sikeresen azonosította a 3., 6., 9., 12., 19. és 21. kromoszóma azon területeit, amelyek szignifikáns összefüggést mutatnak a súlyos Covid-19 kialakulásával (1. ábra). Emellett a 3. kromoszóma egy további régiója is kötődhet a kórházi ellátást nem igénylő Covid-19-fertőzéshez (2. ábra).

A GWAS-eredmények általános képi megjelenítése a Manhattan plot (talál elnevezés, mert a csúcsok New York városára hasonlítanak). A vízszintes vonal, vagyis az x tengely („kromoszóma”) a genetikai variánsok helyét jeleníti meg a 23 kromoszómán (az embereknek 22 kromoszómapárjuk van, plusz az X és Y nemi kromoszómák valamilyen kombinációja). A függőleges



1. ábra. Súlyos, kórházi ellátást igénylő Covid-19-betegek GWAS-eredményei



2. ábra. Kórházi felvételt nem igénylő Covid-19-fertőzöttek GWAS-eredményei

vonal, vagyis az y tengely a statisztikai szignifikancia mértékét jeleníti meg, az úgynevezett p-értékeket, negatív logaritmusos skálára alakítva. A grafikon minden pontja megmutatja az adott kromoszóma adott helyzetében lévő genetikai variáns (úgynevezett SNP, azaz „snip”) és a betegség kimenetele közötti kapcsolat statisztikai szignifikanciáját (p-értékét). Minél magasabb a pont a függőleges tengelyen, annál valószínűbb, hogy ez az SNP összefügg a vizsgált kimenetellel (például a Covid-19-súlyossággal). Módszertanunk igen óvatos: míg sok tanulmány 0,05-nél kisebb p-értéket tekint szignifikánsnak, mi 0,00000005-nél alacsonyabb p-értéket tekintünk megbízhatónak (a vízszintes vörös vonal jelöli), ezáltal növelve eredményeink megbízhatóságát. Ha a pont magasabban található, mint a vörös vonal, akkor a genetikai összefüggés „statisztikailag szignifikáns”, tehát az SNP-k biológiai jelentősége, további validálása és megértése céljából további vizsgálatokat tervezhetünk.

A 3. kromoszómán azonosított régió a kemokinreceptorok számos, jól ismert immunrendszeri génjéhez közel helyezkedik el, beleértve a CXCR6\*, CCR1\*, CCR3\*, és CCR9\*-et. A 6. kromoszómán a FOXP4 génhez legközelebb eső régió mutat összefüggést a súlyos Covid-19-fertőzéssel. A FOXP4 közelében azonosított változat ritkának minősül az európaiaknál, ahol a lakosság 1%-ában jelenik meg. Gyakrabban jelenik meg a kelet-ázsiai (39%) és a spanyol/latin (18%) populációkban, azonban ennek hatása a Covid-19 súlyosságára még nem tisztázott. Ezenkívül beazonosítottak egy második független régiót a 6-os kromoszómán a fő hisztokompatibilitási komplexben (MHC), amely az immunrendszeri fehérjék létrehozásáért felelős géneket tartalmaz. A 9. kromoszómán található az ABO vércsoportot kódoló régió. A HGI megerősítette vércsoport-összefüggését a Covid-19-fertőzés súlyosságával, a többi között a *New England Journal of Medicine* (1) és a 23andMe (2) adatainak felhasználásával. Ezek szerint az „A” vércsoport nagyobb kockázatot jelent, míg a „0” típus preventív hatású Covid-19-fertőzéssel szemben. A 12. kromoszómán azonosított régiók az OAS géncsoport-hoz közel található, és antivirális restriktív enzimektivátorokat kódolnak. A 19. kromoszómán található DPP9 a tüdőfibrosis fokozott kockázatával jár. Érdekes módon, a DPP9 fehérje közel rokon a DPP4-gyel, azzal a fehérjével, amely befolyásolja egy másik koronavírus – a közel-keleti légzőszervi szindrómát (MERS) okozó vírus – emberi sejtekbe hatolásának képességét. A 19. kromoszómán azonosított másik régió a TYK2 génhez



közel álló genetikai variánst tartalmaz. A TYK2 gén egyes változatait, korábbi vizsgálatok során, primer immunhiányos szindrómában szenvedő betegeknél figyelték meg (3). A TYK2 másik genetikai variánsa a többszörös autoimmun állapotok (például lupus és rheumatoid arthritis) kockázatának csökkenésével jár együtt. A Covid-19 HGI vizsgálatában utóbbi TYK2-variáns szignifikánsan növelte a súlyos Covid-19 kialakulásának kockázatát. Bár a TYK2-t megcélzó autoimmun betegségek rendelkezésre álló kezelése a Covid-19 kezelésére (4) is átalakíthatók, további kutatásokra van szükség, mivel a TYK2 genetikai variánsa ellentétes hatást gyakorol az autoimmun betegségek (védőhatás) és a Covid-19 (fokozott kockázat) esetében. Végül a 21. kromoszómán az IFNAR2 és az IL10RB gének közelében mutatható ki összefüggés a súlyos Covid-19 betegség kialakulásával. Klinikai vizsgálatok (5) folynak az interferonok használhatóságával kapcsolatban a fertőzések korai szakaszában szenvedő betegek kezelésében, de ezen a téren még sok az ismeretlen tényező. Az IFNAR2 gén egy interferon-receptor kódol, amelynek lényeges a szerepe az antivirális immunitás szempontjából. Érdekes módon a vizsgálat megállapította, hogy a súlyos Covid-19-esetekhez köthető IFNAR2 genetikai variáns szignifikánsan gyakoribb a nők esetében (1. ábra). Az ábra 8388 kórházban ápolat Covid-19-eset és 1,7 millió kontroll eredményeit mutatja. Az elemzés független szignifikáns összefüggéseket azonosított, melyeket a piros négyzetek jelölnek a genetikai „csúcsok” körül, a vörös vízszintes vonal fölé emelkedve. Utóbbi az előre meghatározott statisztikai p-érték küszöböt képviseli. Ez a 3. kromoszómán korábban közölt eredményeinket egészíti ki.

A lókusztokat a közeli, potenciális biológiai jelentőséggel bíró gén(ek) jelöli(k).

A Covid-19 HGI vizsgálta a kórházi felvételt nem igénylő Covid-19-fertőzöttek genetikai

eredményeit is. A 3., 9. és 21. kromoszómán azonosított régiók többsége átfedést mutat a súlyos Covid-19-betegek elemzése során azonosított területekkel. Azonban a 3. kromoszómán egy további, több gént tartalmazó, mindeddig ismeretlen funkciójú régióra is bukkantak, amely független, szignifikáns összefüggést mutat a kórházi felvételt nem igénylő Covid-19-fertőzéssel (2. ábra).

## Megbeszélés és összegzés

Más tanulmányokkal összhangban, a fenti eredmények bizonyítékokat szolgáltatnak arra, hogy a humán genetikai eltérések összefüggésben lehetnek a súlyos Covid-19 kialakulásával, valószínűleg a SARS-CoV-2 által fertőzött személy immunválaszának befolyásolásán keresztül. Miután a Covid-19 HGI vizsgálat esetszáma folyamatosan növekszik, a közeljövőben az adatok ismételt elemzése várható. A megnövekedett mintaméret remélhetőleg alátámasztja a fenti megállapításokat, továbbá Covid-19-hez kapcsolódó, potenciálisan új genetikai variánsokat azonosíthat. Így tisztázható a genetikai meghatározottság és a Covid-19-fertőzés súlyosságának összefüggése. Természetesen a valódi oki gének meghatározásához, illetve a betegség súlyosságában szerepet játszó biokémiai mechanizmusok tisztázásához további kutatások szükségesek. Mindezek elősegíthetik a betegség progressziójának, ezáltal a betegség klinikumának megértését és a javíthatják a betegek ellátását.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Megtisztelő a Covid-19 Host Genetics Initiative felkérése az eredmények magyar nyelvű tudományos ismeretterjesztésére. Továbbá köszönjük az eredeti angol nyelvű összefoglalót Jamal Nasirnak, Brooke Wolfordnak és Kumar Veerapennek.

## Irodalom

1. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, et al. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. *N Engl J Med* 2020;383(16):1522-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283>
2. Shelton AJS, Ye C, Weldon CH, Filshtein-Somnez T, Coker D, Symons A, et al. Trans-ethnic analysis reveals genetic and non-genetic associations with COVID-19 susceptibility and severity. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.09.04.20188318>
3. Watford WT, O'Shea JJ. Human tyk2 kinase deficiency: another primary immunodeficiency syndrome. *Immunity* 2006; 25(5):695-7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.10.007>
4. Favalli EG, Biggioggero M, Maioli G, Caporali R. Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment? *Lancet Infect Dis* 2020;20(9):1012-3. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30262-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30262-0)
5. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immunomodulators/interferons/>. (Last Updated: August 27, 2020)

## A Covid-19 patofiziológiája, terjedése, diagnózisa és kezelése

Wiersinga WJ, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). A review. JAMA 2020;324(8):782-93.

Szemlézte: dr. Terebessy András

**A** koronavírus-betegség (Covid-19) hirtelen történt járványos megjelenése 2019-ben nagyszámú, gyakran kórházi felvételt igénylő esetet okozott és okoz a mai napig. A kórokozó szakirodalomban használt pontos neve SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, tüdőfordításban: súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2). A vírus által okozott betegségek a tünetmentes fertőzéstől az enyhe felső légúti megbetegedésen át a súlyos szepszisig terjednek. A Covid-19 2019 decemberében jelentkezett először a kínai Wuhanban, amikor ismeretlen eredetű tüdőgyulladásos esetek halmozódását észlelték.

A *Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease* című szakirodalmi áttekintő közleményben a szerzők a 2002. január 1-je és 2020. június 15-e között megjelent közleményeket szemlézték, amelyeket szisztematikus kereséssel, releváns, kiterjesztett keresőszavak révén találtak a tudományos adatbázisokban (PubMed, LitCovid, MedRxiv, Clinicaltrials.gov). A feldolgozás során a randomizált tanulmányokat, a korábbi szisztematikus áttekintéseket és a szakmai irányelveket vették figyelembe. Eredményeiket az eredeti közlemény tematikus rendje szerint mutatjuk be.

### Megfigyeléses vizsgálatok

#### Patofiziológia

A koronavírusok nagy, lipidburokkal rendelkező, egyszálú RNS-vírusok, amelyek emberekben és más emlősökben (kutyák, macskák) vagy madarakban (csirke) fordulnak elő. Légzőszervi, emésztő- és idegrendszeri megbetegedéseket is okozhatnak. A SARS-CoV-2 már a család harmadik tagja. Az első a SARS volt, amely 2002–2003-ban okozott kisebb járványt Kínában, a második, a MERS pedig 2012-ben a Közel-Keleten. A SARS-CoV-2 átmérője 60–140 nanométer közötti, jelentős (9–12 nm közötti) méretűnek mondható úgynevezett tüskefehérjékkel rendelkezik.

Ezek adják a vírus jellegzetes, napkoronaszerű megjelenését. A denevérek a koronavírus közismert természetes rezervoárjai, de más köztigazdáknak is megtelepednek, a feltételezések szerint így juthattak át az emberre.

#### A szervezet védekezése a kórokozó ellen

A fertőzés elején a vírus a tüskefehérjékkel az emberi sejtek (például az orr hámszöveti, hörgő- vagy tüdősejtek) ACE-2-receptorához kötődik, majd a 2-es típusú transzmembrán szerin proteáz enzim segítségével hatol be a sejtbe. Emiatt felmerült, hogy az ACE-gátlók, illetve ARB-k szedése hajlamossá tehetnek a fertőzésre, mivel ezek hatására a receptorok száma felszaporodik, de ez a szerepük végül nem igazolódott. Más légúti betegségekhez (például influenza) hasonlóan, a T-lymphocyták érintettsége miatt lymphopenia léphet fel. A fertőzés későbbi szakaszában, amikor a vírus replikálódik, sérül az epithel-endothel barrier, majd a vírus a tüdőkapillárisok endotheliumát támadja, és kiváltja a monocyták és neutrophilsejtek odaáramlását. Később szövetségi gyulladás és következményes oedema lép fel (ezt látjuk tejüvegszerű homályként a röntgenen vagy a CT-n), és légzési distressz szindróma (ARDS) jöhet létre. Összefoglalva, az endothel barrier-funkciójának károsodása, a diszfunkcionális alveolaris-kapilláris oxigéntranszport, illetve az oxigéndiffúzió csökkenése a Covid-19 fő jellemzői. Súlyos betegségben a véralvadási rendszer aktiválódása is bekövetkezhet vérrögök kialakulásával, mélyvénás thrombosis, tüdőembóliát, de akár egyéb érelzáródásos szövődeményeket is okozva. Az esetlegesen kialakuló szepszis pedig hozzájárul a sokszervi elégtelenséghez.

#### A fertőzés terjedése

Az epidemiológiai adatok szerint a koronavírus terjedésére a cseppfertőzés a jellemző, leggyakrabban beszéd közben, köhögéssel vagy tüsszentéssel. Egy fertőzött személlyel töltött 15 perc, más-

fél méteren belüli távolságban jelentősen fokozza a fertőződés kockázatát. A vírus a tárgyak felületén is megtapad, ennek klinikai jelentőségét nehéz megbecsülni, de feltehetőleg mérsékelt a szerepe. Ezenfelül aeroszolként (szálló részecskékhez kapcsolódva) messzebbre is eljuthat, de ez sem igazán tényező a járványos terjedésben (az, hogy a vírus örökítőanyaga valahol kimutatható, nem feltétlenül jelent fertőzőképességet). A vertikális transzmisszió igen ritka, a várandósok csak igen kis valószínűséggel betegítik meg magzatjaikat.

A vírusráta 2-3 nappal a tünetek megjelenése előtt éri el a csúcspontot a felső légutakban. Mind a tünetes, mind a tünetmentes fertőzöttek átadhatják a betegséget, de úgy tűnik, inkább azok terjesztik, akik később betegednek meg, így átlagosan 48-62%-uk adja át a betegséget másoknak. A légutakban a víruskoncentráció egy hétig tetőzik, és ekkor a tünetek még egészen enyhék is lehetnek. Ez a magyarázat arra, hogy miért adhatják át akár igen sok embernek a fertőzöttek a kórokozót. Annak a valószínűségét, hogy a tünetmentes fertőzöttek adják át a betegséget, 4-32% közé teszi a szakirodalom.

Ugyan a vírus örökítőanyaga torokból akár hat hétig is kimutatható, sok tanulmány szerint a sejt kultúrákra történő átvitele 8 nappal a tünetek kezdete után már negatív lesz. Mindezekre alapozva az egyéni karantén a klinikai tünetek alapján is feloldható. Az utóbbira az USA Betegségellenőrzési és Járványügyi Központja (CDC) a betegség kezdetétől számított minimum tíz napot javasol úgy, hogy az utolsó három nap egyhuzamban tünetmentes legyen.

## Klinikai megjelenés

A lappangási idő (az expozíciótól a tünetek megjelenéséig) a Covid-19 esetében körülbelül 5 (2-7) nap, kórházi felvétellel járó esetekben a középérték (medián) a tünetek megjelenésétől számítva 7 (3-9) nap. A kórházi betegek átlagos életkora a releváns közlemények szerint 47 és 73 év között változik, a legtöbb tanulmány szerint a férfiak vannak többségben, arányuk megközelítőleg 60%.

A Covid-19 nagyon változatos módon jelenhet meg. Kínában egy nagymintás tanulmány szerint a betegek 81%-a enyhe, 14%-a súlyos és 5%-a kritikus tünetekkel (például légzési elégtelenség, szepszis) jelentkezett. Kórházban kezelték között leggyakoribb társbetegség a magas vérnyomás (48-57%), a cukorbetegség (17-34%), a szív- és érrendszeri betegségek (21-28%), a krónikus tüdőbetegség (4-10%), a krónikus vesebetegség (3-13%), a rosszindulatú daganat (6-8%) és a krónikus májbetegség (<5%).

Leggyakoribb tünet a láz (a betegek akár 90%-ánál fellép), a száraz köhögés (60-86%), a nehézlégzés (53-80%), a fáradtság (38%), a hányinger/hányás vagy hasmenés (15-39%) és az izomfájdalom (15-44%). A szaglászavar és az ízérzékelés zavara a betegek 64-80%-ánál jelentkezik, és érdemes megemlíteni, hogy sokszor ez az egyetlen tünet. A Covid-19 szövődésmintájaként érintett lehet a szív, a tüdő, a máj, a vese és az alvadási rendszer is. A kórházban kezelt betegek 17-35%-át kell intenzív osztályra helyezni, leggyakrabban légzési elégtelenség következtében fellépő hypoxaemia miatt. Itt a betegek 29-91%-a igényel invazív, mechanikus lélegeztetést. Légzési elégtelenség mellett a kórházi ellátásra szoruló betegeknek akut vesekárosodás (9%), májműködési zavar (19%), alvadási zavar (10-25%) és szepszis (6%) is felléphet. A Covid-19-esetek körülbelül 2-5%-a 18 évnél fiatalabb, átlagéletkoruk 11 év. Tüneteik enyhébbek, túlnyomórészt a felső légutakra korlátozódnak, és ritkán igényelnek kórházi kezelést. Arra egyelőre nincs megbízható magyarázat, hogy a gyermekeknek miért kisebb a fogékonysága a fertőzésre. Lehetséges, hogy kevésbé erőteljes az immunválaszuk (azaz nincs citokinvihar), esetleg részleges védettségük van más vírus expozíciók miatt, illetve eleve alacsonyabb körükben a SARS-CoV-2-expozíció aránya. Kis százalékban (<7%) azonban ebben a korcsoportban is súlyos betegség alakulhat ki, amely szintén igényelhet gépi lélegeztetést.

## Diagnosztika

A Covid-19 diagnózisát főképp orrból vett PCR-minta igazolja. Tekintettel az álnegatív eredményekre, a klinikai kép értékelése, a laboratóriumi eredmények és a képalkotó vizsgálatok ugyancsak használatosak a (valószínű) diagnózis felállításához.

### PCR és szerológia

A reverz transzkripció polimeráz láncreakció (PCR) alapuló SARS-CoV-2-RNS-kimutatás orrgaratból a diagnózis úgynevezett arany szabálya. Ennek a tesztnek az érzékenysége azonban függ az expozíció óta eltelt időtől. Gyakoriak az álnegatív vizsgálati eredmények például rossz mintavételi technika, illetve az expozíciótól eltelt hosszú idő miatt.

Számos szerológiai teszt is alkalmazható a diagnózishoz és az oltásokra adott immunológiai válaszok mérésére. Az antitestek jelenléte azonban nem feltétlenül jelent védettséget, mivel a fertőzésre reagálva úgynevezett nem semlegesítő ellenanya-

gok is termelődhetnek (az továbbra sem ismert, mennyi a SARS-CoV-2 újrafertőződési gyakorisága). Az IgM-antitestek a fertőzés utáni 5. naptól kimutathatók, a betegség 2–3 hetében jelentkező csúcsponttal, míg az IgG-válasz először a tünetek megjelenése után körülbelül 14 nappal észlelhető. A szerológiai tesztek pontossága nagyon változó.

## Laboratóriumi eltérések

Egy 19 tanulmányon alapuló, 2874 (főképp kínai) beteg bevonásával készült szisztematikus áttekintő tanulmány szerint a Covid-19-ben megfigyelt laboratóriumi rendellenességek tipikusan a megemelkedett szérumban C-reaktív fehérje (a betegek 60%-a), továbbá emelkedett laktát-hidrogenáz (körülbelül 50–60%), emelkedett alanin-aminotranszferáz (körülbelül 25%) és aszpartát-aminotranszferáz (körülbelül 33%) enzimértékek. A betegek körülbelül 75%-ának alacsony volt az albuminszintje. Leggyakoribb hematológiai rendellenesség a lymphopenia (abszolút lymphocytaszám  $<1,0 \times 10^9/l$ ), amely a Covid-19-ben szenvedő, kórházi ellátást igénylő betegek akár 83%-ában is észlelhető. Az alvadási zavarok közül gyakori a protrombinidő mérsékelt megnyúlása (a betegek 5%-ánál), az enyhe thrombocytopenia (a betegek körülbelül 30%-a) és az emelkedett D-dimer-érték (a betegek 43–60%-a). Súlyosabb fertőzéshez súlyosabb laboratóriumi rendellenességek társulnak.

## Képalkotó vizsgálatok

A mellkas-CT-n látható eltérések tipikus esete a Covid-19-re jellemző úgynevezett diffúz, perifériás tejüveghomály (ground-glass opacity, GGO). Ezek rosszul határoltak, körülöttük sima vagy szabálytalan interlobularis vagy septalis megvastagodás figyelhető meg és a környező mellhártya is vastagabb lesz. Korai betegség esetén a CT a betegek körülbelül 15%-ában, míg a mellkasröntgen körülbelül 40%-ban normális lehet. A radiológiai eltérések általában az első két hétben jelentkeznek.

## Kezelés

### Szupportív kezelés és légzéztámogatás

A kórházi kezelésre szoruló Covid-19-betegek több mint 75%-a igényel oxigénterápiát. Invazív lélegeztetés esetén alacsony térfogatú (4–8 ml/testtömegkg) és alacsony nyomású (kevesebb, mint 30 Hgmm) paraméterek javasoltak. Ugyancsak javasolt a hasra fektetés, mivel javíthatja az oxigenizációt. Arról megoszlanak a szakmai vélemények,

hogyan mikor célszerű elkezdni a lélegeztetést, mert sok esetben a légzési munka jelentős hypoxaemia mellett is még megfelelőnek tűnhet. A korai intubáció jobban kontrollált ellátást tesz lehetővé, ugyanakkor a légzési elégtelenség nélküli hypoxaemiát a betegek akár jól is tolerálhatják. Egyelőre nem lehet egyértelmű ajánlásokat megfogalmazni a korai vagy kései intubálás mellett.

A kórházi betegek 8%-ánál lép fel valamilyen bakteriális vagy gombás felülfertőződés, viszont az összes beteg 72%-a részesül valamilyen széles spektrumú antibiotikum-kezelésben. A szerzők véleménye szerint még várni kell a további tapasztalatokra, de talán érdemes kissé visszafogni az antibiotikumok használatát Covid-19 betegségben, és azt csak a valóban indokolt esetekben kellene alkalmazni.

### A vírus és a szervezet válaszreakciójának kezelése

A Covid-19 kezelésére több készítmény alkalmazásával próbálkoznak. Szóba jönnek vírusellenes szerek (remdesivir, favipiravir), antitestek (fertőzésen átesettek tisztított vérplazmája, hiperimmun immunglobulinok), gyulladáscsökkentők (dexamethason), célzott immunmoduláló készítmények, antikoagulánsok (heparin) és antifibroticus kezelés. A vírus közvetlen gátlása hatékony lehet a fertőzés korai szakaszában, míg a kórházi kezelésben az immunmoduláló szerek lehetnek hasznosak a progresszió késleltetésében. Az antikoagulánsok a thromboemboliás szövődmények megelőzésében játszhatnak szerepet.

Több mint 200 kutatás indult klorokin/hidroxi-klorokin vegyületekkel, amelyek in vitro gátolják a SARS-CoV-2 bejutását a sejtekbe, de a kórházi betegek végzett klinikai vizsgálatok adatai nem bizonyultak meggyőzőnek. Ugyanakkor gyakoriak a mellékhatások, például a QT-idő megnyúlása, ami problémákat okozhat a szív működésben (egy eleve nagyobb kockázatú csoportban).

Több, eredetileg az influenza, HIV, ebola vagy SARS/MERS ellen kifejlesztett ígéretes vírusellenes gyógyszer is klinikai vizsgálaton esett át. Ezek közül a lopinavir-ritonavir (amely a vírus replikációját gátolja in vitro) egy randomizált, kontrollált, 199 felnőtt beteg bevonásával végzett klinikai vizsgálat során hatástalannak bizonyult. Az RNS-függő RNS-polimeráz-inhibitorok közül (amelyek szintén a SARS-CoV-2-replikációt gátolják) a ribavirin, a favipiravir és a remdesivir tűnt ígéretesnek.

A vírussfertőzésen átesett betegek vérplazmájával végzett kezeléssel először az 1918-as influenzapandémia során próbálkoztak. Covid-19 esetén öt, súlyos állapotú betegen próbálták ki először, és

állapotuk javulásáról számoltak be. Kínában 103 beteg bevonásával végzett multicentrikus, randomizált klinikai vizsgálat során nem találtak statisztikai különbséget a plazmával és hagyományos módon kezelt betegek klinikai állapota között.

Az alternatív terápiás stratégiák a gyulladáshoz vezető válasz befolyásolására irányulnak. Covid-19-ben a legfontosabb gyulladáshoz vezető mediátorok például a  $\gamma$ -interferon, az interleukin-1, az interleukin-6 és -5 a komplement faktor. Ezek mind fontos terápiás célpontok a szervkárosodás megelőzése céljából. Közülük részletesebben az interleukin-6-gátlókat (tocilizumab és sarilumab) tanulmányozták.

A vírusos tüdőgyulladás és az ARDS kortikoszteroiddal történő kezelésének vizsgálata kezdetben több tanulmány alapján vegyes eredményeket mutatott. A RECOVERY elnevezésű, nagymintás vizsgálatban 2104 beteg napi 6 mg dexametasonot kapott legfeljebb 10 napig, 4321 beteg viszont hagyományos ellátásban részesült. Az eredmények szerint a dexametason csökkentette a 28 napos halálozást [21,6% vs. 24,6%; életkorra korrigált EH: 0,83 (95% CI, 0,74–0,92);  $p < 0,001$ ]. A kedvező hatás azoknál a betegekknél volt a legnagyobb, akiknek a tünetei több mint 7 napig álltak fenn, és lélegeztetésre is szorultak.

A thromboemboliás szövődmények profilaxisa subcutan alacsony molekulatömegű heparinnal (LMWH) ajánlott minden kórházi ellátást igénylő beteg számára.

## Prognózis

A kórházban ápolat Covid-19-betegek halálozása összességében körülbelül 15-20%, de akár 40% vagy még nagyobb is lehet az intenzív osztályos felvételt igénylő betegek körében, amit például az életkor jelentősen befolyásol. A kórházi halálozás kevesebb, mint 5% a 40 évesnél fiatalabb betegek körében, de 70–79 év között 35% körüli, míg 80–89 év között a 60%-ot is meghaladja. Említendő, hogy a Covid-19 okozta halálozások tényleges száma magasabb lehet a hivatalosan közöltekhez képest, ugyanis nem feltétlenül tesztelnek minden halálesetben.

A Covid-19 hosszú távú hatásai egyelőre ismeretlenek, de a súlyos betegségen átesettek valószínűleg komoly további következményekre számíthatnak. A szepszisből való felépülés például legalább 2 éven át fokozott halálozási kockázattal jár. Felléphet új, fizikai fogyatékoság, de akár kognitív deficit is, és későbbi fokozott fogékonyság az ismétlődő fertőzésekre. Mindezek sajnálatos módon további egészségkárosodáshoz vezethetnek.

## Megelőzés, védőoltások

Az epidemiológiai bizonyítékok világszerte igazolták, hogy a népegészségügyi intézkedések és a járvány terjedése között egyértelmű kapcsolat áll fenn. Tekintettel arra, hogy az országok különböző szintű védekezési stratégiákat alkalmaztak, nagyon nehéz meghatározni az egyes elemek hatékonyságát. Lehetséges védelmi lépés a személyes védekezés (távolságtartás, megfelelő higiéné, maszk használata), a kontaktuskutatás, illetve a korlátozó szabályok (például kijárási korlátozás, home office elrendelése, távoktatás) bevezetése és a határok szigorúbb ellenőrzése. A sikeres védekezés kulcsa a megfelelő hatékonyságú kombináció kialakítása, amelyhez figyelembe kell venni az adott ország gazdasági lehetőségeit, földrajzi adottságait, népességét, illetve politikai-kulturális (különösen az egészségkultúrális) környezetét.

### *A szemlélő kommentárja*

Az RNS-függő RNS-polimeráz-inhibitorok közül a favipiravir és a remdesivir használata általános újabban a klinikai gyakorlatban is, a ribavirinre vonatkozó utolsó klinikai adatok inkább ellentmondásosak.

Koronavírus-fertőzésből gyógyultak plazmájának gyűjtése és terápiás felhasználása több országban is zajlik és zajlott, egy idén megjelent, több mint tízezer esetet elemző brit vizsgálat azonban szintén nem talált jelentős eltérést a plazmával kezelt, illetve nem kezelt csoportok között.

A közlemény megjelenése óta a terápiás lehetőségek közül a hazai protokoll szerint, az elérhető irodalmi evidenciák alapján, a tocilizumab a preferálandó terápia.

A dexametasonot ma már a protokollok a középsúlyos-súlyos-kritikus állapotú betegeknek javasolják.

A szemlélzett közlemény megjelenésekor, 2020 júliusában, még nem álltak rendelkezésre a SARS-CoV-2 elleni védőoltások, de a szerzők már akkor is 120 megkezdett fejlesztésről számoltak be és 10-12 ezek közül klinikai kipróbálás alatt állt. Az nagyon gyorsan kiderült, hogy a túskefehérjét kell célba venni mint megfelelő immunogén anyagot, amely ellen „harcba küldhető” a szervezet védekezése. Újabban a védőoltásokkal elért eredmények fényében ugyan a SARS-CoV-2 (és az időközben megjelent mutánsok) végleges legyőzéséről nem beszélhetünk, de az ismertetett és azóta is folyamatosan zajló tudományos kutatásoknak és fejlesztéseknek köszönhetően bizakodva tekinthetünk 2021. második felére mind a megelőzés, mind a betegek gyógyítása terén.

# Negatívnyomás-terápia Covid-19-pandémia idején: fasciitis necrotisans és retroperitonealis tályog kezelése



ZÁDORI GERGELY, SUSÁN ZSOLT, TÓTH CSABA ZSIGMOND, TÓTH DEZSŐ, SZENTKERESZTY ZSOLT

## NEGATIVE PRESSURE WOUND CARE WHILE COVID-19 PANDEMIC: TREATMENT OF NECROTIZING FASCIITIS AND RETROPERITONEAL ABSCESS

**BEVEZETÉS** – A fasciitis necrotisans ritka, nagy mortalitású betegség. Leggyakrabban a végtagokon, hasfali lágyrészekben és a perinealis régióban alakul ki, de ritkán a retroperitoneumot is érintheti. A kezelés alapja a korai necrectomia és antibiotikum-kezelés, melyet negatívnyomás-terápiával érdemes kiegészíteni. Közleményünkben egy kiterjedt, csípőtájékról kiinduló fasciitis necrotisans és a retroperitoneumba terjedő tályog sikeres kezelését ismertetjük.

**ESETISMERTETÉS** – A beteg jobb csípőtájéka fölött fokozatosan növekvő, fájdalmas duzzanat alakult ki, amely kifekélyesedett. Első vizsgálatok jelentősen emelkedett laboratóriumi gyulladási markerek igazolódtak, emellett a necroticus elváltozás hátterében felmerült a sarcoma lehetősége. Kezdetben antibiotikum-kezelés és mintavétel történt. A CT-vizsgálat nagy méretű, a retroperitoneumba is terjedő tályogrendszer igazolt. A műtét során fasciitis necrotisansra jellemző kép volt látható, necrectomia, sebtisztítás történt, melyet negatívnyomás-terápiával egészítettünk ki. A beteg 14 napi kezelést követően gyógyult.

**KÖVETKEZTETÉSEK** – A fasciitis necrotisans kezelésében alapvető fontosságú a negatívnyomás-terápia. A kezeléssel jelentősen csökkenthető a sebkötözések, valamint az egészségügyi személyzet és betegek közötti kontaktusok száma. A Covid-19-járvány miatt ennek különös a jelentősége, hiszen a vírus terjedésének féken tartásában kiemelt szerepe van az emberek közötti szoros kontaktus minimalizálásának.

**INTRODUCTION** – Necrotizing fasciitis is a rare and high mortality condition. Most commonly it is spreading in the extremities, abdominal wall soft tissues and perineal region, but occurs rarely in the retroperitoneal space too. Primary treatment is debridement with administered antibiotics, supported by negative pressure wound care. The present case report concerns a successful treatment of an extensive necrotizing fasciitis spreading from the hip region and ending up in a retroperitoneal abscess.

**CASE REPORT** – A gradually increasing, painful, ulcerated swelling developed in the patient's right hip region. On the first examination, elevated laboratory markers of inflammation were identified while the necrotizing lesion raised concerns of sarcomatous background. Initially, we started antibiotics and took tissue samples. The prompt CT scan confirmed a large abscess complex involving also the retroperitoneal space. The surgical exploration verified a typical necrotizing fasciitis and after removing debridement negative pressure wound care was started. After 14 days of this treatment the patient recovered successfully.

**CONCLUSION** – Negative pressure wound therapy is pivotal in the treatment of necrotizing fasciitis. The number of wound dressings and of medical staff – patient contacts can be significantly reduced by this method. It has a major advantage in the COVID-19 pandemic, since minimalizing close contacts is of vital importance in controlling the spread of the virus.

**negatívnyomás-terápia,  
Covid-19, fasciitis necrotisans,  
retroperitonealis abscessus**

**negative pressure wound therapy,  
COVID-19, necrotizing fasciitis,  
retroperitoneal abscess**

dr. ZÁDORI Gergely (levelező szerző/correspondent), dr. SUSÁN Zsolt, dr. TÓTH Csaba Zsigmond, dr. TÓTH Dezső, dr. SZENTKERESZTY Zsolt: Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Sebészeti Klinika/ University of Debrecen Clinical Center-Surgery Clinic; H-4032 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22.  
E-mail: zadori.gergely@med.unideb.hu

Érkezett: 2021. március 9.

Elfogadva: 2021. március 22.

**A** krónikusan fennálló, vagy nagy kiterjedésű, akár több testtájékot is érintő sebek gyógyítása a sebészet egyik legnehezebb feladata. Gyakori, hogy a sebkezelést több kísérőbetegség is hátráltatja (cukorbetegség, veseelégtelenség, szerzett, vagy veleszületett immunhiányos állapotok stb.), ezen kívül hasonlóan hátrányos a betegek alultápláltsága, vagy súlyos obesitása is. A tumorok okozta cachexia szintén jelentősen akadályozhatja a sebgyógyulást. Az 1990-es évek óta egyre szélesebb körben alkalmazzák a negatív nyomású sebkezelést (negative pressure wound therapy, NPWT; vacuum assisted closure, VAC), amellyel drámaian javítható a nagy kiterjedésű, rossz gyógyhajlamú sebek gyógyulása (1, 2). Az NPWT ugyanakkor sikeresen alkalmazható egyéb indikációkban is, például pancreatitishez társult fokozott hasúri nyomás nyitotthas-kezelése, vagy mély rectum resectiók során készített anastomosisok insuffitentiája miatti endoluminális VAC- (endo-VAC) kezeléssel, amely során a bél lumenében, vagy a pararectális tályogüregben alkalmazzuk a szívókezelést (3–6).

A lágyrészfertőzések egyik ritka, de életet veszélyeztető fajtája a fasciitis necrotisans (FN), amely az izompólyák mentén terjedő, kiterjedt lágyrészelhalással járó, korán szepszist okozó fertőzéstípus. Leggyakrabban a végtagokat, a hasfalat és a gáttájékot érinti, de ritkán a retroperitoneumban is kialakulhat (7, 8). Az utóbbi előfordulásnál a kiindulási góc általában a hasüregben található (például perforált appendicitis, pancreatitis, pyelonephritis), de felszínes lágyrészgennyedések (például Fournier-gangraena) is ráterjedhetnek a retroperitoneumra, illetve leírtak idiopathiás formát is (7, 9–11). A fasciitis necrotisans kezelése széles spektrumú antibiotikum adása mellett elsősorban sebészi feladat. Igen korai alapos necrectomiát kell végezni, amelyet az utóbbi időben egyre szélesebb körben NPWT-kezeléssel egészítenek ki (12).

A negatív nyomású sebkezelés mellett, hogy elősegíti a sebgyógyulást, jelentősen csökkenti a sebkötőzések, következképpen az egészségügyi személyzet-beteg kontaktusok számát, hiszen a kezelés során használt poliuretán-szivacsok cseréjét és a sebvízit elég általában 3–5 naponta elvégezni. Az utóbbi szempontnak különös jelentősége van a jelenleg zajló Covid-19-világjárványban, hiszen a vírus terjedésének féken tartásában kiemelt szempont az emberek közötti szoros kontaktusok minimalizálása.

Az alábbi esetismertetés egy kiterjedt, a hát lágyrészeit destruáló, fascia necrosissal járó, retroperitoneumba is terjedő tályog sikeres NPWT-kezelését részletezi.

## RÖVIDÍTÉSEK

Covid-19: SARS-CoV-2 által okozott megbetegedés  
 Endo-VAC: endoluminális vákuumasszisztált sebzárás (endoluminal vacuum assisted closure)  
 FN: fasciitis necrotisans  
 iNPWT: incisionális negatívnyomás-terápia (incisional negative pressure wound therapy)  
 LRINEC: fasciitis necrotisansra hajlamosító laborparaméterek (laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis)  
 NPWT: negatívnyomás-terápia (negative pressure wound therapy)  
 PPI: protonpumpagátló  
 VAC: vákuumasszisztált sebzárás (vacuum assisted closure)

## Esetismertetés

Az 52 éves beteg anamnézisében bal alsó végtag traumája miatti femoralis amputáció, 2-es típusú diabetes mellitus, hypertonia szerepel. Cukorbetegsége miatt otthonában metformin- és hosszú, illetve rövid hatású inzulinkezelésben részesült.

Az intézeti felvétel előtti napokban a hátának jobb oldalán, a csípőlapát fölött fokozatosan növekvő, kis ökölnyi fájdalmas elváltozás jelent meg, amely fölött a bőr bepirosodott és kifehélyesedett. A beteg nem emlékezett arra, hogy a hátát sérülés, rovarcsípés érte volna, és hasi panaszja ezzel párhuzamosan nem volt.

A sürgősségi ambulancián készült laborvizsgálat emelkedett gyulladási paramétereket, vala-

**1. táblázat.** Fasciitis necrotisansra hajlamosító laborparaméterek (LRINEC pontrendszer) (18)

Laborparaméterek	Pontszám
C-reaktív protein (CRP), mg/l	
<150 (146,55)	0
≥150	4
Fehérvérszám, G/l	
<15	0
15–25 (22,81)	1
>25	2
Hemoglobin, g/l	
>135	0
110–135	1
<110 (49)	2
Na, mmol/l	
≥135 (141)	0
<135	2
Kreatinin, μmol/l	
≤141 (83)	0
>141	2
Glükóz, mmol/l	
≤10 (8,6)	0
>10	1

mint súlyos anaemiát jelzett (1. táblázat). Ultrahangvizsgálat az elváltozás háttérében sarcoma lehetőségét vetette fel. Mellékletként epehólyag-kövességet, a máj jobb lebenyében haemangiómára jellemző elváltozást, illetve húgyhólyag-követ írtak le.

Belgyógyászati osztályra történt felvétel után az anaemia háttérében okkult gastrointestinalis vérzést feltételeztek. Gasztroszkópia során a gyomor antralis és a kis görbületi területén egy-egy fibrinnel fedett ulcus igazolódott, amely miatt protonpumpagátló- (PPI) és sucralfatkezelést állítottak be. A fekélyből vett szövettani minta sem malignitást, sem *H. pylori*-pozitivitást nem igazolt. Az anaemiát transzfúziókkal rendezték.

A csípőtáji elváltozás punctiója gennyes váladékot eredményezett. Leszívást követően, tekintettel a necroticus elváltozás háttérében felmerülő tumoros folyamat lehetőségére, szövettani mintavétel is történt, amely lobos-necroticus szövetrészletnek bizonyult, malignitás nélkül.

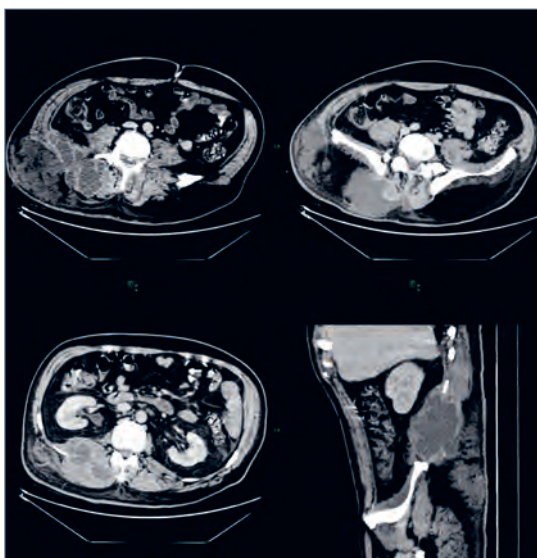
Empirikus amoxicillin-klavulánsav-kezelés mellett a gyulladási markerek szintje csökkenni kezdett. A tenyésztés alapján (széles érzékenyséű *S. aureus*) intravénás gentamicinkezelést indítottak.

Mivel malignus folyamat nem igazolódott, és az elváltozás tályognak bizonyult, a beteget átvettük sebészeti klinikánkra. A sürgős CT-vizsgálat paravertebralisán S4–TH10-ig terjedő, legnagyobb átmérőjében majdnem 30 cm-es tályogrendszert igazolt, amely a m. erector spinae mentén az izomrostok között helyezkedett el, és egy körülbelül 10 cm-es szakaszon a retroperitoneumba is betejedt. Ez a tályogrendszer emellett a csípőlapát fölött elhelyezkedő, körülbelül 10 cm átmérőjű subcutan tályoggal is közlekedett. A gerinccsatorna nem volt érintett. A retroperitoneumban, illetve a hasüregben primer gyulladásgóc nem igazolódott, a tályog kiindulási helye vélhetően a csípőlapát felett lévő necroticus csecsemőfejnyi elváltozás volt (1., 2. ábra).

Sürgős műtét során a csípőlapát fölött lévő tályogüregben kiterjedt subcutan és fascianecrosis észleltünk, és az üreg a CT által leírt paravertebralis, retroperitoneumba terjedő tályogrendszerrel közlekedett. Két külön feltárásból nagy mennyiségű gennyet ürítettünk, ismételt tenyésztést vettünk, emellett alapos necrectomiát végeztünk (3. ábra). Korábbi kedvező tapasztalataink alapján, illetve a jelenlegi Covid-19-járvány miatt a kötözések és ezáltal az orvos-beteg kapcsolat, továbbá az ápoló személyzet és a betegek közötti kontaktusok számának csökkentése céljából negatív nyomású sebkezelés mellett döntöttünk. Méretre vágott poliuretán-szivacsokat helyeztünk a sebekbe, majd 110 Hgmm fo-



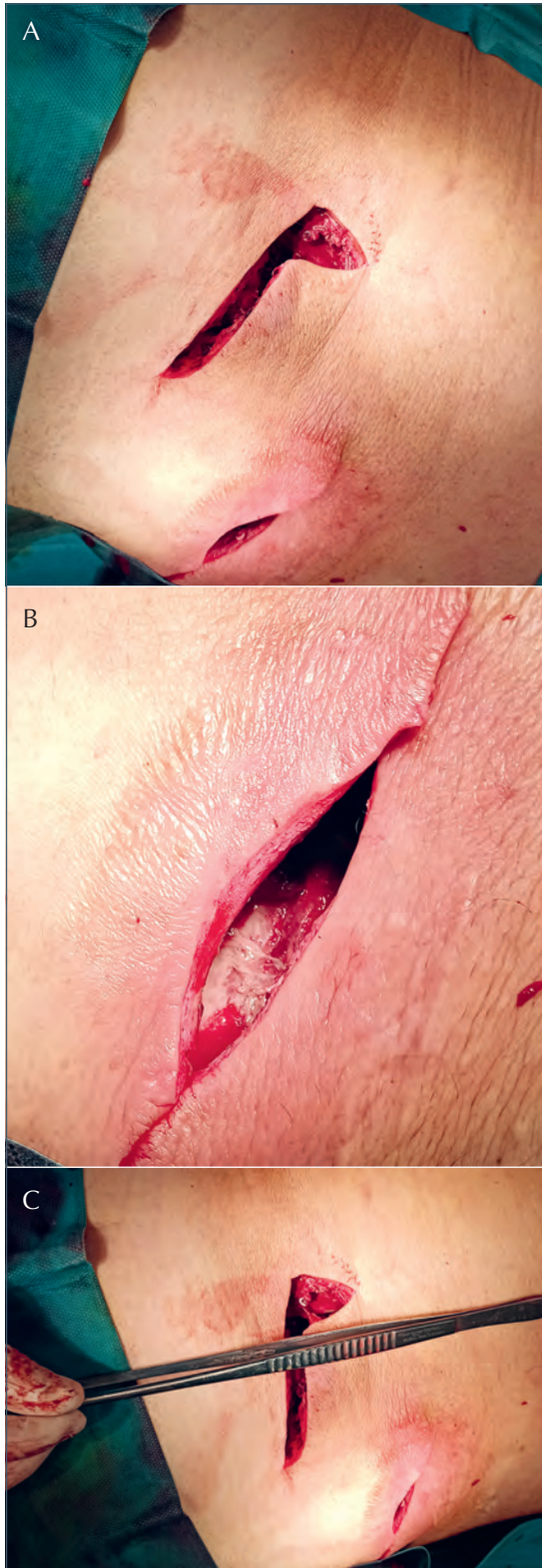
**1. ábra.** Csípőtájékról kiinduló tályogrendszer feltárás előtti képe. A csípőlapát fölötti ökölnyi méretű, necroticus, spontán megnyílt tályog mellett látható a gerinc melletti erythemás duzzanat, mely az előbbivel közlekedő tályogrendszer legfelszínebb pontja. Piros vonallal jelöltük a paravertebralis, bordáig terjedő és retroperitoneumba is terjedő tályog határait



**2. ábra.** A tályog feltárása előtti CT-kép. A csípőlapát magasságában készült fenti kettő axiális képen látszik a kiterjedt lágyrészérintettség mind a glutealis, mind a paravertebralis régióban. Az alsó axiális és sagittális képek a tályog retroperitoneumba terjedését mutatják. Jól látható, hogy a tályog megközelíti, de nem éri el a jobb oldali vesét

lyamatos szívókezelést állítottunk be. Tekintettel a tenyésztési eredményekre, amelyek során az MRSA-t kizártuk, a beteg antibiotikum-kezelését intravénás imipenem-cilastatinra váltottuk, amely kiterjedt Gram-negatív, és pozitív spektruma miatt súlyos, polimikrobiális intraabdominalis fertőzések esetén is hatékony, ugyanakkor nem annyira toxikus, mint az aminoglikozidok.





**3. ábra.** A tályog első feltárása. Közvetlenül az első műtét utáni állapot. Két feltárásból történt a váladék kiürítése és a necrectomia (A). A csípőtájék elváltozása szélesebb necrectomiát igényelt, amely során a glutealis izmokat borító fasciát is eltávolítottuk (B). Hosszú csipesszel jelöljük a paravertebrális tályog határait (C)

A szivacs első cseréjét négy nappal a feltárást követően végeztük. A sebüregek teljesen feltisztultak, alapjuk sarjadásnak indult, necrosis, váladékretenció nem volt (4. ábra). A méretre vágott szivacsokat visszahelyeztük, és ismételt 110 Hgmm folyamatos szívókezelést alkalmaztunk.

Öt nappal később, újabb szivacs cserét végeztünk, amely során a sebek állapotának további jelentős javulását észleltük. A medialis, paravertebralis, retroperitonealis is terjedő tályogrendszer helyén lévő sebet szívódrén felett zártuk. A csípőlapát feletti sebnak csak részleges zárása történt (a kiterjedt necrosis az első feltárásnál itt széles kimetszést igényelt), ezért egy kis méretű szivaccsal folytattuk az NPWT-kezelést a sarjadás elősegítése céljából, 110–180 Hgmm váltakozó szívókezeléssel.

A beteg folyamatosan láztalan volt, általános állapota gyorsan javult, a gyulladásos markerek fokozatosan csökkentek. Antibiotikum-kezelését a szekunder sebzárást követően leállítottuk.

Ötnapos váltakozó NPWT-kezelés után a csípőlapát feletti sebet is zártuk, emellett a medialis sebből a szívódrént eltávolítottuk, és a beteget panaszmentesen otthonába bocsátottuk. Két héttel az exmissiót követően távolítottuk el a varratokat a per primam gyógyult sebekből (5. ábra). A beteget még három hétig kontrolláltuk. Panaszmentes maradt, a gyulladásos értékek normáltartományban maradtak, retencióra utaló folyadékgyülemet a képalkotó vizsgálatok sem igazoltak.

## Megbeszélés

A fasciitis necrotisans (FN) ritka, súlyos, az életet is veszélyeztető progresszív szepszikus állapot. Halálózása napjainkban is nagy, a kisebb-nagyobb számú, többnyire esetismertetés típusú közlések alapján 6–67% (7, 13–16). Érintheti a bőr- és bőr alatti szöveteket, az izomzatot és valamennyi lágyrészt, emellett jellemzően fasciák mentén terjed. Hátterében általában multibakteriális eredet igazolható, de nem ritka a monobakteriális, vagy gombafertőzés okozta folyamat sem (7, 13–17). Hajlamosító tényező a magas életkor, a diabetes mellitus, vese- és májbetegségek, a perifériás érbetegségek, a thrombocytopenia, a hypalbuminaemia és a dohányzás (7, 13–16). Az ismert rizikófaktorok közül az általunk kezelt beteg diabetes mellitusban szenvedett.

A fasciitis necrotisans helyi tünetei a fájdalom, bőrpír, duzzanat, feszülés, előrehaladottabb stádiumban crepitatio és a bőr bullás, necroticus elváltozása. Súlyosabb esetekben általános tünet a láz, a hidegrázás, a hypotensio, a verejtékezés és

a zavartság, amely előrevetíti a szепtikus sokk kialakulását (7, 13–17). A preoperatív diagnózisban segítséget nyújthat a LRINEC pontrendszer, mely a szérúm-CRP, -fehérvérsejtszám, -hemoglobin, -Na, -kreatinin és -glükóz szintjén alapuló score-rendszer (1. táblázat). LRINEC 6 pontérték esetén 90% feletti a pozitív és negatív prediktív érték (14, 18). LRINEC számításakor a CRP az egyik legfontosabb laborparaméter. 150 feletti CRP esetén 4 pontot, míg az alatt 0 pontot számítanak az összesített pontszámba. Esetünkben a beteg felvételekor mért CRP-érték 146,55 mg/l volt, de elképzelhető, hogy amennyiben pár órás eltéréssel történt volna a laborvizsgálat, a CRP meghaladja a megadott határértéket. Az azonnali antibiotikum-kezelés indítása, és az elváltozás punctiója során a gennyes váladék részleges lebocsátása a gyulladással csökkenését okozta még intézetünkbe történő átvétele előtt.

A betegség leggyakrabban az alsó végtagokon fordul elő, de bárhol kialakulhat (13, 16, 17), és ritkán érintheti a retroperitoneumot is. Az esetek döntő többségében valamelyik hasüregi szerv gennyes gyulladásának retroperitoneumra terjedése áll a háttérben, de nagyon ritkán a hasfalat vagy perineumot érintő gyulladás (például Fournier-gangraena) is betörhet a retroperitoneumba, illetve ismert az idiopathiás forma is (7). Esetünkben a fertőzés kiindulási pontja a csípőtájéki feletti lágyrész lehetett. Többek között erre utal, hogy a beteg első tünete a csípő fölötti fájdalmas duzzanat, majd a bőrpír megjelenése volt, melyet a bőr kifekélyesedése követett. A betegnek nem voltak hasi panaszai, a CT-vizsgálat sem igazolt intraabdominalis infektív gócot. Műtéti feltáráskor a szövetek necrosis főleg a csípőtájékon volt észlelhető, és a tenyésztési eredmények is *S. aureus*-t igazoltak. Retroperitonealis, intraabdominalis eredet esetén elsősorban *E. coli*-ra lehet számítani kórokozóként (7).

Az FN sikeres kezelésének kulcsa a gyors diagnózist követő radikális sebészeti feltárással és a kiterjedt necrectomia (7, 13–17). Esetünkben a már korábban említett, azonnali hatékony antibiotikum-kezelés és az elváltozás műtéti feltárása előtti punctiójának köszönhetően szepszis nem alakult ki, habár a tályog mérete a műtéig fokozatosan növekedett (legnagyobb átmérő 30 cm volt). A műtéti feltárással és antibiotikum-kezeléssel napjaink leghatásosabb és leggyorsabb gyógyulást eredményező kezelése az NPWT (7, 13–17). Mi is sikerrel alkalmaztuk a negatívnyomás-terápiát, melyet összesen két hétig folytattunk, előbb folyamatosan, majd a sarjadás folyamatát elősegítő váltakozó üzemmódban.

A sebgyógyulási zavarok, az elhúzódó sebgyó-



4. ábra. A feltárással utáni első szivacscsere. Mindkét seb teljesen feltisztult, alapja sarjad, necrosis nem észlelhető



5. ábra. A gyógyult sebek

gyulás jelentős személyi és anyagi megterhelést jelentenek. Nem véletlen, hogy számtalan kezelési módszert dolgoztak ki a rosszul gyógyuló sebek ellátására, emellett nagy figyelmet fordítanak a sebgyógyulás zavarainak megelőzésére. Ezen törekvések napjainkban talán legforrongóbb területe a negatívnyomás-terápia. A kezelésnek számos előnye van, többek között elősegíti a sebek feltisztulását, a kóros biológiai ágenseket tartalmazó sebváladék folyamatos eltávolítását, gyorsítja a sebgranulációs folyamatát. Kedvező hatásai miatt gyorsítja a sebgyógyulást, csökkenti a kórházi és ambuláns kezelés idejét és költségeit. A módszert széles körben alkalmazzák a különböző sebgyógyulási zavarokban (diabetesláb, fasciitis necrotisans, hálógennyedések, szepitikus has stb.), illetve azok megelőzésére (4, 14, 15, 19–21).

FN esetén az NPWT a fenti előnyök mellett alkalmas a sebészeti necrectomia miatt kialakult szövethiányok „előkészítésére” plasztikai beavat-

kozásokhoz (13, 14). A konvencionális NPWT számos kedvező hatása miatt ma már az FN kezelésének „gold standard”-ja (7, 13, 14, 16, 19). Az NPWT-kezelés speciális formája az instillációs NPWT, amely FN esetén is jó eredménnyel alkalmazható (19).

A Covid-19-pandémia idején különösen fontos a sebek gyógyulási idejének minimalizálása. Kézenfekvő a sebszövődmények kialakulásának megelőzése és a szepszis, nehezen gyógyuló sebek kezelési idejének csökkentése. Az NPWT módszer alkalmazásával jelentősen csökken a beteget kezelő személyzet és a beteg-beteg találkozás száma, mivel 3–5 naponta szükséges csak a kezelés, és ambulánsan is alkalmazható,

szemben a hagyományos nyitott sebkezeléssel, ahol naponta akár több kötéscseré is szükséges (20–22). Az incisionális NPWT (iNPWT) alkalmazása ma már elfogadott a sebfertőzésekre fokozott rizikójú (diabetes, obesitas, szepszis has stb.) betegeknél, és különösen igaz ez Covid-19-járvány idején (20–22). A járvány miatt sajnos gyakoribb az elhanyagolt sebek előfordulása, ami újabb kezelési nehézséget okozhat (20). A szerzők hangsúlyozzák, hogy Covid-19-járvány esetén kiemelkedő jelentősége van az NPWT-nek, mert a beteg és az egészségügyi személyzet kontaktusainak számát (3–5 naponta csak egy kötéscseré) és a posztoperatív kezelés idejét is csökkenti.

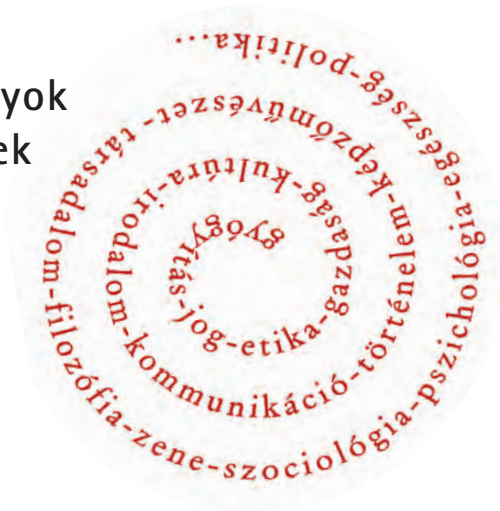
## Irodalom

- Argenta LC, Morykwas MJ. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. *Ann Plast Surg* 1997;38(6):563-76; discussion 577. <https://doi.org/10.1097/0000637-199706000-00002>
- Orgill DP, Bayer LR. Negative pressure wound therapy: past, present and future. *Int Wound J* 2013;10 Suppl 1:15-9. <https://doi.org/10.1111/iwj.12170>
- Mentula P, Hienonen P, Kemppainen E, Puolakkainen P, Leppäniemi A. Surgical decompression for abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis. *Arch Surg* 2010;145(8):764-9. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.132>
- Szentkereszty Z, Csiszók A. Abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis – literature review. *Magy Seb* 2012;65(1):9-13. <https://doi.org/10.1556/maseb.65.2012.1.2>
- Arezzo A, Miegge A, Garbarini A, Morino M. Endoluminal vacuum therapy for anastomotic leaks after rectal surgery. *Tech Coloproctol* 2010;14(3):279-81. <https://doi.org/10.1007/s10151-010-0569-0>
- Weidenhagen R, Gruetzner KU, Wiecken T, Spelsberg F, Jauch KW. Endoluminal vacuum therapy for the treatment of anastomotic leakage after anterior rectal resection. *Rozhl Chir* 2008;87(8):397-402.
- He R, Qi X, Wen B, Li X, Guo L. Successful treatment of a rare extended retroperitoneal necrotizing soft tissue infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(49):e5576. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005576>
- Levine EG, Manders SM. Life-threatening necrotizing fasciitis. *Clin Dermatol* 2005;23(2):144-7. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2004.06.014>
- El Ammari JE, Ahssaini M, El Fassi MJ, Farih MH. Retroperitoneal-necrotizing fasciitis due to chronic pyelonephritis. *J Emerg Trauma Shock* 2010;3(4):419-20. <https://doi.org/10.4103/0974-2700.70763>
- Hua J, Yao L, He ZG, Xu B, Song ZS. Necrotizing fasciitis caused by perforated appendicitis: a case report. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(3):3334-8.
- White NR, Fowler LL. Retroperitoneal and cutaneous necrotizing fasciitis secondary to necrotizing pancreatitis. *J Emerg Med* 2014;47(2):147-9. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2014.02.009>
- Corona PS, Erimeiku F, Reverté-Vinaixa MM, Soldado F, Amat C, Carrera L. Necrotising fasciitis of the extremities: implementation of new management technologies. *Injury* 2016;47(Suppl 3):S66-S71. [https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(16\)30609-X](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(16)30609-X)
- Enyedi A, Mudriczki G, Bazsó T, Györy F, Susán Zs, Damjanovich L, et al. Negative pressure wound therapy for necrotizing fasciitis and compartment syndrome of the upper extremity- a case report. *Negative Pressure Wound Therapy Journal* 2019;6(1):5-8. <https://doi.org/10.18487/npwtj.v6i1.47>
- Hunter J, Quarterman C, Waseem M, Wills A. Diagnosis and management of necrotizing fasciitis. *Br J Hosp Med (Lond)* 2011;72(7):391-5. <https://doi.org/10.12968/hmed.2011.72.7.391>
- Lee JY, Jung H, Kwon H, Jung SN. Extended negative pressure wound therapy-assisted dermatotraction for the closure of large open fasciotomy wounds in necrotizing fasciitis patients. *World J Emerg Surg* 2014;9:29. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-9-29>
- Sun X, Xie T. Management of necrotizing fasciitis and its surgical aspects. *Int J Low Extrem Wounds* 2015;14(4):328-34. <https://doi.org/10.1177/1534734615606522>
- Schipper P, Tieu BH. Acute Chest Wall Infections: Surgical Site Infections, Necrotizing Soft Tissue Infections, and Sternoclavicular Joint Infection. *Thorac Surg Clin* 2017;27(2):73-86. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2017.01.001>
- Wong CH, Khin LW, Heng KS, Tan KC, Low CO. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med* 2004;32(7):1535-41. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000129486.35458.7D>
- Brinkert D, Ali M, Naud M, Maire N, Trial C, Téot L. Negative pressure wound therapy with saline instillation: 131 patient case series. *Int Wound J* 2013;10 Suppl 1:56-60. <https://doi.org/10.1111/iwj.12176>
- Grande R, Fiori G, Russo G, Fioramonti P, Campagnol M, di Marzo L. A multistage combined approach to promote diabetic wound healing in COVID-19 era. *Int Wound J* 2020;17(6):1863-70. <https://doi.org/10.1111/iwj.13476>
- Kirsner RS, Hurd T. Assessing the need for negative pressure wound therapy utilization guidelines: An overview of the challenges with providing optimal care. *Wounds* 2020;32(12):328-33.
- Banasiewicz T, Becker R, Bobkiewicz A, Fracalvierri M, Francuzik W, Hután, et al. Prevention and therapy of acute and chronic wounds using NPWT devices during the COVID-19 pandemic, recommendation from The NPWT Working Group. *Negative Pressure Wound Therapy Journal* 2020;7(2):4-9.

2021 június

# Aszklepion

Orvoslás a  
társtudományok  
és művészetek  
tükrében



*A koronavírus-járvány okozta bezártságra a világ számos múzeuma tárta szélesre virtuális kapuit a közönség előtt.  
(Egymásra néző remetebarangok című írásunk a 236. oldalon olvasható.)*

A képen: a Louvre Múzeum udvara és a piramis, Párizs.



## Az mRNS-technológia kezdetben nem tűnt egyértelmű sikertörténetnek

*Pardi Norbert már egyetemi hallgató korában megismerkedett Karikó Katalinnal, az ő hívására érkezett az Egyesült Államokba, a Pennsylvanai Egyetemre tíz évvel ezelőtt. Azóta is az mRNS orvosi alkalmazhatóságát kutatja, immár az egyetem orvosi karának adjunktusaként. Interjúnkban első kézből származó emlékeket, ismereteket oszt meg velünk arról, hogy az mRNS-technológia hogyan jutott el odáig, hogy ma ennek köszönhetjük a leghatékonyabb koronavírus elleni vakcinákat. Pardi szerint rövid távon az mRNS-vakcinák nem fogják kiszorítani a hagyományos oltóanyagokat, de a technológia egyértelműen a jövő megoldását kínálhatja a fertőző (és talán más) betegségek elleni küzdelemben.*



Pardi Norbert

– Mindenki tanul már a gimnáziumban is a hírvivő, vagyis messenger RNS-ről, amely a fehérjeszintézis során a DNS-ben kódolt információt juttatja ki a sejtmagból a sejtplazmában található riboszómákhoz. Kevesen kutatják ugyanakkor e nukleinsav orvosi alkalmazhatóságát. Ön mikor került kutatói kapcsolatba ezzel a molekulatípussal?

– Karikó Katalinnal együtt Kisújszállásról származunk, családjaink régóta ismerik egymást. Katalin édesapja és az én nagyapám egy hentesboltban voltak hentesek a múlt század közepén. Vagyis régre nyúlik vissza az ismeretség. Katalin 1985-ben ment ki az Egyesült Államokba, és azóta is ott él. A Szegedi Tudományegyetem biológushallgatója voltam 2001-ben, amikor felvettem vele a kapcsolatot e-mailen, hogy szeretnék vele találkozni, és a jövőre vonatkozóan szakmai tanácsokat kérni tőle. Nagyon segítőkész volt, a találkozót is egyeztetni tudtuk, mivel ő minden nyáron hazament Kisújszállásra, hogy meglátogassa az édesanyját, és ekkor egy-két hetet Magyarországon töltött. 2002 nyarán találkoztunk először, és azután rendszeresen beszéltünk. Első kézből értesültem tőle az egymás után tett felfedezéseiről, és gyakran hívott, hogy menjek ki az Amerikai Egyesült Államokba, és dolgozzak vele. Ez végül a Szegeden folytatott doktori tanulmányaim befejezése után, 2011-ben következett be. Miután kiérkeztem a Pennsylvanai Egyetemre, több mint két éven keresztül dolgoztunk együtt, vállt vállnak vetve, majd Katalin elment a BioNTechhez. Én az egyetemen maradtam, és folytattam az mRNS-kutatásokat. Egy ideig Drew Weissman laboratóriumában dolgoztam posztdoktori kutatóként (Weissman hosszú évekig kollaborált Katalinnal is), az utóbbi években pedig már a saját kutatócsoportomban végzem ezt a munkát.

– A Covid-járvány kitörése és a SARS-CoV-2 megjelenése után nagyon hamar elkészült a később

*hatékonyak bizonyult mRNS-vakcina a Pfizer/BioNTechnél, illetve a Modernánál, és ma már mindenki úgy gondol az mRNS-re, mint ami akár mindenféle betegség ellen hatékony lehet, ahol valamilyen fehérjét kell legyártatni a beteg szervezetében. Visszatekintve minden történet egyszerű, de mennyire tűnt reményteljesnek az mRNS a járvány előtti kutatások évtizedei során?*

– Utólag nagyon könnyű okosnak lenni, és sokszor tapasztaljuk, hogy amikor már tudjuk az eredményt, akkor nyilvánvalónak tűnnek az előzmények is, de egyáltalán nem volt a majdani siker ilyen nyilvánvaló a 2020 előtti években. Az első publikáció, amelyben leírták, hogy egy laborban előállított messenger RNS működik állatmodellben (egérben), és arról fehérje képződik, 1990-ben jelent meg. A következő évtizedben mégsem történt sok előrehaladás a területen, ugyanis nem volt egyértelmű, hogy az mRNS végül a humán klinikai gyakorlatban is alkalmazhatóvá válik. Ennek több oka is volt, egyrészt az mRNS nem volt elég stabil a DNS-hez, a másik nukleinsavhoz viszonyítva, másrészt, hogy egy konvencionális mRNS a sejtekbe kívülről bejutatva, bizonyos körülmények között gyulladásozó folyamatokat indíthat be. A harmadik nehézség az, hogy az mRNS, nagy molekula lévén, szinte egyáltalán nem képes bejutni a sejtekbe „segítség” nélkül. Ezért szükség volt olyan csomagolóanyagokra, amely megvédi az mRNS-t a lebomlástól, és elősegíti a molekula bejutását a sejtbe. A megoldások ezekre a problémákra nagyon sokáig nem születtek meg, végül 2005-ben Katalin és Drew Weissman publikálták, hogy ha módosítjuk az RNS-t, akkor csökkenthető az immunaktiválás, és biztonságosabbá tehető a készítmény.

– *Ön hogyan kapcsolódott be a kutatásba?*

– A következő fázisban már én is aktívan részt vettem, és leírtuk, hogy ha az RNS-t zsírmolekulákba csomagoljuk, akkor ez megvédi őket a gyors lebomlástól, és a sejtbe történő bejutást is segíti. Kiderült, hogy még egy szempontból is szerencsénk volt: e lipid-nanorészecskék adjuvánsként viselkednek, vagyis a vakcinában immunserkentőként hatnak. Erre nem is számítottunk, így ez a részlet kivételes szerencsének tekinthető. Ez a fontos mozzanat szerepet játszik abban, hogy a Moderna és a Pfizer által gyártott mRNS-vakcinák jól működnek.

– *Már a kutatások kezdetén a vakcinafejlesztés volt a vizsgálatok fő iránya, vagy inkább a terápiában alkalmazható gyógyszer akartak készíteni?*

– Nem feltétlenül a vakcinát céloztuk meg elsősorban. Drew Weissman immunológus és vakcinológus, így az ő kutatásaiban hangsúlyosabban megjelent ez a cél. Amikor az ő csoportjában dolgoztam, akkor már deklarált cél volt, hogy

oltóanyagot (konkrétan HIV-vakcinát) igyekezzünk fejleszteni. De mindenki nyitott volt arra, hogy az mRNS-t akár egészen más célokra is lehessen használni, mint az az eredeti tervekben szerepelt.

– *A SARS-CoV-2 ellen néhány hónappal a vírus felfedezése után már készen volt a jelenleg is használatos vakcina. A HIV és sok egyéb kórokozó ellen azonban, hosszú évek kutatásai dacára, nem létezik még mRNS-alapú oltóanyag. Mi ennek a különbségnek az oka? Miben más a koronavírus?*

– A koronavírussal óriási szerencsénk volt. Bár az mRNS-platform már a kezünkben volt, de ha őszinték akarunk lenni, akkor el kell ismernünk, hogy mindenféle betegség ellen, mindenféle kórokozóval szemben ez sem véd önmagában; van, ahol egyéb részletes ismeretanyagra is szükségünk van az adott kórokozó biológiájáról, az általa fertőzés során kiváltott immunválaszról. Magam is végeztem kísérleteket HIV-vakcinával, amely ugyanazon a platformon alapult, mint a mostani Pfizer-koronavírusoltás. Az eredményeket két éve közöltük, ezek azonban még nem igazán kimagaslóak: működik, de egyszerűen nem elég hatékony a vakcina. A SARS-CoV-2 és a többi koronavírus viszonylag könnyen támadható vakcinacélpont. Ha visszamegyünk az időben, akkor azt találjuk, hogy a koronavírus-járvány előtt elfogadott összes vakcinát empirikus módszerrel fejlesztették ki. A sikeres preklinikai és klinikai tesztek után legyártották az oltóanyagot (például valamilyen inaktivált vírusvakcinát), és utána az vagy jobban, vagy kevésbé működött a tömeges oltások során. Ez könnyebb vakcinacélpontok (például a SARS-CoV-2) ellen működik, de a nehéz célpontok ellen nem. Az elmúlt tíz évben azonban igen jelentős technikai fejlődés történt az orvostudomány minden ágában, így az immunológiában és a vakcinafejlesztésben is. Mai módszereink már sokkal hatékonyabbak, és lehetővé vált a racionális vakcinafejlesztés. Ez a jövőben még fontosabb szerepet fog kapni.

– *Milyen célpontok ellen működhetnek jobban a racionálisan fejlesztett vakcinák?*

– Vannak rendkívül nehezen megfogható vakcinacélpontok, a HIV tipikusan ezek közé tartozik. A nehézséget az okozza, hogy e kórokozók különösen hatékonyan képesek megkerülni az oltás által kiváltott immunválaszt. A HIV esetében is több probléma van. Az egyik a gyors mutálódás: a HIV gyorsan változik, nagyon sokféle törzse van, amelyek jelentősen különböznek egymástól. Tehát könnyen előfordulhat, hogy az egyik ellen valamennyire működne a vakcina, de a többi ellen nem. Hiába tudják régóta, hogy a HIV melyik felszíni fehérjét kellene megcélozni ahhoz, hogy szuperprofilaktikus vakcinát állít-

sunk elő: ez az envelope (boríték). Ha ez ellen lennének hatékony ellenanyagaink, akkor lenne egy nagyon jó profilaktikus tulajdonságokkal rendelkező HIV-vakcinánk. Csakhogy e fehérje ellen rendkívül nehéz jó ellenanyagot fejleszteni. Még a fertőződést követően is nagyon nehezen (sőt, nem is mindenkinél) tudja az immunrendszer megoldani az effektív, úgynevezett semlegesítő ellenanyagok szintetizálását. A lényeg, hogy ezeknél a patogéneknél először meg kell értenünk, hogy fertőzés esetén milyen immunológiai reakciók indulnak be. A természetes fertőzés és a vakcinálás immunológiai következményei bizonyos mértékig hasonlóak. Ezért nagyon jól kell ismernünk, hogy a természetes fertőzésnél a szervezet milyen választ ad az adott kórokozóra, legyen az akár a sejt, akár a humorális immunválasz. Ha ez sikerül, akkor lesz esélyünk arra, hogy a racionális antigéntervezéssel hatékony oltóanyagot állítsunk elő. Ez az elmúlt tíz évben vált egyáltalán elvileg lehetségessé. Korábban esélyünk sem lett volna arra, hogy a HIV vagy más nehéz patogén célpontok ellen vakcinát tervezünk.

– *Milyen ismeretekre volt szükség ahhoz, hogy ez lehetővé váljon?*

– Például a HIV esetében már pontosan tudjuk, hogyan néz ki a megcélzott envelope fehérje. Azt is tudjuk, hogy amikor hozzákötődik a célsejthez, akkor megváltozik a szerkezete. Sokat dolgoztak azon, hogy miként lehet a fehérjét stabilizálni, hogy ezáltal immunizálni lehessen vele az embereket. Számos olyan nehézség bukkanhat fel tehát a vakcinafejlesztés folyamata során, ami kezdetben sokszor nem is látható. Ha nem értjük meg a vírus biológiáját, akkor önmagában az mRNS-platform sem lesz elegendő a sikeres oltóanyag létrehozásához. A HIV esetén az eredményezhetne sokkal jobb vakcinát, ha ezt a nagyon jó platformot kombinálni tudnánk a racionális antigéntervezéssel.

– *Azt kevés szakember vitatja, hogy jelenleg az mRNS-vakcinák a leghatékonyabbak a SARS-CoV-2 jelenleg terjedő változataival szemben. De mi lesz a jövőben? Mikor várható, hogy a mutálódó vírus megkerüli az mRNS-vakcinák által kialakított immunitást?*

– Bízom benne, hogy a vírus nem fogja tudni legyőzni a vakcinált emberek védettségét. Annyit biztosan kijelenthetünk, hogy a jelenleg ismert vírusvariánsok ellen nagyon jól működik az oltóanyag. Való igaz ugyanakkor, hogy a B.1.351-es (dél-afrikai) mutáns ellen nem olyan hatékonyak az eredeti variáns S-fehérjéje ellen termeltetett semlegesítő ellenanyagok. De még ez is elég lehet bizonyos fokú védelemhez, arról nem is beszélve, hogy az immunrendszer egyéb kompo-

nensei is részt vesznek a védelemben. Itt meg kell említeni a sejt immunválaszt, illetve a nagyon jól működő, de nem neutralizáló ellenanyagokat is. Ezek mind hozzájárulhatnak ahhoz, hogy a vakcinált személy védett maradjon. Összességében tehát nagyon remélem, hogy nem jön létre olyan vírus, amely ellen az oltás már nem lesz hatékony. Ugyanakkor a felvetés teljesen jogos, hiszen ez a szerencsétlen esemény ettől még bármikor előfordulhat, akár a jövő héten, akár egy hónap múlva. Ha ez bekövetkezik, akkor új vakcinát kell készíteni. Ebből a szempontból különösen kedvező, hogy az mRNS-vakcinák rendkívül flexibilisek. A BioNTech vezetői szerint hat hét alatt módosítani lehet majd a vakcinát, hogy az illeszkedjen az új törzshöz.

– *Még ha nem is jön létre a belátható jövőben olyan vírusvariáns, amely ellen már nem véd a vakcina jelenleg alkalmazott változata, a beoltottak ellenanyagszintje idővel csökkenhet. Ez vajon mikor indokolja majd az emlékeztető oltásokat?*

– Tény, hogy az ellenanyagszint idővel csökken, de nagyon fontos tudnunk a csökkenés mértékét. Hiszen tudjuk, hogy vannak olyan oltások, amelyeket az ember megkap gyerekként, és élethosszig tartó védelmet nyújtanak. A koronavírusok esetén talán nem ez lesz a helyzet. A Pfizer- és a Moderna-oltásoknál már rendelkezésre állnak a hat hónapos utánkötésű fázis 3-as klinikai vizsgálatok eredményei, és még ott is 90% feletti hatékonyságot mértek. Az újabb immunizálásra akkor lesz szükség, ha ez az ellenanyagszint a protektív szint alá csökken. Azt egyelőre nem tudjuk, hogy ez mikor fog bekövetkezni. Lehet, hogy egy-két év múlva, de azt is el tudom képzelni, hogy még ennél is később.

– *Az mRNS-vakcinák jelenlegi sikere előre jelezheti-e azt, hogy a jövőben ez a technológia leváltja majd a korábbi oltóanyag-előállítás eljárást, például az elölt vírusokat vagy a vektorvakcinákat?*

– A közeljövőben, a következő években ez nem várható. A korábbi vakcinák egyelőre biztosan maradnak, ugyanakkor elképzelhető, hogy elindul az mRNS-vakcinák térhódítása. Ezen sokat lendítene, ha viszonylag hamar kijönne néhány jó mRNS-vakcina más kórokozók, például az influenza ellen is. Az influenza elleni szezonális oltások hatékonysága hagy kívánnivalót maga után, ezért a Moderna és a Pfizer is elindított egy mRNS-alapú szezonális influenzaoltás-programot. Ha az mRNS-vakcináról bebizonyosodik, hogy sokkal jobban működik, mint a normál inaktivált oltóanyag, akkor ez újabb nagy siker lehetne. Ennek ellenére sem gondolom azonban, hogy az egyéb vakcinák leváltása gyors lesz. Emellett e technológiának is vannak korlá-



ta. Vannak olyan bakteriális kórokozók, például a Streptococcus, ahol nem fehérjék, hanem cukrok az antigének. Márpedig cukrokat nem lehet RNS-en kódolni, így ebben az esetben az mRNS-vakcina elméletben sem működhet.

– *Az mRNS-vakcinák alkalmazhatóságát – különösen a harmadik világban, ahol gyenge az infrastruktúra – az korlátozza, hogy jelenleg a hosszú távú tárolásuk normálhűtőben nem megoldott, hanem mínusz 70 Celsius-fok alatti hőmérsékletet kell nekik biztosítani, különben gyorsan lebomlanak. Lehetségesnek látja-e, hogy a közeljövőben ez a probléma is megoldódhat?*

– Igen, ez egyértelműen elképzelhető, sőt, valószínű és szükségszerű is. Egy globálisan alkalmazható vakcinának muszáj normálhűtőben fél évig elállnia. Szerintem ebben az mRNS-vakcinaplatform esetében is lesz előrelépés, és egy-két éven belül a gyártók meg fogják oldani ezt a problémát.

– *Meddig lesz szükség az oltásokra? Vagyis meddig tarthat a járvány?*

– Ezt sem én, sem senki más nem tudja megmondani. Nagyon remélem, hogy minél gyorsabban és minél több embert sikerül beoltanunk, és ezzel megelőzhetjük, hogy tényleg kialakuljon egy olyan mutáns, ami ellen új vakcinát kell készíteni. A jó hír az, hogy azokban az országokban, például Izraelben, ahol az emberek jelentős része már mindkét vakcinát megkapta, ott gyakorlatilag megállt a járvány, nagyon leesett az esetszám. Ez

azt jelenti, hogy ha ez a szintű átoltottság Magyarországon, és a világ minél több országában bekövetkezik, akkor efféle történésekre számíthatunk. Természetesen problémát jelenthet például India, ahol tombol a járvány, a napi esetszám április végén 350 ezer felett volt (ami ennél akár tízszer több tényleges új fertőzöttet is jelenthet). Ez lehetőséget teremthet arra, hogy egy új variáns kialakulhasson, ami veszélyt jelent minden más országra is. Hiába van Izrael beoltva az eredeti variáns ellen, ha egy új mutáns ellen már nem jó az oltóanyag, akkor bizonyos mértékig az egész vakcinálási programot előről kell majd kezdeni. Ez a legrosszabb forgatókönyv, de nagyon reméljük, hogy ilyesmi nem fog megtörténni.

– *Az mRNS-technológia a vakcinagyártáson kívül milyen szerepet kaphat az orvoslásban? Mennyire megalapozottak a hozzá fűzött remények?*

– Elvileg sokféle betegség ellen lehet hatékony. Én azonban az óvatosabb kutatók közé tartozom. Hiába édes gyermekem az mRNS, úgy gondolom, hogy lesznek még itt komolyabb technikai akadályok, amelyek korlátozni fogják az mRNS-alapú terápiák működőképességét. Állatmodellekben vannak biztató eredmények többféle alkalmazásra, de nagyon kevés humán klinikai adat áll rendelkezésre. Hogy mire lesz jó a klinikai gyakorlatban is, az az elkövetkezendő évek során fog eldőlni.

Az interjút készítette:  
**Katona Ferenc**





## Egymásra néző remetebarlangok Új érintkezések a művészetben, Covid idején

Cziglényi Boglárka

*A Covid-19 koronavírus-járvány 2020 kora tavaszán pillanatok alatt borította fel az életünket, és hosszú évekig fog tartani, mire a társadalomra, a gazdaságra és az egyénre gyakorolt komplex hatását feldolgozzuk. Ebben a megértési folyamatban az első pillanattól kezdve szerepük volt az egyes művészeti ágaknak, amelyek még a látszólagos ellehetetlenülés közepette is elmélyülést és kikapcsolódást nyújtottak, egészen új csatornákon, de talán minden eddiginél személyesebben megszólítva a művészet befogadóját. Kanapén ülve szemezgettünk a koronakorszak alkotásaiból.*

**I**nter arma silent Musae. A latin szállóige (amely az eredeti Cicero-beszédben nem is a műsákról, hanem a törvénykezéstről szólt) ismert magyar fordítása: háborúban hallgatnak a műsák. A műsák azonban, bár sokszor ajkukra fagy az ének, képtelenek hallgatni. Legmélyebb késztetésük, hogy szavakká vagy hangokká formáljanak minden lélettapasztalatot. Az alkotó ember a mélységből is kiált, a legkiszolgáltatottabb vagy legbizarrabb helyzetben is megpróbálja megfogalmazni, műalkotássá emelni azt az élményt, amire először talán szavak sincsenek, vagy ami el akar némítani. A műsák nem hallgatnak háború idején, nem hallgatnak még a hadifogolytáborokban és gettóknak sem, és természetesen a közösségi krízisek idején is hallgatják a hangjukat. Az egyetlen, ami változik, az a művészeti ágak intézményrendszere, mindenekelőtt azok az utak és érintkezési pontok, amelyeken keresztül az alkotások elérik a befogadóikat. A koronavírus-járvány első egy éve gyors és kreatív átrendeződést hozott ezen a téren.

### A remény gyertyái

Eleinte csak néhány hétről volt szó. A fellépéseket és forgatásokat következő hónapra halasztották, és a hirtelen támadt csendben mindenki az új életformát ízlelgette. Az első sokk időszakában a segítségnyújtás gesztusai látványossá váltak: az emberek a megszokottnál jobban érzékelték, hogy egymásra vannak utalva, és meglátták mások szükségleteit, kilépve a hétköznapi anonimitásából. Ennek az új személyességnek a megélésében fontos szerepük volt művészeti alkotásoknak is. A közös éneklés szokása, ami sok helyen elterjedt, katartikus élmény volt,

ahogy a különböző örömtáncok is, köztük a 2020 februárjában indult, az egészségügyben is népszerű „Jerusalema-kihívás”. De ugyanilyen természetes volt a legkülönbözőbb művészek számára az, hogy a karanténéletbe illeszkedő élményeket ajándékozzanak interneten keresztül, a zenés esti mesétől a digitális oktatást segítő irodalomolvasásig, vagy akár a légzőizmokat edző tornáig, amelyet operaénekesek tartottak Covidból gyógyulók számára. Ezek a gesztusok, amelyekben a művészet segítségnyújtásként jelent meg, újfajta, személyes kapcsolódást, szinte családias hangulatot hoztak létre az előadók és a befogadók között.

„Békeidőben” a művészet főleg kielezett helyzeteket és konfliktusokat dolgoz fel, hogy megtanítsa észrevenni a látszólagos béke és rend ambivalenciáit. Krízis idején viszont az alkotás sokszor a békekeresésről szól: a helyzet megoldásának vágya, a felülemelkedés és a szépség keresése dominál benne. Gerhard Richter, az egyik legnagyobb ma élő festő érthető okból tiltakozott, amikor a járvány első hónapjaiban sajtóillusztrációként felkapták egy régi képét, amely egy guriga vécépapírt ábrázol. Richter a vécépapírpánikra utaló, hamar elkoptatott szellemeskedés helyett jóval emelkedettebb tartalmú mémet szeretett volna útjára indítani: azt kérte, hogy egy másik művét, a világító gyertyát ábrázoló, nyolcvanas évekbeli festményét használják inkább a járvánnyal kapcsolatos hírek illusztrálására. Festménye, amely elkészülése idején, anno az NDK-beli békés ellenállást jelképezte, nem csak szimbolikusan akart a remény lángja lenni. Richter gyertyájának 2020-ban eladott nyomatai a járvány által sújtott kölni hajléktalanokat támogatták egy alapítvány közvetítésével; de ugyanabban az időben száz és száz további hasonló



59 Rivoli – A művészet háza, Párizs

kezdeményezés is történt világszerte. A képzőművészet legnagyobb sztárjaitól a kevésbé ismertekig számos alkotó ajánlotta fel egy-egy munkáját az egészségügy, a legkiszolgáltatottabbak vagy éppen a Covid miatt szorult anyagi helyzetbe kerülő művészek támogatására. A szolidaritás a műgyűjtőkre és a nagy aukciós házakra is jellemző volt – igaz, ez utóbbiak könnyebben megtehetők, mivel a műtárgypiac legnagyobb szereplői az első félév komoly visszaesése után hatékonyan felpörgették az online értékesítést.

## Műtárgyak az otthonunkban

A digitális művészetközvetítés korántsem a 2020-as év találmánya. A múzeumok, gyűjtemények már korábban elkezdtek digitalizálni a műtárgyaikat, felismerve azt, hogy a nagy felbontású és színmélységű kép részletgazdag, még az emberi látást is meghaladó hozzáférést biztosít a tárgyakhoz a kutatóknak és a mezei érdeklődőknek egyaránt. Vannak galériák, múzeumok, amelyek már évek óta a nagyközönség számára is hozzáférhető, digitális birodalommal rendelkeznek (mint például a holland Rijksmuseum), míg mások inkább csak a tárgyak dokumentálására használták eddig a fényképezést vagy szkennelést. A kulturális örökség digitalizálásának folya-

mata azonban hatalmas lökést kapott a koronavírus-járvánnyal. Olyan intézmények is kinyitották kapuikat a virtuális világra, amelyek eddig szkeptikusak voltak az online jelenlét iránt, vagy forráshiány miatt nem tudtak hangsúlyt fektetni a kép- és videóanyagaik online kommunikációjára.

Mit vett észre ebből az átlagember? A legtöbben most csodálkoztak rá arra, hogy a múzeumok, képtárak egy része már jó ideje az interneten keresztül is látogatható. Az egyedi műtárgy aurája azonban jobban vonzza az embereket, a Mona Lisa miatt zuhogó esőben is sorok kígyóznak a Louvre pénztáránál. Most azonban nem kígyózhattak, és a digitális tartalommegosztástól ódzkodó múzeumoknak is ki kellett nyújtaniuk a kezüket a látogatóik után, hogy el ne szakadjanak végleg tőlük. Szerencsére a művészetkedvelők is kapva kaptak a karantén idején az interneten elérhető műtárgyakon. Aki jó minőségű, a legapróbb részletekig kinagyítható reprodukciókra vágyik, annak a Google Arts & Culture projektje jó kiindulás, hiszen a legnagyobb képtárak anyagai böngészhetők itt, az Uffizitől a Metropolitan múzeumig, vagy akár a Global Street Art Foundation graffitigyűjteményéig. Egy kis kalandozás ezen az oldalon a formák, színek, stílusok és ötletek robbanásával ér fel, ami napokig inspirációt nyújthat. Aki pedig a képzőművészetet nemcsak a művek közötti



Guggenheim Múzeum – Légi felvétel, Bilbao

véletlenszerű „kotorászással” szeretné megélni, hanem narratívákba ágyazva, az forduljon bátran a múzeumok honlapjaihoz további élményekért. Ugyanis az elmúlt egy évben még a legföldhözragadtabb kiállítóhelyek is kirepültek az online térbe: virtuális kiállítások és séták, interneten közvetített bejárások várják a látogatót, és amikor nincs esemény, akkor is olvashatja például egy-egy műtárgy közérthető bemutatását a közösségi médiában, az adott intézmény oldalán (lásd például a Magyar Nemzeti Galéria vagy a Ludwig Múzeum szellemes ötletekkel teli közösségi oldalát).

2020-ban megtört tehát az a berögződés, hogy egy műtárgy csak akkor fogadható be érvényesen, ha ott állunk vele szemben – és egyúttal az intézményeknek az a (valószínűleg alaptalan) féltelme is háttérbe szorult, hogy ha online is hozzáférhető egy műalkotás, akkor élőben kutya se akarja majd megnézni. Ez az eltolódás nem jelent radikális fordulatot, csak egy olyan folyamat felgyorsulását, ami csendben már amúgy is zajlott. Ráadásul ez a folyamat kifejezetten hasznos társadalmi szempontból: demokratikus, hiszen azok számára is elérhetővé teszi az alkotásokat, akik fizikailag nem férnek hozzájuk (például mert nem tudnak odautazni), széles körben népszerűsíti a művészeteket, forrás- és környezetkímélő, kíméli magukat a műtárgyakat is, és nem utolsósorban befogadó-központú, hiszen az újfajta kommunikáció részeként a kulturaközvetítő intézményeknek muszáj megtanulniuk még közérthetőbben és vonzóbban megszólítani a közönségüket. Ez és az új művészetfogyasztók kinevelése talán hosszabb távon is hatással lesz a művész-közönség párbeszédre. Megeshet, hogy ennek köszönhetően a művészeti trendeket nemcsak a műtárgypiac üzleti hátterű divathullá-

mai fogják irányítani, hanem a művészet közvetlen érzéki és intellektuális élménye is, amiről a „végfelhasználó” ad visszajelzést a választásaival.

Es hogy milyen lesz még a képzőművészet a Covid után? Beke László művészettörténész szerint a Covid egyenesen új korszakot hozott létre. Mások nem látják, hogy ilyen mértékben tükröződne a járvány a most születő alkotásokban, bár a közvetlen környezet intim tere és érdekes módon a tágabb, de nem emberközpontú környezet, azaz az ökológiai téma is erősen jelen van. A hétköznapi tárgyak vizuális újrafelfedezése a művészetpedagógiában is visszaköszönt, aminek terápiás hatása is lehetett a beszűkült mozgástér idején. Az is biztos, hogy az ezerszámra készülő karanténvideóknak és a hálózati megjelenési formáknak köszönhetően a médiaművészet, azaz a mozgókép képzőművészeti felhasználása is nagy inspirációt kapott az elmúlt egy évben.

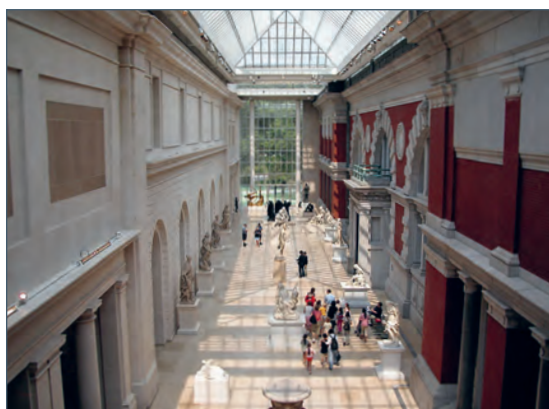
## Katasztrófafilm: régi műfaj, új borzongás

Ha már a mozgóképekről beszélünk, tekintsünk ki a filmek világára is, a filmiparra, ahol egyfelől hónapokig pangás volt, hiszen leállt a gyártás, másfelől viszont a karanténban a fél világ szorozatfüggővé vált – szakszerűbben fogalmazva: erősen növekedett a kereslet a minőségi online tartalmak iránt. Csak a Netflixre 15,8 millió új előfizető regisztrált tavaly, a Warner Bros. stúdió pedig körülbelül húsz új filmje premierjét fogja áthelyezni 2021-ben az HBO-ra. Az online filmnézés kényszerűen felpörgő népszerűsége szintén egy régebbi folyamatot gyorsított fel, mégpedig a mozik lassú haldoklását és az otthoni filmnézésre koncentráló gyártóstudiók és platformok szaporodását. Bár a járvány első évének végére a Netflix és társai már csökkenő népszerűséget regisztráltak a kezdeti felfutáshoz képest, az biztos, hogy a kanapémozi visszavonhatatlanul részévé vált az életformánknak.

De készültek-e egyáltalán új filmek 2020-ban? Igen, és pont a pangás időszaka volt a legérdekeesebb. Bár mára újra beindultak a forgatások világszerte, a stábot akár naponta tesztelő egészségügyi asszisztensekkel, a forgatást ellenőrző Covid-kapitányokkal és a tömegjeleneteket statisztéria helyett digitális trükkökkel vászonra varázsló CGI-mesterekkel, volt néhány átmeneti hónap 2020-ban, amikor új utakra lépett a filmgyártás. Az egyik legfeltűnőbb megoldás a többnyire telefonnal készített magánvideók felhasználása volt. Az ilyen videóknak rejlik, sokféle privát valóság több, a Covid idején készült



*Louis-Vuitton Művészeti Múzeum és Kulturális Központ, Párizs*



*Metropolitan Művészeti Múzeum – Az európai szobrászat udvara, New York*

filmben is hangsúlyosan is megjelenik, megbontva az operatőr központi, teljes látványvilágot uraló szerepét, és több, egymást kiegészítő nézőpontot emel be a történet kibontásába. Ez a technika értelemszerűen jól működik dokumentumfilmeknél is – jó példa erre a Covid-témájú *Utolsó hajóút* vagy a *Covid-naplók*. Az előbbi filmet a 2020 tavaszán karanténhajóvá vált Diamond Princess tengerjáró hajó utasainak felvételeiből szerkesztették össze, az utóbbi pedig öt fiatal filmrendező privát felvételein keresztül dolgozza fel a lockdown társadalmi hatásait. De ezen a módon készült a hátborzongató *Coronation* is, amelyhez a lezárt Vuhanban helyi önkéntesek tucatjai és fizetett stábtagok is készítettek egyéni felvételeket, az Európában tartózkodó Ai Weiwei irányításával.

A privát videók felhasználása mellett kézenfekvő módon a Zoomon készült filmek és sorozatok is megjelentek a palettán. Hogy csak két példát említsünk a sokból: még Zoomon felvett, szellemidézős thriller is készült (*Host*), míg az idei Berlinálén bemutatott *Language Lessons* szerelmi történetet bont ki Zoom-beszélgetésekből. A pandémia nem témája a filmnek, a veszteség, az elzártság és a megnyílás kérdése mégis erőteljesen jelen van, már a film alapját adó kommunikációs helyzet miatt is. A kötelező távolságtartás mint az emberek között amúgy is meglévő távolság metaforája más alkotásokban is megjelenik. Denis Côté rendező *Hygiène sociale* című filmjében például alaposan betartotta a social distancing szabályait: a film teljes egészében a természetben játszódik, és a szereplők egymástól méterekre állva deklamálnak, amitől a film szürreális, színházias stílust és plusz jelentésréteget kapott. Olyan film is akad, amely a szájmazsok használatát vállalta fel (*Bad Luck Banging or Loony Porn*), teljesen megváltoztatva ezzel a szereplők arcának érzékelését és esztétikáját.

Természetesen megszülettek már az első Covid-témájú hollywoodi filmek is. Michael Bay *Songbirdje*, amely a lezárt Hollywoodban készült, átlagos katasztrófafilm lenne, ha nem a 2020-ban megismert járvány elemeiből építkezne, beleértve a vírus mutálódásától való félelmet. A valóság tapasztalatai filmnézés közben szűrődnek be a fikcióba, ami sokak számára irritálónak tette ezt az egyébként minden műfaji elvárásnak megfelelő akcióthrillert. Úgy látszik, a hollywoodi blockbusterek nézőinek is megvan az igé-



Rijksmuseum, Amszterdam

nye arra, hogy a jelen élményeit a maguk összetettségében lássák viszont, és érzékenyen reagálnak, ha egy film az életük még sajtó traumáit leginkább hatáskeltésre használja. Pont emiatt a mainstream filmek világából sokaknak valószínűleg jobban esett a *Karantén melő* című romantikus vígjáték (Anne Hathaway főszereplésével), amely a lezárás és az összezártság napi tapasztalataiból indult ki.

De valószínűleg a járvány húsba vágóan aktuális témájánál még jó ideig a hitelesség igénye lesz a legfontosabb a nézői oldalról. A Covid mindenkinek más történetet jelent, van, akinek tragédiát, másnak csak egy megterhelő időszakot, de a legtöbben tudatában vannak annak, hogy milyen eltérő nehézségekkel és traumákkal szembesült most az emberiség. Ennek az empátiával átélt, komplex közös élménynek egyelőre leginkább a dokumentarista alkotások tudnak megfelelni. Bár Magyarországon fényképezni se nagyon lehet a kórházakban, más országokban az egészségügyön belül is készültek a nagyközönségnek szóló dokumentumfilmek. Ilyen az HBO *Életjelek* című sorozata, amely egy spanyol intenzív osztály covidos betegeinek és az őket ápoló embereknek az életéhez visz közelebb, vagy az *Inside Italy's COVID War*, amely egy olasz kórház küzdelmét mutatja be. De a járványkezelés politikai vonatkozásairól is lehet látni már filmeket, főleg Amerikából (például *Totally Under Control*; *American Catastrophe: How Did We Get Here*).

## Az együttlét illúziója

Miközben a karantén idején kiürültek a városok, és időn túlivá, ismerősségükben is idegenné váltak, az online videokonferenciáknak köszönhe-

tően sorra megnyílt előttünk más emberek napalija, hálószobája. A Zoom és társai segítségével az otthonukban kucorgó emberek lakásaiból egymásra néző remetebanlangok lettek. Ez a személyesség tudta pótolni a személyes jelenlétet, még az internetre költözött színházi előadásoknál is, pedig azoknak a lényegéhez tartozik, hogy a nézők közös térben és közös időben vannak. Valószínűleg az egymás életébe való, akaratlan betekintés jobban pótolja a színház abszolút jelen idejét, mint akár a VR (virtuális valóság) technológiájának színházpótló kísérletei.

Aki bátran keresgélt az elmúlt év színházi programjaiban, az nem csak egyszerű színházi közvetítésekre bukkanhatott, hanem olyan előadásokra is, amelyeket kifejezetten az online térre adaptáltak, és többnyire keresték a kapcsolatot az előadók és a nézők között. Születtek interakción alapuló produkciók, ahol a nézőknek is be kellett kapcsolniuk a kamerát, és azon vagy egy applikáción keresztül kifejezni a reakcióikat, beavatkozni a történetbe, vagy akár esküdtszékként kellett véleményt nyilvánítaniuk. Ezek a megoldások az előadókat is segítették abban, hogy ne légüres térben játsszanak, hanem legyen kapcsolatuk a közönséggel, kialakuljon az együttlét illúziója. Az egyedi, egyszeri élmény illúzióját pedig az olyan szellemes megoldások segítették, mint például a *Restlesslegs* című újcirkuszi előadás meglepetése, amelyben minden nézőnek ki kellett választania a saját vizuális nézőpontját, ahonnan figyelte az eseményeket – méghozzá valamely cirkuszművész testére szerelt kamerán keresztül.

Összességében úgy tűnik, hogy a koronavírus-járvány fellendítette a kultúrafogasztást, és ez jó hír, mert ha csak menekülés volt is ez sokak számára, akkor sem mindegy, ki mibe menekül. A jelenlegi, precedens nélküli helyzetben a kreativitásnak, az alkotásnak kiemelt szerepe van abban, hogy intellektuálisan és érzelmileg is válaszokra találjunk – olyan kérdésekben, amelyek a Covid utáni életünkre nézve is meghatározóak lesznek. Hogyan bánunk önmagunkkal, mire szánjuk az időnket, milyen mélységeket merünk, és milyen magasságokat engedünk megélni magunknak? Mit jelentenek számunkra mások? Hogyan viszonyíthatók egymáshoz az egyes emberekre háruló nehézségek? Az ismeretlenné vált világ mit árul el arról, amikor még minden ismerős volt? Megteremtjük, vagy csak elviseljük az új valóságot?

—  
A szerző: dramaturg, műfordító.  
E-mail: [cziglenyi@gmail.com](mailto:cziglenyi@gmail.com)