

Koronavírus-világjárvány – a COVID-19-kaleidoszkóp ma (2022. május)

Falus András dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest

A közlemény a gyorsan változó és bővülő nemzetközi és hazai szakirodalom alapján megkísérli áttekinteni a koronavírus-világjárvány (COVID-19) főbb epidemiológiai adatait. A dolgozat kitér az ún. „hosszú COVID-19” kórképre és a legfrissebb farmakológiai, valamint immunterápiás fejleményekre. A cikk foglalkozik az innovatív vakcinológia jövőjével, a mesterséges intelligenciák és a nanotechnológia segítségével fejlesztett, ún. „pán”-vakcinák lehetőségével is.

Orv Hetil. 2022; 163(24): 935–942.

Kulcsszavak: COVID-19, pandémia, epidemiológia, hosszú COVID-19, gyógyszer, immunterápia, vakcinológia, nanotechnológia, „pán”-vakcina

Coronavirus pandemic – the COVID-19 kaleidoscope today (May, 2022)

The article attempts to review the principal epidemiological data of the coronavirus pandemic (COVID-19) based on the rapidly changing and expanding international and domestic literature. The review covers the so-called „long COVID-19” as well as the latest pharmacological and immunotherapeutic developments. The manuscript deals with the future of innovative vaccinology, the so-called ‘pan-vaccines’ developed through artificial intelligences and nanotechnology.

Keywords: COVID-19, pandemics, epidemiology, long-COVID-19, medicament, immune therapy, vaccinology, nanotechnology, „pan”-vaccine

Falus A. [Coronavirus pandemic – the COVID-19 kaleidoscope today (May, 2022)]. Orv Hetil. 2022; 163(24): 935–942.

(Beérkezett: 2022. május 7.; elfogadva: 2022. május 14.)

Rövidítések

ACE = angiotenzinkonvertáló enzim; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; DNS = deoxiribonukleinsav; EMMI = Emberi Erőforrások Minisztériuma; mRNS = (messenger) hírvívő RNS; MTA = Magyar Tudományos Akadémia; PASC = (post-acute sequelae SARS-CoV-2) a SARS-CoV-2-fertőzés posztakut következményei; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-lánreakció; RBD = (receptor-binding domain) receptorkötő domén; RNS = ribonukleinsav; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2

„...világos van, de nincs nappal...”
Rilke

A járványhelyzet és a védekezés világszerte

2022. áprilisban, húsvét előtt a világon eddig több mint 515 millió ember fertőződött meg koronavírussal, és az Egészségügyi Világszervezet (WHO) korábbi hivatalos közlései szerint több mint 6,2 millióan haltak meg [1]. Sajnos a WHO legújabb (május 5-i) közleménye szerint a COVID-19-halottak számát az egyes országok nagyon

aláértékelték, mert ez a szám a világszervezet szerint közel 15 millió. A WHO állítása szerint például Mexikóban 2-szeres, Pakisztánban 8-szoros, Egyiptomban 12-szeres a valódi mortalitás a hivatalos közléshez képest. Mintegy 470 millióan felgyógyultak, de majd negyedüket érintette vagy fenyegeti az ún. „hosszú COVID-19”. A két érték közti különbség, azaz mintegy 45 millió ember jelenleg fertőzött, de a hozzáférhető statisztikák szerint túlnyomó hányaduk betegsége enyhe lefolyású, pár tízezer embertársunk van súlyos, életveszélyes állapotban.

Ugyancsak globális statisztikák szerint március végén egy nap alatt több mint egymillióan fertőződtek meg, és a fertőzés 192 országban és régióban van jelen [2]. A nagy számok sűrűjében még azt is meg kell jegyezni, hogy Afrika, Dél-Amerika és Délkelet-Ázsia lakosságának érintettségéről kevésbé ismertek az adatok. Külön súlyos információdeficit áll fenn az afrikai országokban, ahol a 47 ország közül csak 6-ból érkezett releváns halálozási szám. Ez azért is sajnálatos, mert az újabb figyelemfelkeltő variánsok legnagyobbbrészt ezekből a régiókból származnak.

A számszerű adatokat továbbá torzítja, hogy egyes országokban vagy a tesztek száma korlátozott, vagy pedig a tesztelés megszervezése és lebonyolítása nem éri el az indokolt mértéket [3]. A forgalomban lévő gyorsteszték értékelhetősége – főleg az omikron-érában – korlátozott (sok a negatív gyorsteszt, miközben a PCR-vizsgálat pozitív).

Mindemellett a nyilvántartás, az adatfeldolgozás módszertana és főleg ezek nyilvánossága is különbözik.

Bár az utóbbi időben – feltehetően az orosz–ukrán háború drámai eseményei miatt is – kevesebb szó esik róla, a koronavírus nem tűnt el, sőt az Egyesült Királyságban, Írországban, Görögországban, Cipruson, Franciaországban, Olaszországban és Németországban is elkezdtek rohamosan felfelé kúszni a fertőzésszámok. A WHO szerint ezt többek között azért érzékelik legalább 18 európai országban, mert „brutálisan gyorsan, túl sokról túl kevésre apasztották le a korlátozásokat”. Magyarország sem kivétel: márciustól újra növekedtek az esetszámok; a pandémia során összesen több mint 1,9 millió honfitársunk fertőződött meg, mintegy 1,8 millióan gyógyultak meg, a kumulatív összhaltóság pedig meghaladja a 46 200 főt. Ez több mint 4800 halottat jelent 1 millió lakosra vonatkozóan. Összehasonlításképpen ez az érték (halál/1 millió lakos) az USA-ban 3000, Angliában 2561, Franciaországban 2233, Ausztriában 2002, Szlovákiában 3651, Peruban 6296 [2].

Az esetszámok növekedésének másik oka az oltások nyújtotta immunitás elhalványulásában, valamint az omikron BA.2-es alvariánsában keresendő, amely az omikron 2021 novemberében megjelent és gyorsan globális terjedésnek induló BA.1-es változatánál is mintegy 30%-kal fertőzőképesebb, vélhetően a rövidebb lappangási ideje miatt [4].

Ez az írás nem foglalkozik a globális klímaváltozás okozta, gyorsan változó fertőzési geográfia kérdéseivel.

Tudnunk kell azonban, hogy egyéb veszélyes vírusok is előidézhetnek pandémiát, például a Zika-vírus. Már Magyarországon is jelen vannak az invazív szúnyogfajok, mint az ázsiai tigrisszúnyog, a koreai szúnyog, valamint a japán bozótiszúnyog. Ezek a szúnyogfajok részt vesznek a trópusi betegségek vírusainak terjesztésében, így például a Zika- vagy a Dengue-láz közvetítői [5].

A kínai hatóságok szinte minden eszközzel megpróbálják elfojtani az ország legsúlyosabb (!) járványhullámát, amelyet 2020 eleje, vagyis a járvány kitörése óta nem tapasztaltak [6]. *Kínában*, ahol a „zéro COVID” elvét érvényesítik rendkívüli szigorral, Sanghaj lezárása nyomán mára szinte mind a 26 millió lakost házi karanténba zárták, nem kis zavart előidézve a mindennapokban és az üzleti életben. A szigorú szabályok értelmében mindenkit, akinek pozitív lesz a koronavírustesztje – még akkor is, ha az illető tünetmentes, vagy csak enyhe tünetei vannak –, el kell különíteni a nem fertőzött emberektől. „Ha a (fertőzött) gyerek hét évesnél fiatalabb, akkor egy közegészségügyi központban kap kezelést” – mondta korábban a sanghaji városi egészségügyi bizottság egyik tisztviselője. „Az idősebb gyerekeket vagy a tinédzsereket főként központi (karantén-) helyeken különítjük el” – tette hozzá. Nemrégiben a kínai kormány engedményeket tett a közfelháborodást kiváltó COVID-19-izoláló politikával kapcsolatban, amely elválasztotta a gyerekeket szüleiktől, viszont kiterjesztette a város egészére a zárlatot, nehézséget okozva még az élelmiszerek beszerzésében is.

A drákói intézkedések eddig nem vezettek átütő eredményre. Miután áprilisban a hatóságok 24 óra alatt Sanghaj több mint 25 millió lakosát letesztelték, kiderült, hogy a tünetmentes koronavírusos esetek rekordnagyságú száma, 13 086, az előző naphoz képest 34%-kal növekedett. Ehhez képest a tünetes esetek száma az előző napon mért 425-ről 268 esetre csökkent; ezeket az alacsony számokat a sanghaji proaktív tesztelési és a kontakt-utánkövetési rendszernek tulajdonítják.

Egy hongkongi lap elemzése szerint március elején, a napi fertőzésszámok csúcán 100 ezer hongkongi lakosra 900 eset jutott. Ez kiugróan magas szám: a járvány eddigi tetőpontján, januárban, New Yorkban 500-nál állt ez a mutató. Szakértők szerint az aggasztó adatok hátterében az áll, hogy Kínában a legmagasabb halálozási kockázatnak kitett, 80 év feletti korosztály 66%-a oltatlan volt, amikor az omikron elkezdett terjedni, és mindössze kevesebb mint 20%-uk kapta meg a harmadik oltását.

Mióta a koronavírus idei ötödik hulláma elérte az egykori brit gyarmatot, több mint egymillió fertőzést és több mint 8000 haláletetet jelentettek Hongkongban. A helyzetet jelzi, hogy a hagyományos, fából készült korporsók kifogyóban vannak.

Érdekesképpén az állami média arról is büszkén számolt be, hogy a hatóságok robotokat használnak Sanghaj igazgatására. Disztópikus sci-fikbe illő videók keringenek az interneten: a rendőrség olyan hangszórókkal felszerelt drónokat vetett be, amelyek megnyugtató-

nak szánt női hangon sugározzák a hatóságok járvány-megelőzési és ellenőrző intézkedéseit, miközben ének-léssel próbálják enyhíteni a lakosoknak a karantén és a fogyóban lévő készleteik felett érzett frusztrációt. A halálzási adatokat az is növeli, hogy Peking nem volt hajlandó beengedni az országba az mRNS-alapú vakci-nákat, helyettük saját fejlesztésű, hagyományos techno-lógiájú oltásait (Sinovac, Sinopharm) használta a lakos-ság átoltására. Mára azonban világossá vált, hogy ezek-nak az oltásoknak alacsonyabb a hatásosságuk például a Pfizer vagy a Moderna vakcinájához képest.

Egyéb országok [7]:

Az *Amerikai Egyesült Államokban* számos állam újra a fertőzés növekedését jelezte, de az Amerikai Gyermek-gyógyászati Akadémiának és a Gyermekkorházak Szö-vetségének adatai alapján a COVID-19-megbetegedé-sek minden korosztályban és a gyerekekben is továbbra is csökkenő tendenciát mutatnak, bár az elmúlt hetekhez képest lassabb ütemben.

Az amerikai gyermekeknél jelentett COVID-19-meg-betegedések száma meghaladja a 12,8 milliót a járvány 2020. márciusi kezdete óta, és ezek a fertőzések az ösz-szes eset közel ötödét teszik ki.

A koronavírusos esetek az *európai* térségben több mint egy hónapja tartó csökkenés után újra emelkedé-snek indultak, és úgy tűnik, hogy az egyes országok kor-mányzatai – amelyek többsége a tél végével egy csapásra elengedte a legtöbb korlátozást – egyelőre várakozó álláspontra helyezkedtek a járványintézkedések terén. A WHO vezetője pár napja úgy nyilatkozott, hogy a megelőző 7 napban több mint 5,1 millió új fertőzést és 12 496 halálesetet dokumentáltak az európai térségben, és ezeket az új esetszámokat részben már a BA.2-es al-variáns számlájára írják.

Németország nem vet véget a kötelező karanténnek, szemben a legtöbb európai országgal. „A koronavírus nem megfázás. Ezért a karanténeknek továbbra is ma-radniuk kell fertőzés után” – írta Karl Lauterbach egész-ségügyi miniszter a Twitteren, hozzátéve, hogy hibát követett el, amikor a kötelező karantén megszüntetését javasolta, miután felmerült az aggodalom, hogy a karan-ténkorlátozások feloldása azt sugallja, hogy a járvány vé-get ért. Németországban március 25-én közel 300 ezer fertőzést detektáltak egyetlen nap alatt, és a Robert Koch Intézet múlt heti jelentése szerint az országban 1,5–2,7 millió között mozog a koronavírus-fertőzöttek száma, bár érzékelhető egy lassú trendfordulás. Ezzel párhúza-mosan Berlin szövetségi szinten nem hosszabbította meg a pár héttel ezelőtt lejárató korlátozásokat, bár szá-mos német tartományban maradtak érvényben védőin-tézkedések.

Angliában idén márciusban regisztrálták a COVID-19-fertőzés valaha volt legmagasabb előfordulását, és a hónap végén még mindig nőtt az 55 év felettek körében az esetek száma – állapította meg pár napja az Imperial College London felmérése, hozzátéve, hogy az omikron BA.2-es alváltozata dominál. Boris Johnson miniszter-

elnök feloldott minden COVID-19-korlátozást Angliá-ban, hivatkozva az újévi omikron-fertőzési hullámra, amely rekordszámú megbetegedést jelentett, de nem okozott ezzel egyenértékű halálzási hullámot Nagy-Bri-tannia erősen átoltott lakosságában. Jelenleg zárt helyen erősen javasolják a megfelelő minőségű maszk hordását.

A koronavírusal összefüggő halálzási adatok száma *Orosz-szországban* elérte a 778 ezret a járvány 2020. áprilisi kez-dete óta, derült ki a Rosstat állami statisztikai szolgálat új adatain alapuló számításokból (a WHO itt is magasabb számokat közölt). A Rosstat közlése szerint 2022. febru-árban 43 201 ember halt meg COVID-19-ben vagy kapcsolódó okokban, szemben a januári 35 807-tel. A halálos áldozatok száma 2021. novemberben elérte a havi rekordot, közel 90 000-et, ezzel Oroszország a má-sodik helyre került a világon a legtöbb halálos áldozatot tekintve a több mint kétszer akkora lakosságú Egyesült Államok után. Újabb adatok 2022. február 24., az Ukrajna ellen indított háború óta nem férhetők hozzá.

Miután a *francia* kormány március közepén feloldotta a legtöbb korlátozó intézkedést, több mint harmadával nőtt az új COVID-19-fertőzöttek száma. *Olaszország-ban* a kormány márciusban döntött úgy, hogy a növekvő esetszámok ellenére május 1-jéig kivezeti a legtöbb kor-látozást, bár addig is érvényben marad például a beltéri maszkviselés. A szomszédos *Ausztriában* március 23-án több mint 52 ezer új esetet jelentettek, és a növekvő esetszámok hatására az osztrák kormány a minap beje-lentette: visszahozza az FFP2-es maszk beltéri viselését, és javasolja a munkáltatóknak a „home office” újbóli be-vezetését.

E sorok írója szerint az egészségügyi intézményeken túl zárt térben (közlekedés, irodák, iskolák, templomok, szórakozóhelyek) *Magyarországon* is ajánlatos lenne a nemrég kivezetett maszkhasználat újbóli elrendelése.

Hazánkban jelenleg kb. 48 ezer aktív beteg van, Budapesten, Baranya és Vas megyében regisztráltak a legtöbb új fertőzöttet. Hazánkban a 65 év felettek, a férfiak és az észak-magyarországiak voltak (vannak) a legnagyobb veszélyben [8].

A vizsgált szennyvízminták SARS-CoV-2-örökítő-anyag-koncentrációja országos átlagban csökkenést mu-tat. A járványhullám leszálló ágára jellemző módon a koronavírus-örökítőanyag koncentrációja hosszabb idő-távot tekintve lassan, ingadozva, de egyértelműen csök-ken. A mintavételek (tesztelés) száma hazánkban összes-ségében 11,4 millió, ami lakosságárányosan nagyon kevésnek tekinthető más országokhoz képest.

Szakmai vélemény szerint jelenleg a viszonylag ala-csony számú fertőzöttnél a rendszeres PCR-tesztelés ki-emelt fontosságú lenne, mert könnyebben ki tudná mu-tatni a fertőzőgócokat, és ezáltal megakadályozná a fertőzések további terjedését [9].

A többlethalandóság a tényleges elhalálzás és az el-múlt évek átlaga alapján számolt halandóság különböze-tét jelenti [10]. Ebben benne van a közvetlen COVID-halál, a közvetett negatív hatás, a rossz egészségi állapot,

az orvosi találkozások stb. Ezek tartalmazzák azokat a hatásokat is, amelyek csökkentik a halandóságot, például a kevesebb baleset [11]. Magyarországon a 2020 márciusa és 2021 szeptembere között eltelt másfél évben a többlethalálozás 28 410 volt. A volt szocialista országokban általában ennél rosszabb, a nyugat-európai társadalmakban ennél jobb többlethalálozási számokat közöltek. Az, hogy a teljes mortalitás viszont meghaladja – mint említettük – a 46 200-at, sajnos a magyarok rossz általános egészségi állapotának és az egészségügy mostoha helyzetének tulajdonítható [12].

Új vírusok vagy a régebbiek új ruhában?

Köztudott, hogy a tavaly november óta viharosan elterjedt, rendkívül fertőző, de dominánsan enyhe tüneteket okozó omikron változat ma a világszerte uralkodó koronavírus-mutáns [13]. Ez váltotta fel a nagyon súlyos betegséget és a legmagasabb halálozási szinteket produkáló delta variánst [14]. Emellett persze – ha jelenleg még valamivel kisebb globális előfordulással is – köztünk vannak újabb, több vírusból keletkező, ún. rekombináns verziók (BA.1, BA.2, XA, XB stb., legújabban az XE, illetve a BA.4, BA .5 változatok), egyelőre hasonlóan békésebb patológiával. Ez a változat elsősorban a felső légutakat (torok, orr, hörgők) támadja meg, szemben a sokkal veszélyesebb eredeti (Vuhan) vagy akár az alfa (brit), béta (dél-afrikai), gamma (brazil) és delta (indiai) mutánsokkal, amelyek az alsó légutakra (tüdő) voltak veszélyesek, jelentős arányú drámai kimenettel.

Az omikron verzió az előbbieknél gyorsabban terjed, azaz fertőzőbb. Egy svéd tanulmány szerint bebizonyosodott, hogy az omikron verziót 5 kórházi dolgozóból 1 kapta el annak ellenére, hogy háromszor is be voltak oltva. Noha a fertőzöttek többsége tünetmentes volt, a vírusszám elég magas volt ahhoz, hogy akár 9 napon át képesek legyenek fertőzni [15]. Az okozott halálos esetek aránya az omikron-hullám idején 55%-kal volt alacsonyabb a delta-hullámhoz képest. Ez a tény annak is tulajdonítható, hogy az omikron variáns ellen a T-sejt-válasz a legtöbb fertőzöttben igen jelentős [16].

Új változatok megjelenése várható, ezek trendje (a mai tudás és előre történő becslések alapján) a koronavírusokat tekintve gyorsan terjedő, enyhe lefolyású vírusokat-náthavírusokat jelent. Pár hete észlelték egy deltakron nevet kapott vírus felbukkanását néhány országban, bár az eredmény megerősítése eddig nem sikerült [17].

Koronavírus és influenza

Hazai és nemzetközi szakemberek szerint a korábbi évekhez képest sokkal markánsabb tünetekkel jelentkezik az influenza, erősebb fejfájással, elhúzódó lázzal [18]. Magyarországon a pandémia során érvényesített szigorú higiéniai előírások miatt lehetséges, hogy tavaly tulajdonképpen alig találkoztak az emberek az influenzavírussal.

Az influenzaszerű megbetegedéseket változatlanul a 3–14 éves SARS-CoV-2-fertőzött gyerekek között diagnosztizálták a leggyakrabban (36,4%), a betegek 35,6%-a volt fiatal felnőtt, a 35–59 évesek korcsoportjába tartozott a betegek 19,7%-a, 8,3%-uk pedig 60 éven felüli volt [19].

Szakemberek nyomatékosan hangsúlyozzák, hogy a szezonális influenza ellen kifejlesztett vakcina beadása a következő szezonban rendkívüli népegészségügyi fontossággal bír.

A jövő bizonytalansága/népességkockázata

Ismerve a vírusok általában rendkívül gyors mutációs jellegét, immunválaszt kiváltó antigénjeik gyors evolúcióját, nem jelenthetjük ki, hogy ezután csak enyhébb tüneteket okozó variánsok támadnak meg minket [20].

Annak lehetősége, hogy újra súlyosabb vírusmutánsok lépnek fel, sajnos megjósolhatatlan.

Ahhoz, hogy megértsük a COVID-19 jövőbeli kimeneteit, alaposan meg kell vizsgálni az antigén-összetétel szempontjából erősen eltérő változatokat generáló molekuláris mechanizmusokat és a megjelenésük hátterében álló körülményeket. Ez magában foglalja a vírus-evolúció mintáinak tanulmányozását immunhiányos egyénekben vagy olyan emberi közelségben élő állatfajok fertőzését, amelyek a SARS-CoV-2-re érzékenyek. Ezeknek a tényezőknek a megértése lehetővé teszi a kutatás számára, hogy megbízhatóbban értékeljük az emberekben előforduló betegségek jövőbeli népességkockázatát, valamint tervezzünk és felkészüljünk ezekre.

Hosszú (long) COVID-19 [21, 22]

A tünetegyüttes újabb elnevezése: PASC (post-acute sequelae SARS-CoV-2).

A heveny lezajlású, akut COVID-19 után, amely férfiakban gyakoribb, 2020 végétől egyre több, COVID-19 utáni poszt-COVID-19-et vagy hosszú COVID-19-et diagnosztizáltak. Itt női túlsúlyt tapasztaltak. A kezdeti COVID-19 tünetei vagy azok egy része újra jelentkezik, pedig a legtöbb esetben ezek a betegek már PCR-negatívak, tehát vírusmentesek [23]. Számos magyarázat látott napvilágot a long COVID-19/PASC vírusmentes hatásmechanizmusának magyarázatára. Az egyik tetszetős, de további megerősítést igénylő feltételezés, hogy a vírus-tüskefehérje ellen termelődő antitestek ellen helyileg egy tükröképszerű második antitest is indukálódik (az immunológiában ezeket antiidiotípus-antitesteknek nevezik), amely úgy képes a vírus sejtreceptorához (ACE2) kötődni, mint eredetileg a vírus [24]. Ez a kapcsolódás vírus nélkül is „vírusszerű” hatást vált ki.

A klinikai kép a COVID-19-szerű tüneteken (mellkasi nyomóérzés, légszomj, gyengeség, fejfájás, szag- és ízvesztés, alvászavarok) kívül is rendkívül heterogén, gyakorlatilag az orvoslás nagyon sok ágazatát érintő betegségek szindrómájáról van szó. Majd minden ötödik, COVID-19-en átesett beteg érintett lesz a hosszú

COVID-19 által. A hosszú COVID-19/PASC kórkép időbeli hossza is változó, és jelenleg nem ismerjük, milyen tényezők hatnak erre.

Érdekes, hogy a különböző vírusvariánsoktól megfertőzött betegek a hosszú COVID-19-ben különböző panaszokat mutatnak, ezért különféle COVID-19-szerotípusokról beszélhetünk.

Kiemelt figyelmet kapott a kognitív funkciókat is érintő tünetek (például ködös tudat, figyelmi zavarok, érzékszervi problémák) magyarázata [21]. Központi idegrendszeri gyulladási folyamatokra utal, hogy hosszú COVID-19 esetén a cerebrospinalis liquorban egyes gyulladási paraméterek és citokinek értéke az egekbe szökken, ami diagnosztikus és predikciós jelentőségű lehet [25].

Vakcinák

Idén április előtt világszerte 11,3 milliárd vakcinaadagot adtak be, ebből 5,06 milliárd személy kapott legalább 1 adagot, és 4,54 milliárd személyt teljeskörűen (3 oltás) beoltottak [26]. A vakcinák jelentős mértékben hozzájárulnak a védettség kialakulásához. Mivel a vírusfertőzés és -sokszorozódás genetikailag meghatározott (mintegy 30–35, az emberi populációban változatos gént ismerünk, amelyek hatnak a fertőzés kimenetelére), mind egy vírusfertőzés (például COVID-19 vagy influenza) mértéke, mind a szervezet reakciója terén nagy az egyéni variancia [27, 28]. A VÉDETTISÉG számos genetikai és epigenetikai (környezet, életmód) tényező eredője, amelyek közül a vakcináció hatása csak egy, de nagyon lényeges tényező. Fontos kijelenteni, hogy a vírusellenes vakcina nem sterilizál, tehát nem öli meg közvetlenül a vírust, csak abban segít, hogy a szervezet eredményesebben küzdjön meg vele, tehát a vakcinált személy immunrendszere a legközelebbi vírustámadás során jobban reagáljon, és emiatt kevesebb vírust termeljen. Összehasonlításképpen: jól ismert, hogy az antibiotikumok ezzel ellentétben a rájuk érzékeny baktériumokat közvetlenül teszik működésképtelenné.

Tapasztaljuk, hogy a vakcináció nem véd meg az újrafertőzéstől, csak a betegséget előzi meg, vagy teszi azt sokkal enyhébbé és gyorsabb lefolyásúvá. A vakcina immunmemóriát hoz létre a szervezetben. Az általában két oltás nyomán kialakuló immunválaszt egy harmadik, „booster” (emlékeztető) oltással kell megerősíteni.

Felvetődik a negyedik oltás kérdése. Széles körű egyetértés van abban, hogy egészséges, háromszor oltott embereknek 60 év alatt nem szükséges a negyedik oltás [29]. Magasabb életkorban és krónikus betegségben szenvedőknél, immunhiányos állapotban [30], valamint immunszuppresszív kezelésben részesülők (tehát legyengített immunrendszerűek) esetében [31, 32] indokolt a negyedik oltás. A Pfizer-vakcina negyedik adagja egy nagy izraeli vizsgálat adatai alapján csökkentette a COVID-19-fertőzés arányát az idősek körében, de a fertőzések elleni védelem rövid életűnek tűnt – derült ki

a nagyszabású tanulmányból [33]. Az utóbbi a rendszeres újraoltás igényét veti fel, de azt is, hogy újabb típusú és összetételű oltóanyagokra van szükség.

Gyakran felvetődő kérdés, hogy az eredeti (Vuhan) vírus ellen készült vakcina mennyire véd az újabb variánsok ellen. Az eddigi tapasztalat szerint ez az oltóanyag-generáció minden, azóta megjelent mutánsal képes reagálni, de a hatás mértéke és időtartama egyénenként változó lehet.

Az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal (FDA) pár hete Amerikában is engedélyezte a Pfizer és a Moderna negyedik adagját az 50 éves vagy annál idősebb embereknek, akik a harmadik oltásukat már legalább négy hónappal ezelőtt kapták meg.

Brazíliában egy 22 566, COVID-19-fertőzésből felépült személy bevonásával végzett tanulmány megállapította, hogy mind a négy ott használt vakcina – a Sinovac Biotech, az AstraZeneca, a Johnson & Johnson és a Pfizer – jelentős védelmet nyújtott. A fertőzés elleni hatékonyság 14 nappal az oltás befejezése után kezdődően a Sinovac CoronaVac 39,4%-ától a Pfizer-injekciók 64,8%-áig terjedt. A kórházi kezelés vagy a halál elleni hatásosság a Pfizer-vakcinával közel 90%-os volt [34].

Több mint 5 millió svédországi személy adatait felhasználva megállapították, hogy a „hibrid immunitás” – az oltás utáni fertőzéssel kombinált immunitás, vagy a korábbi fertőzés, majd egy vagy két adag vakcina kombinációja – további védelmet nyújtott legalább 9 hónapig. Az egyadagos hibrid immunitás további 94%-kal, a kétadagos hibrid immunitás pedig további 90%-kal csökkentette a COVID-19 kórházi kezelésének kockázatát a természetes immunitáshoz képest [35]. A *Lancet Infectious Disease* cikkének megállapításai szerint 5 hónap elteltével a vakcina hatékonysága nagy maradt az 55 évnél fiatalabb egyének körében, és az emlékeztető dózisos hatások voltak. Az emlékeztető oltás utáni mellékhatások hasonlóak voltak, mint a második adag után. A homológ (azaz például Pfizer után Pfizer) emlékeztető oltásoknak kevesebb jelentett szisztémás mellékhatásuk volt, mint a heterológ (például Pfizer után AstraZeneca) emlékeztetőknél.

Magyarországon már 2022. január közepétől bárki beadhatja magának a negyedik COVID-19-oltást. Eddig hazánkban 6,4 millió honfitársunk kapott védőoltást.

A koronavírus elleni védőoltásokat a betegség megelőzésére fejlesztették ki. Most egy teljesen új javaslat alapján [36] egy angol orvoscsoport a már meglévő betegség kezelésére is sikeresen alkalmazott vakcinát vagy mestersegesen előállított vírusellenes ellenanyagokat.

Korunk realitásait tekintve szomorúan kell megállapítani, hogy világunk vakcinaellátása rendkívül egyenetlen. Idén áprilisig mintegy 11,63 milliárd adag vakcinát adtak be, naponta ez 9,65 millió oltást jelent. A világ lakosainak 65,4%-a (több mint 5,1 milliárd) átlagosan egy vagy két vakcinát kapott, míg az ún. fejlődő régiókban az embereknek csupán a 15,8%-a részesült legalább egy oltásban. A WHO felhívása a fejlődő országokra gondolva: erőfe-

szítéseket tesz, hogy a meglévő vakcinakészletekből azok részesüljenek, akiknek még egyáltalán nem vagy nagyon kevés jutott belőlük – ezek a „vaccine equity” (COVAX) mozgalmak [37]. Nálunk egyes vélemények szerint 10 000-nél több ampulla lejár a nyár folyamán, ami oltóanyagtól függően ampullánként 6, illetve 10 embernek lenne elég. Sajnos hiába adtunk volna ebből Afrikának, ha az infrastruktúra (például hűtőlánc) nem biztosítható.

A vakcinációval kapcsolatban sok a vélt vagy valós mellékhatásokkal kapcsolatos vizsgálat. Az oltásellenes „anti-vaxer” mozgalomra [38] és a helyenként elképesztő konteókra, fantazmagóriákra itt nem térünk ki. Két példát említünk az elterjedt vakcina-mellékhatások valótlanságára nézve: a thrombosis-, illetve a cardiovascularis tüneteket illetően. Többszörösen megerősített, nagy létszámú (több mint egymillió) COVID-19-páciens egészségügyi adatait nyomon követve (2020 februárja és 2021 májusa között Svédországban és Angliában) a koronavírus-fertőzést követően azt találták, hogy a vérrög képzésének esélye oltatlanoknál nagymértékben meghaladja azon személyekét, akik három oltásban részesültek [39]. Hasonló adatok ismertek a szívizom-károsodások vonatkozásában: kiderült, hogy a vakcina utáni, szívizmot károsító mellékhatás törtrésze a nem oltottak, de COVID-19-fertőzöttek betegsége alatt tapasztaltakénak [40]. Ezzel szemben viszont magában a COVID-19-ben a cardiovascularis szövődmény nagyon gyakori [41]. Ugyanilyen rizikóértékeket írtak le hosszú COVID-19/PASC során. Ezek az adatok azért fontosak, mert egyes vakcinákat több esetben ilyen jellegű mellékhatásokkal „hoztak hírbe”.

Vakcinafejlesztés: irány a széles spektrumú „pán”-vakcina

A COVID-19-világjárvány aktuális csillapodásával növekszik egy olyan új, következő generációs vakcina kifejlesztésére való törekvés, amely egyaránt védelmet nyújthatna az új típusú koronavírusok és az azok variánsai okozta súlyos betegségek ellen. Sőt a kifejlesztett technológiák alkalmasak lesznek az esetleg „elvaduló” vagy másfajta vírusok elleni vakcinák kialakítására.

Számos, folyamatban lévő kutatásban mesterséges intelligenciák prediktív „javaslatai” alapján olyan vírus-részecske-kombinációkat fejlesztenek, amelyekkel robusztus és remélhetőleg hosszan tartó választ lehet majd kiváltani egyes víruskombinációk ellen.

Egy nemrég napvilágot látott, szuperszámítógépekkel végzett kutatás közel 132 000 új RNS-vírus között 9, eddig még fel nem ismert koronavírusot talált. Az új 9 vírus eredete különböző: makákó majmokból, csikóhalból, angolnából és különböző más halakból származtak [42], de hazai vizsgálat is igazolta állatok fertőzöttségét a SARS-CoV-2-vel [43].

A fejlesztés alatt álló, széles spektrumú vakcinák [44] a virális antigéneket (például a tüskefehérjén találhatóakat) különböző módokon mutatják be az immunrendszernek. Más géntechnológiai megoldással baktériumokban ter-

meltetnek sejtek receptorához kapcsolódó (receptor-binding domain – RBD) fehérjerészeket, ezek mesterséges intelligenciák által optimalizált, ún. mozaik-nanorészecskékben kerülnek az oltott személy szervezetébe. Így lehetséges egyidejűleg egymástól eltérő, több célpontú neutralizáló antitesteket előállítani. Egy más megközelítés nanorészecskék helyett DNS-plazmidokkal (a baktérium kromoszómájától független, kicsi, gyűrű alakú elemek) viszik be az RBD különféle változatait. Egy további megoldás „kiméra”tüskéket használ, ahol a tüskéken nemcsak az RBD, hanem a tüskefehérje egyéb doménjei (például nukleokapszid) is előfordulnak. Ez az ugyancsak mesterséges intelligenciák által tervezett „kiméra” technológia a kutatások szerint jelentősen növeli a T- és B-sejt-választ, és nagyon emeli az immunmemóriát, azaz kiterjeszti a vakcina hatásosságának időtartamát.

A „pán”-vakcinák eljövendő generációja a kutatók szándéka szerint nemcsak a SARS-CoV-2 és annak jelen és jövendő variánsai, hanem a szelídebb légzőszervi vírusok, például a közönséges meghűlés vírusa ellen is védelmet nyújthat majd. Bármit tartalmaznak is majd az újgenerációs vakcinák, a célok egyértelműek: a súlyos megbetegedés és a halál megelőzése.

Egyelőre más, kezdeti fejlesztésben lévő megközelítés a SARS-CoV-2-RNS-t inaktíváló, növényi eredetű mikro-RNS-ek alkalmazása a terápiában [45].

A nanotechnika és a mesterséges intelligencia bevezetése a vakcinatervezésbe [46]

A nagy áteresztőképességű kombinatorikus módszerek (mikrolapkák-chip, a lab-on-a-chip rendszerek, mikrofluid eljárások, robotikák, gépi tanulással a korábbi virális és klinikai információk alapján „felkészült” mesterséges intelligenciák) teljesen új technológiai platformot jelentenek.

A jelenlegi újszerű technikák lehetővé teszik, hogy a fejlesztési módszerek nanoméretben valósuljanak meg, minimálisra csökkentve az anyag- és energiafelhasználást. A módszerrel egyidejűleg több mint 40 000 különböző molekula szintetizálható és elemezhető egy gombostűfejnél kisebb háromdimenziós térben. Az eljárás radikálisan csökkenti a gyógyszergyárak anyag-, energia- és gazdasági költségeit. Ez az új eszköz több mint egymilliószorosára gyorsítja fel a vakcinák és más gyógyszerészeti termékek fejlesztését, miközben minimalizálja a költségeket. A térfogatok olyan kicsik, hogy az anyaghasználat azzal hasonlítható össze, hogy az összes óceán teljes vízmennyisége helyett egy liter vizet és a Mount Everest teljes tömege helyett egy kilogramm anyagot használnak a vizsgálathoz.

Mesterséges intelligenciák felhasználásával jelentős előrelépés az ún. „pszeudovírusok” vizsgálata, amelynek során akár még nem létező, de a jövőben esetleg megjelenő vírusmutációkat is lehet tesztelni veszélytelen vírusmodellrendszereken.

Gyógyszerek és mesterséges ellenanyagok

A jelen sorok írásakor a legígéretesebbnek tartott gyógyszerek a COVID-19 ellen a Paxlovid [47], a molnupiravir (Lagevrio) [48] és a proxalutamid [49]. Meg kell jegyezni, hogy ez a fejlesztés világszerte hatalmas emberi és anyagi befektetéssel folyik, tehát az e gondolatok leírása és az azok olvasása közti idő átírhatja a „legígéretesebb” jelző használatát. Így járt a favipiravir és a remdesivir, bár az utóbbinak egy újabb módosított változata újra a figyelem előterébe helyezte ezt a gyógyszert. A Paxlovid két hatóanyagból álló antivirális szer. A molnupiravir (Lagevrio) az RNS sokszorozódását gátolja, a proxalutamid egy eddig prosztatarák ellen használt nonszteroid antiandrogén. Mindhárom új gyógyszerről egyelőre kitűnőnek mondott eredmények láttak napvilágot.

A mesterségesen előállított, vírus elleni ellenanyagok felhasználása ugyanacsak reményekre ad okot.

A monoklonális antitestek közül a SARS-CoV-2-tüskefehérje két eltérő epitópjával reagáló bamlanivimabot és az etesevimabot kombinálva számolnak be biztató eredményekről [50]. Még több reményt fűznek az Evusheld készítményhez, amely két másik monoklonális ellenanyag (tixagevimab/cilgavimab) kombinációja [51].

Egy jó hír: tudományos együttműködés

Az Emberi Erőforrások Minisztériuma és a Magyar Tudományos Akadémia megállapodást kötött, hogy együttműködik a COVID-19-járvány kapcsán keletkező adatok, tapasztalatok tudományos feldolgozásában, elemzésében, értékelésében és közreadásában.

Az EMMI támogatja, hogy az MTA a tudományos ismereteket felhasználja a nemzeti pandémiás program tudományos megalapozására és a poszt-COVID-19-stratégia megalkotására. Az MTA – szakértők és igény szerinti konzultációk útján – segíti az Operatív Törzs által életre hívott Epidemiológiai és Klinikai Kutatási Munkacsoport munkáját. Az EMMI biztosítja, hogy az MTA által kijelölt szakértők hozzáférhessenek az EMMI felügyelete alatt működő adatbázisokhoz, információkhoz, adatokhoz. Az MTA vállalja, hogy titoktartás mellett egészségügyi adatok, illetve adatbázis kezelésében járatos informatikai szakemberekből álló munkacsoportot állít fel, amely már meg is kezdte tevékenységét.

Abszolút követelmény a széles körű tesztelés és a kontaktkutatás. Feltehetően ebben is segít az MTA és az EMMI szorosabb kapcsolata.

Az MTA poszt-COVID-19-pályázata tükrözi az Akadémia poszt-COVID-19-stratégiáját, illetve egy közép-távú nemzeti pandémiás tervet, amely a jelenlegi válsághelyzetet követő időszak kezelését is magában foglalja.

Hogyan készülünk a nyárra?

Dr. Kemenesi Gábort (Pécsi Tudományegyetem) idézem: „Mit tehet ezen [az oltások felvételén] kívül mindenki? Ne adjuk tovább. A beltéri maszkviselés egy különösen fon-

tos aspektusa ennek, ezt nem lenne szabad elengednünk, amíg aktív járványhullámos időszak van.” ... „A terjedést tekintve nagy eséllyel visszatérhetnek a békésebb időszakok a nyári hónapokban, vagy már tavasszal, amikor valóban elengedhetjük a maszkot. De fogadjuk el a tényt, hogy a változó helyzet változó megoldásokat és alkalmazkodást követel, így egy újabb felfutás esetén újra kellhet a maszk.” ... „Erről fontosabbat és őszintén beszélni, mert a lakosság tájékozottsága kulcsfontosságú.”

Addendum

Legújabbban 100 000 beteg adataira alapozva közölték, hogy mesterséges intelligenciák segítségével megjósolható a poszt-COVID szindróma kockázata, sőt már a kezelés előtt ki lehet választani az optimális terápiát [52].

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönetét fejezi ki dr. Kulcsár Andreának, dr. Kemenesi Gábornak és dr. Szekanez Zoltánnak értékes szakmai tanácsaikért.

Irodalom

- [1] <https://covid19.who.int>
- [2] <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- [3] <https://www.worldometers.info/coronavirus/covid-19-testing/>
- [4] He X, Hong W, Pan X, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant: characteristics and prevention. *MedComm*. 2021; 2: 838–845.
- [5] Baldacchino F, Caputo B, Chandre F, et al. Control methods against invasive *Aedes* mosquitoes in Europe: a review. *Pest Manag Sci*. 2015; 71: 1471–1485.
- [6] Chen JM, Chen YQ. China can prepare to end its zero-COVID policy. *Nat Med*. 2022; Apr 5. Doi: 10.1038/s41591-022-01794-3. [Epub ahead of print]
- [7] Weekly epidemiological update on COVID-19 – 27 April 2022. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---27-april-2022> [accessed: May 8, 2022].
- [8] <https://koronavirus.gov.hu>
- [9] <https://www.statista.com/statistics/1104645/covid19-testing-rate-select-countries-worldwide/>
- [10] Karlinsky A, Kobak D. Tracking excess mortality across countries during the COVID-19 pandemic with the World Mortality Dataset. *elife* 2021; 10: e69336.
- [11] <https://ourworldindata.org/excess-mortality-covid>
- [12] https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Excess_mortality_-_statistics
- [13] Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK, et al. COVID-19: A review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses* 2021; 13: 202.
- [14] Sigal A, Milo R, Jassat W. Estimating disease severity of Omicron and Delta SARS-CoV-2 infections. *Nat Rev Immunol*. 2022; 22: 267–269.

- [15] Kannan SR, Spratt AN, Sharma K, et al. Omicron SARS-CoV-2 variant: unique features and their impact on pre-existing antibodies. *J Autoimmun.* 2022; 126: 102779.
- [16] Naranbhai V, Nathan A, Kaseke C, et al. T-cell reactivity to the SARS-CoV-2 Omicron variant is preserved in most but not all individuals. *Cell* 2022; 185: 1041–1051. [Erratum: *Cell* 2022; 185: 1259.]
- [17] Ou J, Lan W, Wu X, et al. Tracking SARS-CoV-2 Omicron diverse spike gene mutations identifies multiple inter-variant recombination events. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7: 138.
- [18] Daemi HB, Kulyar MF, He X, et al. Progression and trends in virus from influenza A to COVID-19: an overview of recent studies. *Viruses* 2021; 13: 1145.
- [19] Chotpitayasunondh T, Fischer TK, Heraud JM, et al. Influenza and COVID-19: what does co-existence mean? *Influenza Other Respi Viruses* 2021; 15: 407–412.
- [20] Aleya L, Gu W, Howard S. Environmental factors and the epidemics of COVID-19. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021; 28: 40308–40310.
- [21] Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, et al. Long-COVID and post-COVID health complications: an up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. *Viruses* 2021; 13: 700.
- [22] Szekanez Z, Vályi-Nagy I. Post-acute COVID-19 syndrome. [Posztakut COVID-19 szindróma.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 1067–1078. [Hungarian]
- [23] Tamasi Jr J, Kalabay L. Monitoring the development of post-COVID-19 syndrome. [Poszt-COVID-19-szindrómás esetek kialakulásának követése.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 335–342. [Hungarian]
- [24] Murphy WJ, Longo DL. A possible role for anti-idiotypic antibodies in SARS-CoV-2 infection and vaccination. *N Engl J Med.* 2022; 386: 394–396.
- [25] Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis.* 2020; 100: 327–332.
- [26] Coronavirus (COVID-19) vaccinations. Available from: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations> [accessed: May 8, 2022].
- [27] Daniloski Z, Jordan TX, Wessels, HH, et al. Identification of required host factors for SARS-CoV-2 infection in human cells. *Cell* 2021; 184: 92–105.e16.
- [28] Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020; 370: eabd4570.
- [29] Ugrin I, Dombrádi V, Joó T, et al. Lifelong vaccination strategy as a tool against pandemics in Hungary. [Élethosszan át tartó oltási stratégia mint eszköz a pandémiák elleni védekezésben Magyarországon.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 535–543. [Hungarian]
- [30] Maródi L. COVID-19 in patients with primary immunodeficiency. [COVID-19 primer immunhiányos betegekben.] *Orv Hetil.* 2022; 163:166–170. [Hungarian]
- [31] Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, et al. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis.* 2021; 21: e26–e35.
- [32] Constantin T, Kulcsár A, Krivácsy P, et al. SARS-CoV-2 infection and its prevention in pediatric autoimmune diseases. [SARS-CoV-2-fertőzés és annak megelőzése gyermekkorú krónikus szisztémás autoimmun betegségekben.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 414–423. [Hungarian]
- [33] Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection by a fourth dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. *N Engl J Med.* 2022; 386: 1712–1720.
- [34] Covid-19 vaccine tracker. Available from: <https://covid19.trackvaccines.org/country/brazil/> [accessed: May 8, 2022].
- [35] Nordström P, Ballin M, Nordström A. Risk of SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 hospitalisation in individuals with natural and hybrid immunity: a retrospective, total population cohort study in Sweden. *Lancet Infect Dis.* 2022; Mar 31: S1473-3099(22)00143-8. Doi: 10.1016/S1473-3099(22)00143-8. [Epub ahead of print] Erratum: *Lancet Infect Dis.* 2022 Apr 8; PMID: 35366962.
- [36] COVID patient successfully given vaccine as treatment. Available from: <https://www.webmd.com/vaccines/covid-19-vaccine/news/20220322/covid-patient-successfully-given-vaccine-treatment> [accessed: May 8, 2022].
- [37] <https://www.who.int/initiatives/act-accelerator/covax>
- [38] Ecker F, Kutalek R. ‘I’m not an anti-vaxer!’ – Vaccine hesitancy among physicians: a qualitative study. *Eur J Public Health* 2021; 31:1157–1163.
- [39] Bilotta C, Perrone G, Adelfio V, et al. COVID-19 vaccine-related thrombosis: a systematic review and exploratory analysis. *Front Immunol.* 2021; 12: 729251.
- [40] Myocarditis and pericarditis after mRNA COVID-19 vaccination. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/myocarditis.html> [accessed: May 8, 2022].
- [41] Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Boutjdir M, et al. Inflammatory cytokines and cardiac arrhythmias: the lesson from COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2022; 22: 270–272.
- [42] <https://www.hi.no/en/hi/news/2021/february/derfor-er-fisker-immune-mot-koronaviruset>
- [43] Valkó A, Medgyaszai M. Medically relevant aspects of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in animals. [A súlyos akut légzőszervi szindrómát okozó koronavírus-2 (SARS-CoV-2) orvosiilag releváns aspektusai állatokban.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 163–170. [Hungarian]
- [44] Dolgin E. Pan-coronavirus vaccine pipeline takes form. *Nat Rev Drug Discov.* 2022; 21: 324–326.
- [45] Hajjeharri B, Rahmanian-Koshkaki S. Plant microRNA potential in targeting Covid-19 genome offering efficient antiviral microRNA-based therapies. *MicroRNA* 2021 Sept 25. Doi: 10.21203/rs.3.rs-935657/v1
- [46] Kulkarni JA, Thomson SB, Zaifman, J, et al. Spontaneous, solvent-free entrapment of siRNA within lipid nanoparticles. *Nanoscale* 2020; 12: 23959–23966.
- [47] Mahase E. Covid-19: Pfizer’s paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. *BMJ* 2021; 375: n2713.
- [48] Fischer W, Eron JJ, Holman W, et al. Molnupiravir, an oral antiviral treatment for COVID-19. medRxiv [Preprint] Jun 17, 2021. Doi: 10.1101/2021.06.17.21258639. Update: *Sci Transl Med.* 2022; 14(628): eabl7430.
- [49] Cadegiani FA, McCoy J, Gustavo Wambier C, et al. Proxalutamide significantly accelerates viral clearance and reduces time to clinical remission in patients with mild to moderate COVID-19: results from a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Cureus* 2021; 13: e13492.
- [50] Dougan M, Nirula A, Azizad M, et al. Bamlanivimab plus etesevimab in mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 385: 1382–1392.
- [51] Bruel T, Hadjadj J, Maes P, et al. Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies. *Nat Med.* Mar 23, 2022. Doi: 10.1038/s41591-022-01792-5. [Epub ahead of print]
- [52] Pfaff ER, Girvin AT, Bennett TD, et al. Identifying who has long COVID in the USA: a machine learning approach using N3C data. *Lancet* 2022; [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(22\)00048-6](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(22)00048-6).

(Falus András dr.,
Budapest, Nagyvárad tér 4., 1089
e-mail: falus.andras@med.semmelweis-univ.hu)