

A COVID-19-ről

Szekanecz Zoltán

reumatológus, egyetemi tanár, Debreceni Egyetem ÁOK,
Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

Bevezetés

Kínában 2019 decemberében egy új típusú koronavírus, az ún. SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2) ütötte fel a fejét a COVID-19-nek (Coronavirus Disease 2019) nevezett betegséget okozva. (A COVID-19 tehát a betegség, és nem a vírus neve.) Ez a koronavírus nagyon hasonló azon egyláncú ribonukleinsavat (RNS) tartalmazó vírusokhoz (SARS-CoV-1 és MERS-CoV) amelyek korábban a SARS illetve közel-keleti vírusfertőzést (MERS) okozták. Mostanáig csaknem 100 millióan fertőződtek meg és 2 millió körüli haláleset volt szerte a világon (1).

A vírus a megfertőzendő sejtek, elsősorban a tüdő léghólyagocskáit bélelő hámsejtek felszínén kifejeződő, egyébként a vérnyomás szabályozásában is szerepet játszó ún. angiotenzin konvertáz enzim 2 (ACE2) receptorhoz kötődik, majd bejut a sejtbe. Az ACE2 nemcsak a tüdő sejtjein, hanem a szívizom, vese, nyelőcső, gyomor, bél hámsejteken és fehérvérsejteken is megjelenik, ami magyarázza, hogy a COVID-19 számos szervet érint (lásd később). A fertőzést követően a legtöbb beteg tünetmentes marad, vagy enyhe tünetek lépnek fel. A fertőzöttek 10–20%-ában azonban, döntően idősekben és azokban, akik társbetegségekben szenvednek, súlyos állapot, gyorsan kialakuló légzési elégtelenség, vagy baktérium felülfertőződés következtében szepszis (vérmérgezés) alakulhat ki (2).

A COVID-19 lefolyását azokban, akikben a súlyos klinikai kép is kialakul, alapvetően három szakaszra oszthatjuk. A folyamat kezdetén a vírusfertőzés és az ezzel kapcsolatos általános tünetek dominálnak (I. szakasz). Később, a tüdő megbetegedésével légúti tünetek, tüdőgyulladás alakulhat ki (II. szakasz). Végül, egész szervezetre kiterjedő (szisztémás) gyulladás alakul ki, ami már függetlenedik a vírusfertőzéstől. Ezt a számos szerv betegségét okozó stádiumot az általános gyulladás időszakának (multiszisztémás inflammatorikus szindróma, MIS) nevezzük. Tulajdonképpen ez a III. szakasz felel meg az ún. citokinvihar időszakának, mely időben történő, hatásos kezelés hiányában sajnos akár halálhoz is vezethet (2).

A COVID-19 kialakulása és súlyosbodása

Mint láttuk, a SARS-CoV-2 vírus a felszínén levő ún. tüskefehérje révén kötődik a tüdő léghólyagocskák hámsajtjein és más sejteken jelenlévő ACE2 felszíni receptorhoz. A fertőzött sejt plazmájában a víusból az RNS kiszabadul, ami teret enged a vírus szaporodásának. Mint minden immunválaszban, a kórokozók felszíni fehérjéi a szervezetünk számára idegen antigének, amely ellen az immunrendszerünk ellenanyagokat (antitestek) képez. Nos, a koronavírus tüskefehérjéje és más felszíni fehérjék antigénként viselkednek. A megfertőződött sejtekből a vérbe és a szövetekbe kerülő vírus-eredetű fehérjéket, mint antigéneket, az ún. antigén-bemutató sejtek (pl. szöveti makrofágok) bemutatják az immunsejteknek, ezen belül az ún. T limfocitáknak. Mindezek hatására aktiválódik a sejtes immunrendszerünk és ellenanyagok is képződnek a vírus ellen. Ez önmagában, kontrollált formában még nem kóros, hanem a vírus felismerésére és eltakarítására szolgál. Mint minden fertőzésben, az enyhe COVID-19 esetén is a viszonylag kis mennyiségű vírus által okozott betegséget a szervezet legyőzi, és az egyén meggyógyul (1).

Sajnos teljesen más a helyzet, ha igen nagy mennyiségű vírus jut be a szervezetbe, amit az immunrendszerünk már nem tud maradéktalanul elpusztítani. (A súlyos COVID-19 kialakulásának esélye összefügg a fertőző vírusszámmal.) Hasonló a helyzet idősekben, vagy akik idült betegségekben szenvednek. Az ő immunrendszerük ugyanis gyengébb, általában is hajlamosabbak a fertőzésre, és egy kifejezett SARS-CoV-2 vírusfertőzést nem tudnak egyszerűen legyőzni. Ez esetben az immunrendszer „túlpörög”, az említett makrofágok és más immunsejtek nagy mennyiségű gyulladáshoz vezető fehérjéket (ún. citokineket, bradikinint) termelnek, és ez már, a vírusfertőzéstől függetlenül elszabaduló citokinviharhoz, MIS-hez vezet (3, 4).

A citokinek gyulladáshoz vezető fehérjék, melyeket a különböző fehérvérsejtek, de más sejtek is termelnek általános gyulladás esetén. Minden gyulladáshoz vezető betegségben (pl. tüdőgyulladás, bélgyulladás, ízületi gyulladás) nagy mennyiségben termelődnek ezek a citokinek. Megfigyelték, hogy a COVID-19 súlyossá válása során fellépő szervi tünetek, így a tüdő, bélrendszer, szív, idegrendszer, máj, vesék (lásd később) károsodását is ez a kifejezett gyulladás okozza. Mindez azért fontos, mert a betegség kezdetén, a vírus által kiváltott I. szakaszban a vírusellenes kezelés javasolt, de a MIS idején (III. szakasz) már inkább a gyulladásgátló szteroidoktól és a citokin-gátló gyógyszerektől várható siker (2).

Tulajdonképpen a vírusellenes védekezésben alapvető szerepet játszó interferonok is citokinek, de ezek csökkent termelődése figyelhető meg súlyosabb COVID-19 betegekben. Ezzel szemben a gyulladáshoz vezető citokinek közül ki kell emelni az interleukinokat (pl. IL-6, IL-1). Azért érdemes ezt megjegyezni, mert a súlyos citokinvihar kezelésében ma éppen az IL-6 és IL-1 elleni gyógyszerek

terjedtek el (lásd később). Emellett újabban egyre többet lehet olvasni a bradikininről, amely tulajdonképpen nem citokin, hanem másfajta gyulladási fehérje. A bradikinin termelése ugyanis összefüggésben van a már említett ACE2-vel, és a bradikinin is felelős a COVID-19 betegekben megfigyelhető vérnyomás és szívproblémákért (3).

A citokinek termelődése részben magyarázhatja, hogy a súlyos citokinvihar és MIS miért elsősorban az idősekben lép fel. Egyrészt persze az idősebbekben számos társbetegség van eleve is, ami miatt, mint láttuk, immunvédekezésük csökken. De kimutatták, hogy idősebbekben eleve alacsonyabb a védő interferonok szintje, míg a kóros IL-6 termelése fokozott és elhúzódóbb a fiatalabbakhoz képest. Ugyancsak lehetnek nemi különbségek is, melynek hátterében hormonális tényezők szerepe is felvetődik. A COVID-19 egyértelműen a férfiakban mutat súlyosabb lefolyást: az intenzív osztályon kezelték nagy része férfi. A nőkben feltételezhetően erősebb immunválasz alakul ki a vírus ellen, de természetesen egyéb tényezők (pl. a dohányzás) is szerepet játszhatnak abban, hogy egy betegben mennyire súlyos lesz a COVID-19 lefolyása (3, 4).

A COVID-19 klinikai tünetei és felismerése

A COVID-19 betegség lefolyását sematikusan az 1. ábra mutatja. A citokinvihar következtében kialakuló klinikai tünetegyüttesre láz, a fehérvérsejtek esetleg a vérlemezék alacsony száma, a véralvadás zavara jellemző. Súlyosabb állapotban általános tünetek (láz, fáradékonyosság, gyengeség, fogyás) mellett légzőszervi (szapora légvétel, fulladás, csökkent oxigén-ellátottság, majd légzési elégtelenség), szív-érrendszeri (szapora szívverés, alacsony vérnyomás, szívritmuszavarok, esetleg heveny szívelégtelenség), gyomor-bélrendszeri (hányás, hasmenés, májfunkciós zavarok), vese, idegrendszeri (erős fejfájás, a szagok és ízek érzésének zavara, esetleg zavartság, beszédzavar, alvászavar, hangulatzavar) és egyéb szervi tünetek (bőrkiütés, ízületi és izomfájdalmak, vizenyő-képződés) jelentkezhetnek (2).

Ahhoz, hogy a fertőzés terjedése időben megakadályozható legyen, illetve a beteg mielőbb a megfelelő kezelésben részesüljön, a korai felismerés elengedhetetlen. Jelenleg ennek alapja az orrgaratból vagy a torokból törléssel vett mintából a vírus RNS-ének kimutatása az ún. PCR (polimeráz láncreakció) módszerrel. Ezzel a laboratóriumi módszerrel a vírusban levő RNS nukleinsavat sokszorosára szaporítják és emiatt már kimutathatóvá válik. A PCR fajlagossága 100% (azaz aki pozitív azt szinte biztosan kimutatja). Ehhez azonban a megfelelő (optimális mennyiségű és minőségű) mintavétel elengedhetetlen. Elegendő RNS hiányában ugyanis a vizsgálat álnegatív eredményt adhat, ezért erős klinikai gyanú esetén 48 óra múlva ismételt mintavétel javasolt. A PCR teszt mellett elérhető az ún. antigén gyorseszteszt is. A mintavétel ugyanez, de a gyorseszteszt percekben belül eredményt ad. Ennek a vizsgálatnak a pontossága azonban elmarad a

PCR-étől, ezért csak pozitívítás esetén szabad az eredményben megbízni. Ha az antigén gyorsteszt negatív, akkor mindenképpen PCR-t is végezni kell (1).

A vírus RNS illetve antigén kimutatása, ami a vírusfertőzés igazolására szolgál, nem tévesztendő össze az ellenanyagokat kimutató szerológiai vizsgálattal. Az ún. immunglobulinokat (IgM és IgG) kimutató szerológia a vírusfertőzést vagy a vakcinációt követően a korábbi fertőzés igazolására illetve a védettség kimutatására szolgál, nem pedig az aktuális fertőzés kimutatására. Az IgM és IgG antitestek a vérből könnyen meghatározhatók. Ezek títtere relatíve lassan emelkedik, ezért a fertőzést követő első napokban nem mutathatók ki (1).

A vírus-diagnosztikán túl, már a kialakult COVID-19 betegség igazolására és követésére mellkasröntgen illetve CT javasolt a tüdőgyulladás igazolására, vérértékelések az oxigén-ellátottság felmérésére, különböző laboratóriumi vizsgálatok a vérképzőszervek, máj, vese károsodásának kimutatására és speciális vizsgálatok a szervi érintettségek felismerése végett (pl. EKG, szívultrahang, idegrendszeri vizsgálat). Nagyon fontos bizonyos laboratóriumi eltérések vizsgálata azért is, mert a gyulladás, véralvadás-zavar, trombóziskészség korai felismerése, illetve követése fontos lehet a betegség lefolyásának megítélése, előrejelzése, továbbá a megfelelő gyógyszeres kezelés kiválasztása szempontjából (1. ábra) (1, 2).

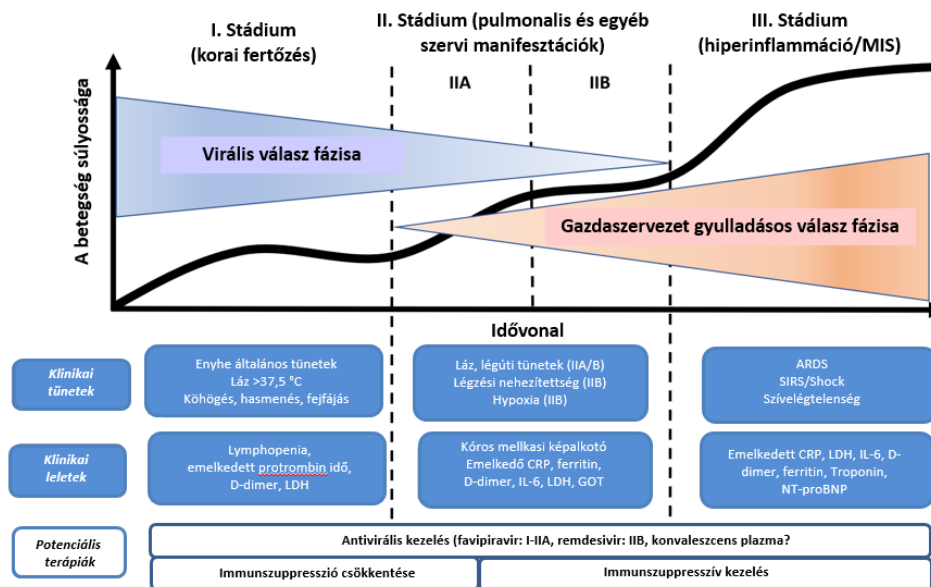
A COVID-19 kezelése

Nagyon fontos elkülöníteni a kezelést a megelőzéstől!!! Az itt tárgyalt vírusellenes vagy gyulladáscsökkentő kezelés a már kialakult COVID-19 meggyógyítására szolgál betegekben. Ezzel szemben a védőoltások egészséges egyéneknél a vírusfertőzés megelőzését célozzák.

Az 1. ábrán bemutatott szakaszok szerint haladva, amikor a vírusfertőzés tüneteinek jelentkeznek (I. fázis), igen enyhe esetben csupán annyit kell tennünk, mint bármilyen megfázás esetén. A vírusfertőzés igazolása után a pozitív személy, akkor is, ha tünetmentes, karanténba kerül. Enyhe tünetek esetén elegendő vitaminok (D és C-vitamin) szedése, nyomelemek (pl. cink) bevitel, bőséges, egészséges táplálkozás, bő folyadékfogyasztás, lázcsillapítás. Középsúlyos tünetek kapcsán aspirint is alkalmaznak. A korai COVID-19 kezelése kapcsán a médiában számos csodaszerrel kapcsolatban jelentek meg közlések, de ezek többségének hatása nem bizonyított, így ezeket itt nem is említjük (2, 5).

Később, kifejezettebb tünetek esetén, és főleg amikor már tüdőgyulladás alakul ki (de nincs légzési elégtelenség) (II. szakasz), a vírusellenes szerek alkalmazása javasolt az eddigiek mellett. Ezt a háziorvos, illetve az illetékes kórház intézi. Hazánkban a favipiravir és a remdesivir terjedt el. Ezeket a szereket korábban más vírusos betegségekre fejlesztették ki, de úgy tűnik, bevált a SARS-CoV-2 vírus ellen is. A favipiravir tablettás készítmény, otthon is szedhető, míg a remdesivirt intravénás infúzióban adagolják, ezért csak kórházi körülmények

között adható. A beteg állapota és a háziorvos szabja meg, kiket kell kórházban kezelni. Újabban olyan, különleges vírusellenes készítmények is megjelentek, amelyek a koronavírus elleni ellenanyagok és meggátolják a SARS-CoV-2 vírus szaporodását. Ezek a fehérjék a vírus tüskefehérjéjéhez vagy az ACE2-höz kötődnek és így a fertőzőképességet gátolják. Ezek a biológiai szerek, melyek közül a bamlanivimabot a közelmúltban hazánkban is alkalmazni kezdték, rendkívül drágák, és csak súlyos vírusfertőzés esetén, kórházi körülmények között alkalmazhatók a légzési elégtelenség kivédésére. Ugyancsak ebben a szakaszban alkalmazható a már gyógyult betegek vérplazmája (ún. konvaleszcens plazma), ami nagy mennyiségben tartalmaz vírusellenes immunfehérjéket (ellenanyagokat), így alkalmas lehet a középsúlyos betegekben a súlyosbodás megelőzésére. Ugyanígy alkalmazható a több ezer személy véréből tisztított, nagy dóziszú, intravénás immunglobulin is (1. ábra) (2, 5).



1. ábra. A COVID-19 három stádiuma a vírusfertőzéstől a citokinviharig. Kialakulás, lefolyás, vizsgálatok és kezelések.

Végül, a III. szakaszban már a citokinvihar/MIS képe látható. Bár az egész folyamatot a vírus indította el, ebben a fázisban, mint klinikai vizsgálatok kimutatták, az említett vírusellenes szerek önmagukban már nem hatékonyak. Olyan gyulladásgátló gyógyszereket kell alkalmazni, amelyek már előrehaladott állapotban, légzési elégtelenség esetén is lassítják az általános gyulladást, és ezzel megelőzik a szervi károsodást. Az ajánlások szerint gyulladásgátló tünetek és laboratóriumi eltérések esetén, súlyos állapotban, első vonalban szteroidok

(dexametazon, metilprednizolon) alkalmazása javasolt. Ha néhány nap alatt kiderül, hogy ez nem kellően hatékony, és a laborvizsgálatok is alátámasztják a citokinvihar jelenlétét (igazi citokinvihar csak a kórházba kerülők mintegy 10%-ában alakul ki), akkor citokin-ellenes fehérjéket, biológiai ellenanyagokat kell adni. Az IL-6 gátlására az ún. tocilizumab, az IL-1 ellen pedig az anakinra alkalmazható megfelelő körülmények között. Egy másik gyógyszer, a baricitinib egyrészt többféle citokin termelődését, másrészt a vírus sejtbe jutását is gátolja. Újabban előrehaladott stádiumban engedélyezték a baricitinib és a vírusellenes remdesivir kombinált alkalmazását is. A tocilizumabot, anakinrát és baricitinibet rutinszerűen használják autoimmun betegek kezelésére, ezért eleve volt velük klinikai tapasztalat Magyarországon is. Később kerültek be a COVID-19 kezelési protokolljába (3, 4). Hazánkban is már több száz beteg kapott citokin-gátlókat elsősorban a nagy egyetemi és országos központokban (6), így Debrecenben is. Ebben az esetben is meg kell említenünk, hogy kezdetben ígéretes gyógyszerek (pl. az eredetileg a malária kezelésére alkalmazott hidroxiklorokvin) később nem állták ki az idő próbáját, így alkalmazásuk nem javasolt (3, 4).

Néhány klinikai vizsgálatban a fenti gyógyszerekkel csalódást keltő eredmények születtek. Ezek alapján derült ki, hogy a gyógyszeres kezelést racionálisan, az 1. ábrán is bemutatott szakaszoknak megfelelően kell tervezni. A vírusellenes szerek igazából csak az I., esetleg II. szakaszban hatékonyak. Másrészt a citokin-ellenes szerek „megbuktak” ha túlzottan korai szakaszban alkalmazták őket. Optimálisan az IL-6 és IL-1 ellenes szereket a III. szakaszban kell alkalmazni, nem túl korán, és nem túl későn, akkor, ha a citokinvihar igazolódik, de a beteg még nincs a sokszervi károsodás fázisában. Megjelöltek egy kb. 1–2 hetes időablakot, amin belül optimális a gyulladásgátlók alkalmazása. Fontos továbbá, hogy jellemző laboratóriumi vizsgálatokkal igazolni kell a citokinvihart, máskülönben a tocilizumab, anakinra vagy baricitinib nem lesznek hatékonyak. Ugyancsak kiderült, hogy az intubáció rossz kimenetelt sejtet, ha a beteg már lélegeztető gépre kerül, az említett gyógyszerek kevésbé hatékonyak. Ezért is mindent meg kell tenni, hogy a citokinvihar kezelése optimális időben történjen (3).

Végül, meg kell említenünk a híres hálózatkutató, a magyar származású, jelenleg Bostonban dolgozó Barabási Albert-László és munkatársai munkáját. Ők egy hálózatot rajzoltak fel, melyben feltüntették az összes, a COVID-19 kialakulásában szerepet játszó sejt és molekuláris mechanizmust. Ezt összevetették több száz rendelkezésre álló gyógyszermolekula hatásmechanizmusával. A két „halmaz” kereszteződése során csaknem 60 gyógyszert emeltek ki, melyek, egyelőre teoretikusan, alkalmasak lehetnek a COVID-19 kezelésére. E gyógyszerek között antibiotikumok, daganatellenes szerek, sőt szívgyógyszerek is vannak. Jelenleg folyik ennek az adatbázisnak a tisztítása, hogy a legígéretesebb gyógyszerjelölteket kiemeljék, és klinikai vizsgálatok alá vessék (1).

A COVID-19 kimenetele és post-COVID betegség

A COVID-19, még tüdőgyulladás esetén is, a legtöbb esetben 2 héten belül meggyógyul, és nem, vagy alig maradnak maradványtünetek. Az átvészelt fertőzést követően legalább 3 hónapig védettség marad fenn, aminek jelenleg a védőoltások (lásd később) szempontjából is jelentősége van. Amikor a már említett immunválaszt (IgM és IgG) megvizsgálták, a legtöbb betegben 3 hónapig elegendő ellenanyagszint volt a vérben, de 3 hónap után az IgM és IgG szint is jelentősen csökkent. Emellett a memóriasejtek révén sejtes immunitást is nyerünk a fertőzés után, amelynek időtartama hosszabb, akár 6–8 hónap is lehet. Ebben az időszakaszban a SARS-CoV-2 fertőzésen átesett egyén immunis az újabb fertőzés ellen, később, mint több esetben tapasztaljuk, újrafertőződés lehetséges (2).

A COVID-19-en átesett betegek mintegy 10%-ában azonban tartósan, akár hetekig, hónapokig is fennmaradhatnak a tünetek. Ezt hívják post-COVID (COVID-19 utáni) szindrómának. Ez főleg olyanokban jelentkezik, akinek súlyosabb volt a betegsége (pl. gépi lélegeztetés történt), nagyobb mennyiségű vírussal fertőződtek, a kezelés nem volt megfelelő, vagy túl korán tértek vissza a munkába, sportba. Ugyancsak megfigyelték, hogy a post-COVID betegekben a szokottnál alacsonyabban marad a védő interferon szintje, és a citokinvihar elhúzódhat. Az ilyen betegek elhúzódóan gyengeségről, fulladásról panaszkodnak, emellett ízületi- és izomfájdalmak, vérnyomás és szívritmus-problémák, gyakori fejfájás, szédülés, megmaradó íz érzés vagy szaglászavar, esetleg alvászavar, memóriazavarok, depresszió jelentkezhetnek. A legfontosabb a tüdő állapota. A gyulladás normális esetben felszívódik, de a fent felsorolt körülmények esetén a gyulladás átalakul kötőszövvé és ez már csaknem végleges károsodást okozhat a tüdőben. A beteg hosszú távú sorsa azon is múlik, hogy mennyire kiterjedt a tüdő, illetve a többi szerv károsodása. Ha korán, időben beavatkozunk, csökkenthető a hosszabb távú károsodás, ha ez hónapokig fennmarad, akkor már kisebb az esély, hogy ezek visszafordíthatók. A post-COVID szindrómát megelőzni könnyebb, mint kezelni. Fontos a vírusellenes és/vagy gyulladásgátló kezelés korai elindítása mellett a gondos ápolás, hasra fektetés, légző torna. Emellett a betegnek sokáig kell pihennie, holott sokan idő előtt térnek vissza a munkába. A sportolók rehabilitációja külön figyelmet igényel. A COVID-19 után a beteget a háziorvosnak követni kell és elhúzódó post-COVID tünetek esetén rendszeresen követni, gondozni és szükség esetén szakorvoshoz küldeni. Sajnos nincs biztos módszer a post-COVID megelőzésére és kezelésére. Ebben az esetben is számos csodaszerről jelentek meg ajánlások a médiában. Összességében továbbra is a megfelelő táplálkozás, a D és C-vitamin, aszpirin szedése javasolt. Az alvászavar kapcsán megbízható tapasztalatok vannak melatoninnal. Mindezeket azonban csak orvosi ellenőrzés mellett szabad alkalmazni (7).

Védőoltások COVID-19 ellen

Valószínűleg a legnagyobb érdeklődés a vakcinákkal kapcsolatos. A védőoltások lényege, hogy egy beadott vagy a szervezetben termelt antigénre ellenanyag- és sejtes választ adunk és ez védettséget okoz. Az aktívan előidézett, irányított immunizáció, azaz a vakcináció mesterségesen idéz elő hosszantartó, eredményes immunválaszt biztosító immunmemóriát. Az immunrendszer emlékszik a már „látott” antigénre, annak másodszori, harmadik, többedik érkezése gyorsabb, hatékonyabb immunválaszt eredményez. Ezért van az, hogy számos esetben, mint látni fogjuk, két oltást kell adni: az első felkészíti az immunrendszert („prime”), a második pedig a már ismert antigén révén egy sokkal erősebb immunválaszt indukál („boost”). Ez magyarázza azt is, hogy az első oltást követően a védettség még korlátozott, és teljes védettség a második oltás után kb. egy héttel alakul ki (1, 8).

Jelenleg több, mint 90 SARS-CoV-2 vírus ellenes vakcina áll kipróbálás alatt I-II-III. fázisú klinikai vizsgálatokban. Az I. fázisú vizsgálatba csupán néhány személyt vonnak be, akiken tesztelik a vakcina biztonságosságát (mellékhatásokat) és az alkalmazott dózist. Ebben a fázisban limitáltan vizsgálják a vakcinára adott választ is. A II. fázisú vizsgálatba már több száz egyént vonnak be, akikben részletesebb vizsgálják a válaszadást és a mellékhatásokat. Ebben a fázisban már placebo is van (akiket nem oltanak aktív oltással) és külön vizsgálják már a gyermekeket és időseket is. A III. fázisú vizsgálatban több ezer–tízezer személy vesz részt. A már előrehaladott stádiumban levő védőoltásokat 25–40 ezer személyen próbálják ki. Mindig van placebo kar, és itt már teljes körben vizsgálják a hatékonyságot és biztonságosságot. A vakcina-fejlesztést naprakészen több honlapon is lehet követni (8).

A legelőrehaladottabb állapotban, azaz a III. fázisú fejlesztés végén járó, azt befejezett vagy már engedélyezett vakcinákat az 1. táblázat mutatja. (Ez a cikk 2021 februárjában készült, tehát, ismerve a vakcina fejlesztés gyorsuló ütemét valószínűleg, a cikk megjelenéséig e tekintetben az információ frissítésre szorul (8). A jelenleg alkalmazásban levő vagy megelőző fázisban levő vakcinákat négy csoportra oszthatjuk. A legklasszikusabb vakcinák (I. generációs) a teljes, de elölt vírus vakcinák. Ilyet alkalmaznak pl. az influenza ellen is. Itt a teljes vírust, annak összes fehérjéjét bevisszük a szervezetbe. Általában erős immunválasz keletkezik. Hátránya lehet, hogy mivel sokféle antigén-természetű fehérje beoltása történik, gyakoribb az allergiás reakció és bizonyos autoimmun betegségek. Ebbe a csoportba tartoznak a Sinopharm és Sinovac kínai vakcinák. A teljes vírus helyett a vírus egyik fehérjéjét, mint pl. a tüskefehérjét is be lehet adni a szervezetbe. Ilyen szintén fehérje-vakcina a II. generációs Novavax védőoltás. A III. generációs vektor vakcinák esetében egy másik, nem osztódó vírus (adenovírus) génjébe ültetik be a SARS-CoV-2 vírus egyik fehérjéjét (jellemző-

en a tüskefehérjét) kódoló gént. Ennek hatására nagy mennyiségben termelődik a sejtben tüskefehérje, amely ellen a szervezet immunválaszt indukál. A hatékonyságot alumínium-hidroxid adjuvánssal fokozzák, emiatt ritkán esetleg autoimmun jelenségek léphetnek fel. Emellett azok, akik korábban átestek adenovírus fertőzésen, azokban esetleg olyan ellenanyagok képződnek, ami hatástalaníthatja a vakcinát. Ide soroljuk az Oxford-AstraZeneca, a Johnson&Johnson, a Sputnik V és CanSino védőoltásokat. Végül, a legmodernebb, IV. generációs hírvivő (messenger) RNS (mRNS) vakcinák csak a vírus nukleinsavát tartalmazzák, fehérjét nem. Liposzóma részecskékkel juttatják be ezeket a sejtbe, ahol a plazmában szaporodva termelik meg a vírusfehérjét, amely ellen a szervezet ellenanyagot készít. Fontos, hogy génállomány nem jut a sejtmagba, csak a plazmába. Korábban ezt a típusú vakcinát még nem használták. Ilyen a Pfizer-BioNTech és a Moderna vakcina (1. táblázat).

1. táblázat. COVID-19 vakcinák előrehaladott fejlesztésben

Vakcina típus	A vakcina neve/gyártója	Származási ország	Hatékonyság, adagolás, tárolás	Fejlesztési/engedélyeztetési fázis
Inaktivált teljes vírus vakcinák (I. generációs)	Sinopharm	Kína	79,4%, 2x, 4°C	III. fázis folyamatban, veszélyhelyzeti engedély Magyarországon
	Sinovac	Kína	50,4%, 2x, 4°C	III. fázis folyamatban
Vírus fehérje vakcinák (II. generációs)	Novavax	USA/UK	89,3%, 2x, 4°C	III. fázis folyamatban
Adenovírus vektor vakcinák (III. generációs)	Oxford-AstraZeneca	Egyesült Királyság/Svédország	62-90%, 2x, 4°C	III. fázis lezárult, EMA* engedély
	Johnson&Johnson (Ad26)	USA/Belgium	57-72%, 1x, 4°C/-20°C	III. fázis lezárult
	Sputnik V, Gamaleya (Ad5 és Ad26)	Oroszország	91,4%, 2x, -20°C	III. fázis folyamatban, OGYÉI engedély Magyarországon
	CanSino (Ad5)	Kína	79%, 1x, 4°C	III. fázis lezárult
RNS vakcinák (IV. generációs)	Pfizer/BioNTech	USA/Németország	95%, 2x, -70°C	EMA* engedély
	Moderna	USA	94,5%, 2x, -20°C	EMA* engedély

*EMA: Európai Gyógyszerhatóság

Az elfogadott kritériumok szerint a védőoltás hatékonyságának legalább 50%-osnak kell lennie. Az 1. táblázatban látszik, hogy ennek a feltételnek mind-egyik feltüntetett védőoltás megfelel. Egyes oltásoknál széles határok között (pl. Oxford-AstraZeneca 62–90%) a hatékonyság, ami arra utal, hogy bizonyos vírus mutánsok esetén ugyanannak a vakcinának alacsonyabb lehet az effektivitása. Mint látható, a legtöbb vakcinát kétszer kell adni, általában 21–28 napos időköz-zel. Kivétel a Johnson&Johnson vektor vakcina, amit egyszer is elegendő alkalmazni, illetve a Sputnik V oltásból is készül egyszer adandó „Sputnik light”

oltás. Az eltarthatóság tekintetében a Pfizer-BioNTech vakcinát -70°C -on kell tárolni, ami különleges felkészültséget és logisztikát igényel. A többi védőoltást vagy mélyhűtőben (-20°C) vagy hűtőszekrényben ($2-8^{\circ}\text{C}$) lehet tárolni. Az EU-ban általában azokat a gyógyszereket és vakcinákat szabad használni, amit az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) engedélyez. Ezt az engedélyt eddig (a kézirat írásakor) a Pfizer-BioNTech, a Moderna és legutóbb az Oxford-AstraZeneca vakcinák kapták meg. Lehetőség van azonban arra is, hogy egy adott ország vészhelyzeti engedélyezést végezzen, így kapott a közelmúltban engedélyt magyarországi alkalmazásra a Sputnik V és a Sinopharm vakcina (1. táblázat) (8).

Számos gyakorlati kérdés merül fel e védőoltásokkal kapcsolatban. A közlemény írásakor még csak a Pfizer-BioNTech és Moderna vakcinákkal oltottak Magyarországon. Erre a két védőoltásra vonatkozóan rendelkezünk a legtöbb információval.

Alapvető kérdés, hogy a vakcináció meddig ad védeltséget. Jelen pillanatban, a klinikai vizsgálatok alapján, annyi bizonyos, hogy mindkét mRNS vakcina legalább három hónapig hatékony. Indirekt módon következtetni lehet a természetes COVID-19 fertőzés utáni védeltségéből. Mint korábban írtuk, a COVID-19 fertőzést követően kb. 3 hónappal kezd jelentősen csökkenni az IgM és IgG válasz. Van olyan angliai tanulmány is, melyben több mint 12000, COVID-19-en átesett egészségügyi dolgozón végzett vizsgálatban a védeltség 6 hónapig is eltartott. A Pfizer-BioNTech vakcina esetében közölték, hogy az oltásra adott immunválasz 3–3,5-szer nagyobb, mint a spontán vírusfertőzés esetében. Ezért feltételezhető, hogy több hónapos, akár még hosszabb védeltség is kialakulhat. A Moderna vakcina esetében is igazolódott, hogy az antitest-válasz 119 nap után is magas marad, így a védeltség biztosan hosszabb, mint 4 hónapos. Mivel ezeket a védőoltásokat még csak néhány hónapja alkalmazzák, később várhatóak a hosszabb távú eredmények (8).

Az ütemezés tekintetében két alapvető kérdés van, egyrészt, hogy mennyire fontos a két oltás közti időtávolságot tartani, másrészt pedig hogyan és mikor kell oltani COVID-19 betegségen átesett vagy PCR pozitív egyéneket. A Pfizer vakcina esetében 21, a Moderna oltóanyagánál 28 nap ajánlott a két oltás között. Azért fontos ezt betartani, mert a klinikai vizsgálatok ilyen protokoll szerint történtek. Mindkét oltóanyag esetében van adat hosszabb időközre is, de 40 napnál hosszabb szünet biztosan nem tartható, ugyanis nem biztos, hogy a hosszabb pauza esetén is ugyanolyan hatékony lesz az oltás. Ennek megfelelően az a jó stratégia, ha az első alkalommal oltottaknak mindjárt félreteszik a második oltását is. Ami pedig a SARS-CoV-2 fertőzésen átesetteket illeti, mint láttuk, a humorális védeltség kb. 3–6 hónapig, a (memória)sejtes ennél hosszabb ideig tart. Ezen az időtartamon belül oltani tehát, bár nem káros, felesleges. Természetesen

az immunválasz (IgG) meghatározásával pontosan meg lehet mondani, hogy egy adott személy védettnek tekinthető-e vagy sem (1, 8).

A SARS-CoV-2 vírusnak számos mutánsát fedezték fel. Legismertebb a tüskefehérjében N501Y mutációval rendelkező variáns, amely gyorsabban terjed a vad típusnál. Amellett, hogy a cégek dolgoznak a mutánsok elleni vakcinák kifejlesztésén, a Pfizer-BioNTech és Moderna vakcina esetében kimutatták, hogy e mutáns ellen is megfelelő védekezést alakítanak ki (8).

A vakcináció kapcsán egészségesekben általában nem merül fel komolyabb probléma. Egyedül az oltóanyag komponensei, pl. a Pfizer vakcina esetén a poli-etilén-glikol elleni ismert allergia az abszolút ellenjavallat. Korábbi, más ágens (pl. védőoltás, gyógyszer, élelmiszer) bevitelét követő anafilaxia nem jelent ellenjavallatot, de ez esetben a védőoltást biztonságos, ellenőrzött környezetben kell beadni. Fontos megjegyezni, hogy el kell különíteni az oltási reakciót a mellékhatástól. Előbbi esetében a beadás helyén fájdalom, bőrpír jelentkezhet, általában enyhe formában. A súlyos anafilaxia teljesen más jellegű, általános mellékhatás. Bár a COVID-19 vakcinák mellett valamelyest gyakoribb az anafilaxia, mint az influenza oltások esetén és idősekben is jelentkezhet, megfelelő körültekintés és az allergiás reakció elhárításának biztosítása mellett a védőoltás haszna jelentősen meghaladja a kockázatot.

Ugyancsak felmerül, hogy különböző krónikus betegekben, főleg autoimmun kórképekben mennyire hatékony és biztonságos a COVID-19 elleni védőoltás. Erre nézve nemzetközi és hazai szakmai társaságok, betegszervezetek adtak ki állásfoglalást. Összességében elmondható, hogy a védőoltás mindenkinek ajánlott, és bármivel jobb oltani, mint semmivel. Szisztémás autoimmun-gyulladásos kórképekben (pl. ízületi gyulladás, lupus betegség), egyes immunhiányos állapotokban, gyulladásos bélbetegekben, pikkelysömörben, sclerosis multiplexben, lisztérzékenységben, pajzsmirigy betegségekben, cukorbetegségben és más hasonló kórképekben egyaránt javasolják az oltás beadását. Amennyiben valaki az immunrendszert gátló gyógyszeres kezelésben részesül, a vakcináció időzítését a kezelőorvossal kell megbeszélni (1, 8).

Ami a terhességet, szoptatást és termékenységet illeti, az mRNA vakcinák terhéseknek és szoptató anyáknak egyelőre nem adhatók, mert az eddigi klinikai vizsgálatokból ezeket a személyeket kizárták, így nem rendelkezünk megfelelő tapasztalattal. Valószínűleg hasonló vélemény adható majd az ezután alkalmazásra kerülő egyéb vakcinákkal kapcsolatban is. Amennyiben ezen a téren több adat gyűlik össze, terhésekben, szoptató anyákban és gyermekekben is alkalmazni lehet majd a védőoltásokat.

A védőoltások hatalmas szolgálatot tettek és tesznek az emberiségnek. Vakcinák eredményeképpen tűnt el a Földről a fekete himlő, védőoltások védenek meg a járványos gyermekbénulás életen át tartó súlyos betegségétől, és sok más fertőző betegségtől. A COVID-19 pandémia elleni védekezésben is a vakcina az

elsődleges fegyver, melyet kiegészítenek a járványügyi intézkedések és a már kialakult betegségben alkalmazható hatékony gyógyszerek. Ezért is súlyos felelőtlenség az oltásellenesség minden formája, mert ez a különböző okokból megjelenő magatartás megbocsáthatatlan véték az emberiség egészsége ellen.

Irodalom

1. Szekanez Z, Bálint P, Balog A, Czirják L, Géher P, Kovács L, Kumánovics G, Nagy G, Rákóczi É, Szamosi S, Szűcs G, Constantin T. *A COVID-19 immunológiai és reumatológiai vonatkozásai*. Immunol Szemle. 2020; 12(2):5–17.
2. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. *Mild or Moderate Covid-19*. N Engl J Med. 2020;383(18):1757–66.
3. Szekanez Z, Bálint P, Balog A, Barta Zs, Czirják L, Géher P, Kovács L, Kumánovics G, Nagy Gy, Rákóczi É, Szamosi Sz, Szűcs G, Vályi-Nagy I, Várkonyi I, Constantin T. *COVID-19: a citokinviharon innen és túl....* Immunol Szemle. 2020;12(4):5–17.
4. 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.
5. Fábrián Á, László I, Juhász M, Berhész M, Végh T, Koszta Gy, Molnár Cs, Fülesdi B. *Farmakoterápiás lehetőségek SARS-CoV-2-fertőzés/COVID-19-betegség esetén*. Orv Hetil. 2020;161:685–8.
6. Lakatos B, Gopcsa L, Gondos E, Riczu A, Várnai Z, Nagy É, Molnár E, Bekő G, Bobek I, Reményi P, Szilávik J, Sinkó J, Vályi-Nagy I. *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.
7. Marshall M. *The lasting misery of coronavirus long-haulers*. Nature. 2020;585(7825):339–41.
8. Coronavirus vaccine tracker. 2020; www.nytimes.com.