

Kakucs Réka

Nemzeti Népegészségügyi Központ, Budapest

National Public Health Center, Budapest

E-mail: kakucs.reka@nnk.gov.hu

DOI: <https://doi.org/10.29179/EgTud.2020.1-2.97-104>

COVID-19: rizikófaktor-e az asztma és az inhalációs kortikoszteroid terápia?

COVID-19: is asthma and ICS therapy a risk factor?

Összefoglalás

A különböző légúti vírusok az allergiás asztma exacerbációját okozhatják. Az epidemiológiai és kísérletes adatok alapján az asztmás és vírusfertőzés okozta gyulladásos folyamatok súlyosbítják egymást, tehát az asztma rizikófaktor a virális fertőzések súlyosabb kimenetelének. A jelenlegi SARS CoV-2 járvánnyal kapcsolatban még nincs elegendő tudományos adat az asztma, mint rizikófaktor vonatkozásában, azonban az eddig elérhető adatok szerint a COVID-19 vírussal fertőződött betegek között a vártnál kevesebb asztmás páciens volt. Ennek oka még nem tisztázott, a jobban betartott védekezés és a gyógyszerelés is lehet a háttérben. A közlemény a 2020 május közepéig elérhető releváns információk rövid, lényegi összefoglalása.

Kulcsszavak: COVID-19, asztma, inhalációs kortikoszteroidok

Abstract

Respiratory viruses can cause the exacerbation of asthma. Epidemiological and experimental studies showed that factors in pathomechanism of asthma and viral inflammations can act in synergism, and asthma can be a risk factor for more severe outcomes of viral infections. However, in respect of current SARS CoV-2 infections asthma has not yet been identified as a risk factor, lower prevalence of asthma has been reported in patients diagnosed with COVID-19. The reasons behind this have not been clarified yet, better protection and therapy may be the causes. The publication is a brief overview of the relevant information available until May 2020.

Keywords: COVID-19, asthma, inhaled corticosteroids

Asztma súlyosbodása vírusfertőzések esetén

Ismert tény, hogy a különböző légúti vírusok (például rhinovírus, RSV, influenza-, parainfluenza-, adenovírusok, eddig jelenlévő coronavírusok) gyakran az allergiás asztma exacerbációját okozhatják. A zihálással, asztmás rohammal sürgősségi ellátásra kerülő gyermekeknél és felnőtteknél sokszor valamilyen akut vírusinfekció áll a háttérben.

Az asztma és a vírusos tüdőgyulladás háttérében szereplő mechanizmusok lehetséges szinergizmusa

A vírusinfekciók asztmás rohamot provokáló hatásának egyik oka, hogy a vírus által aktivált gyulladásos citokinek és kemokinek triggerelhetik az asztmás roham patomechanizmusában szereplő folyamatokat. Egy állatkísérletes tanulmány szerint azonban éppen a SARS-CoV és MERS-CoV kevésbé járulhatnak

hozzá ezekhez az asztmás exacerbációkhoz, mint más légúti vírusok (1).

Ugyanígy több tanulmány szerint az allergiás folyamatban részt vevő citokinek is segíthetik a vírusok okozta gyulladásos folyamatot, növelve a légúti hiperreaktivitást (2, 3). Asztmában és súlyos koronavírus fertőzésekben is leírták számos citokin és kemokin magasabb szintjét, így az IL-6 citokinekét, melyek összefüggésbe hozhatók a mindkét betegségnél jelenlévő szisztémás gyulladással és protrombotikus állapottal (4, 5, 6). Mindezek tehát hozzájárulhatnak a SARS CoV-2 fertőzések súlyos kimenetelére jellemző citokinviharhoz és mikrovaskuláris vérrögösödéshez.

Leírták, hogy asztmásoknál a vírusok elleni védekezéshez szükséges interferon (IFN)-válasz nem megfelelő (7, 8), ugyanakkor a megkésett vagy vírusfehérjékkel gátolt IFN-válasz egyik oka a korai virémiának a gyorsan progrediáló, súlyos koronavírus fertőzésekben (5). Ezért lehet az, hogy asztmásoknál eredetileg a bakteriális felülfertőzések megelőzésére használt, de interferon

termelést serkentő azithromycin gátolja a vírusreplikációt, így csökkenti a vírusok indukálta exacerbációt (9).

Mindezek mellett a légúti hámsejtek permeabilitását növelik a fehérjebontó aktivitású poratka-, pollen- és penész- allergének, ezzel megkönnyítve a vírusok behatolását a légutak hámjába. Tehát a légutak hámjának károsítása jellemző az allergénekre és a vírusokra is, azaz légúti károsító hatásaik egymást erősítik, szinergisztikusak (10).

Rizikófaktor-e tehát az asztma, allergia a súlyosabb kimenetelre COVID-19 betegeknél?

Régóta leírt tapasztalat, hogy az asztmás betegeknél nagyobb a rizikó egyes vírusinfekciók súlyosabb szövődményeire (11). Egy újabb közlemény szerint is a súlyos vírusos tüdőgyulladással kórházba került kisgyermekek körében az asztmára való hajlam (asztmás roham az anamnézisben vagy a szülők asztmás vagy más allergiás betegsége az

allergiás rhinitis kivételével) szignifikánsan gyakrabban fordult elő, mint kevésbé súlyos vírusos tüdőgyulladás esetén, tehát a szerzők szerint az asztmára való hajlam is rizikófaktora a virális fertőzések súlyosabb kimenetelének. Ugyanakkor az atópiás szenzitizációt kimutató bőr Prick-tesztekben és az allergiás rhinitis előfordulásában nem volt eltérés, tehát önmagában az atópia nem tekinthető rizikófaktornak (12).

A jelen SARS-2 koronavírussal fertőződtek betegségének kimenetele szempontjából azonban még nincs elegendő tudományos adat erre vonatkozóan. Egy kisebb kínai vizsgálatban a kórházba került 140 COVID-19 betegnek nem volt asztma, vagy más allergiás betegség az anamnézisében, tehát az asztmát és allergiát nem találták predisponáló tényezőnek (13). Ugyanezen munkacsoport 290, jellemző tünetek miatt kórházba utalt beteg közül az első rRT-PCR teszttel már pozitívnak mutató 249 esetben vizsgálta az anamnesztikus adatokat, és csak egyetlen asztmás beteget talált (14). Egy másik kínai munkacsoport 545 súlyos és ke-

vésbé súlyos tünetekkel kórházban kezelt COVID-19 beteg közül mindössze 5 asztmást (0,9% prevalencia) talált (15).

Kínai, amerikai és olasz adatok szerint is, meglepő módon, az asztma nincs jelen a súlyos esetek és halálos esetek leggyakoribb komorbiditásai között (16). Ennek oka még nem tisztázott, a jobban betartott védekezés és a gyógyszerelés is lehet a háttérben. Bár az egyik legnagyobb eset-sorozat vizsgálatban több, mint 44 ezer COVID-19 beteg adatai alapján, a krónikus légúti betegségek halálozása a harmadik helyen állt a szív-érrendszeri betegségek és a cukorbetegség után, nincs adat arról, hogy ezen krónikus légúti betegek közül mennyi volt az asztmás (17). Sajnos sok esetben az adatgyűjtésnél az asztmát a krónikus tüdőbetegségek ernyő-kategóriába sorolják, így nem tudunk pontos információt szerezni az asztma valódi prevalenciájáról sem a diagnosztizált, sem az elhunyt COVID-19 betegek között. A CDC előzetes becslései alapján azonban még a krónikus tüdőbetegek (összevonva a COPD-vel, emphysemával és asztmával diagnosztizált betegek)

reprezentációja is kisebb a COVID-19 betegek között, mint prevalenciájuk a teljes lakosságban, bár a súlyosabb esetek között már jelentősebb a prevalenciájuk: a hospitalizált betegek között 15%, az intenzív kezelésre szorulóknál 21% (18). A Magyarországon 2020 május közepéig elhunyt 462 beteg jelentett komorbiditásai között asztma 6 esetben szerepelt (1,3%), krónikus tüdőbetegség (krónikus obstruktív tüdőbetegség, COPD, idült légzőszervi betegség vagy emphysema megnevezéssel) pedig 43 esetben (9,3%).

További epidemiológiai vizsgálatok szükségesek tehát annak tisztázására, hogy az asztmás betegeknek nagyobb-e az esélye a SARS CoV-2 fertőzés súlyosabb kimenetelére (10).

Ajánlások asztmás, allergiás személyek védelmére, kezelésére vonatkozóan

Az eddigi adatok ellenére is lehetséges, hogy e betegek légúti hiperreaktivitása

súlyosbíthatja a tüneteket, tehát e betegek koronavírussal való fertőzésekor megkülönböztetett figyelemmel kell eljárni. A CDC szerint a közép- és súlyos asztmások nagyobb veszélyben vannak, ezért gyógyszerellátásuk biztosítása, és esetleges fertőző egyedektől való izolálása kulcsfontosságú (19).

A kortikoszteroidok szerepe a COVID-19 fertőzött betegek kimenetelére még nem teljesen tisztázott, az előző évek közleményei szerint a kortikoszteroiddal kezelt asztmások nagyobb eséllyel betegedtek meg valamilyen légúti vírusfertőzésben, azonban kísérletes adatok alapján a tüdő epitheliális sejtjeinek kortikoszteroid kezelése gátolja a koronavírusok replikációját, a citokintermelést és a vírusok sejtkárosító hatását (20). Mivel asztma esetén a fenntartó kezelés elhagyása súlyosbíthatja a vírusok által indukált exacerbációt (21), nem szabad abbahagyni az inhalációs kortikoszteroid (ICS) terápiát (10). Asztma exacerbációk esetén pedig az előre megtervezett emelt adag alkalmazása csökkenti a progressziót, és SARS CoV-2 fertőzés esetén elméletileg az immunfolyamato-

kat modulálva az ARDS kialakulásának kockázatát csökkenti (20). Tehát a kombinált inhalációs kortikoszteroid + hosszú-hatású béta-agonista kezelés nem valószínű, hogy veszélyt jelent még igazolt COVID fertőzés esetén sem (22, 23). Az ICS protektív hatását jelenleg nem asztmás COVID-19 érintett személyekben is vizsgálják (24). Ezzel szemben az előző SARS járvány idején szisztémásan alkalmazott (nem inhalációs) kortikoszteroid kezelés hatásosságát vizsgáló összefoglaló cikk nem tudott kedvező hatást kimutatni (25). A WHO márciusban megjelent irányelve szerint a szisztémás kortikoszteroid kezelés a klinikai vizsgálatokon kívül ellenjavallt koronavírus fertőzésben (26).

Az allergiás rhinitis tekintetében is az EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) álláspontja szerint az előírt intranazális kortikoszteroid terápiát nem célszerű elhagyni, mert az elhagyással együtt járó tünetek és a fölösleges orvoslátogatások csak hozzájárulhatnak a járvány terjedéséhez, ugyanakkor az intranazális terápia immunszuppresszív hatása nem bizonyított (27).

Irodalomjegyzék

1. Han M, Rajput C, Ishikawa T, et al. Animal models of respiratory viral infection related to asthma. *Viruses*. 2018;10(12):682. DOI: [10.3390/v10120682](https://doi.org/10.3390/v10120682)
2. Gilles S, Blume C, Wimmer M, et al. Pollen exposure weakens innate defense against respiratory viruses. *Allergy*. 2019;75(3). DOI: [10.1111/all.14047](https://doi.org/10.1111/all.14047)
3. Wu YH, Lai AC, Chi PY, et al. Pulmonary IL-33 orchestrates innate immune cells to mediate RSV-evoked airway hyperreactivity and eosinophilia. *Allergy*. 2019;75(4). DOI: [10.1111/all.14091](https://doi.org/10.1111/all.14091)
4. Rincon M, Irvin CG. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int J Biol Sci* 2012;8:1281–1290. DOI: [10.7150/ijbs.4874](https://doi.org/10.7150/ijbs.4874)
5. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017 Jul; 39(5):529–539. DOI: [10.1007/s00281-017-0629-x](https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x)
6. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*.

- 2020 Mar 14;34(2). pii: 1. DOI: [10.23812/CON-TI-E](https://doi.org/10.23812/CON-TI-E)
7. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med*. 2005;201(6):937-47. DOI: [10.1084/jem.20041901](https://doi.org/10.1084/jem.20041901)
 8. Sykes A, Edwards MR, Macintyre J, et al. Rhinovirus 16-induced IFN-alpha and IFN-beta are deficient in bronchoalveolar lavage cells in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(6):1506-14 e6. DOI: [10.1016/j.jaci.2012.03.044](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.03.044)
 9. Johnston SL. Asthma and COVID-19: is asthma a risk factor for severe outcomes? *Allergy*, 02 May 2020 DOI: [10.1111/all.14348](https://doi.org/10.1111/all.14348)
 10. Rowe R.K., Gill M.A. Asthma: the interplay between viral infections and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35:115-127 DOI: [10.1016/j.iac.2014.09.012](https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.09.012)
 11. Corne JM, Marshall C, Smith S, et al. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2002;359(9309):831-4. DOI: [10.1016/S0140-6736\(02\)07953-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07953-9)
 12. Erdem SB, Can D, Girit S, et al. Does atopy affect the course of viral pneumonia. *Allergol Immunopathol*. 2018;46:119-126. DOI: [10.1016/j.aller.2017.04.003](https://doi.org/10.1016/j.aller.2017.04.003)
 13. Zhang, JJ, Dong, X, Cao, YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;00: 1– 12. DOI: [10.1111/all.14238](https://doi.org/10.1111/all.14238)
 14. Zhang JJ, Cao YY, Dong X, et al. Distinct characteristics of COVID-19 patients with initial rRT-PCR positive and negative results for SARS-CoV-2. *Allergy*. 2020. DOI: [10.1111/all.14316](https://doi.org/10.1111/all.14316)
 15. Li X, Xu S, Yu M, Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 in patients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Apr 12. pii: S0091-6749(20)30495-4. DOI: [10.1016/j.jaci.2020.04.006](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006)
 16. Halpin DMG, Rosa Faner, Oriol Sibila, et al. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet*. 2020;8:436 DOI: [10.1016/S2213-2600\(20\)30167-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30167-3)
 17. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention, CCDC weekly. 2020;2(8):113-122. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. DOI: [10.46234/ccdcw2020.032](https://doi.org/10.46234/ccdcw2020.032)

18. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6913e2-H.pdf> Elérve: 2020.05.15.
19. CDC. Coronavirus Disease 2019. People Who Are At Higher Risk. People with Moderate to Severe Asthma. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/asthma.html> Elérve: 2020.05.15.
20. Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *European Respiratory Journal* 2020;55:2001009 DOI: [10.1183/13993003.01009-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.01009-2020)
21. Jackson DJ, Trujillo-Torralbo MB, del-Rosario J, et al. The influence of asthma control on the severity of virus-induced asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(2):497-500 e3. DOI: [10.1016/j.jaci.2015.01.028](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.028)
22. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Interim guidance on asthma management during the COVID-19 pandemic. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_wms.pdf Elérve: 2020.05.15.
23. MAKIT, 2020: A Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság (MAKIT) állásfoglalása a COVID-19 járvány kapcsán immunológiai és allergológiai kórképekben szenvedő betegek vonatkozásában. <https://tudogyogyasz.hu/Media/Download/29456> Elérve: 2020.05.15.
24. INHASCO. Protective Role of Inhaled Steroids for Covid-19 Infection. 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04331054>
25. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006;3: e343. DOI: [10.1371/journal.pmed.0030343](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343)
26. WHO, 2020. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance 13 March 2020. WHO/2019-nCoV/clinical/2020.4 [www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](http://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) _Elérve: 2020.05.15.
27. Bousquet J, Akdis C, Jutel M, et al. Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: An ARIA-EAACI statement. *Allergy*. 31 Mar 2020. DOI: [10.1111/all.14302](https://doi.org/10.1111/all.14302)