

A COVID-19-hez kapcsolódó májenzim-emelkedés valószínűleg multifaktoriális eredetű

Gáspár Zsófia^{1*} ■ Szabó Bálint Gergely dr.^{2, 3, 4*}
Kiss-Dala Noémi dr.^{2, 3} ■ Szlávik János dr.²
Vályi-Nagy István dr.² ■ Lakatos Botond dr.^{2, 4}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest

²Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Infektológiai Tanszéki Csoport, Budapest

A COVID-19 kapcsán tapasztalható jelenség a szérummájenzim-aktivitásnak a laboratóriumi vizsgálat során észlelt emelkedése. Ezen változások hátterében feltehetően három patomechanizmus áll: 1) a SARS-CoV-2 direkt citotoxikus és indirekt sejtszintű és szisztémás következményei, 2) a COVID-19-ben alkalmazott gyógyszeres kezeléseknek (remdesivir, favipiravir, tocilizumab, baricitinib, szisztémás kortikoszteroid) a farmakológiai hatásai, illetve 3) a betegekben korábban fennálló krónikus májbetegség(ek) progressziója. A májenzim-emelkedés kiváltó okának differenciáldiagnosztikája és a terápiával kapcsolatos döntéshozatal kihívást jelenthet a klinikus számára, mivel a nem megfelelő kezelés a COVID-19 vagy a májkárosodás progresszióját okozhatja. A jelen összefoglaló a COVID-19-betegeket ellátó klinikusok számára kíván alapvető támpontot nyújtani a helyes döntéshez.

Orv Hetil. 2022; 163(36): 1415–1421.

Kulcsszavak: COVID-19, SARS-CoV-2, májenzim, májbetegség

COVID-19-associated liver enzyme elevation is probably multifactorial

Elevation of serum hepatic enzymes are common during the course of COVID-19. There are three possible mechanisms behind this phenomenon: 1) direct and indirect cytotoxic effects of SARS-CoV-2, 2) pharmacological side effects of COVID-19 drugs (*e.g.*, remdesivir, favipiravir, tocilizumab, baricitinib, systemic corticosteroids, etc.) and 3) the progression of chronic hepatic diseases. Both the differential diagnosis and the clinical decision-making may pose difficulty for the the astute clinician, as an inappropriate treatment may result in COVID-19 progression or liver function deterioration. This review aims to provide basic guidance on the clinical decision-making for physicians managing patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, hepatic enzyme, liver disease

Gáspár Zs, Szabó BG, Kiss-Dala N, Szlávik J, Vályi-Nagy I, Lakatos B. [COVID-19-associated liver enzyme elevation is probably multifactorial]. Orv Hetil. 2022; 163(36): 1415–1421.

(Beérkezett: 2022. május 29.; elfogadva: 2022. június 20.)

*Megosztott elsőszerezőség (*aequo loco*)

Rövidítések

ACE2 = angiotenzinkonvertáló enzim-2; ALP = (alkaline phosphatase) alkalikus foszfatáz; anti-HBs = (antibody to hepatitis B surface antigen) hepatitis B-vírus felületi antigén elleni antitest; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; CYP450 = citokróm P450; EFOP = Emberi Erőforrás Fejlesztési Operatív Program; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; HBV = hepatitis B-vírus; IL6 = interleukin-6; INR = (international normalized ratio) nemzetközi normalizált ráta; JAK = Janus-kináz; mIL6R = (membrane-bound interleukin-6 receptor) membránasszociált interleukin-6-receptor; RNS = ribonukleinsav; RUCAM = (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) Roussel Uclaf ok-okozati összefüggés-értékelési módszer; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2; sIL6R = (soluble interleukin-6 receptor) szolúbilis interleukin-6-receptor; ULN = (upper limit of normal) a labor-referenciatartomány felső határa; VEKOP = Versenyképes Közép-Magyarország Operatív Program

2022 márciusáig világszerte közel félmilliárd, COVID-19-ben szenvedő beteget, míg hazánkban 2 millió fertőzött személyt regisztráltak [1, 2]. A COVID-19 közvetlenül mintegy 6 millió személy elhunytáért tehető felelőssé. Jól ismert, hogy a fertőzés klinikai lefolyását tekintve a betegek 80%-a tünetmentesen vagy enyhe tünetekkel esik át a fertőzésen, 15%-uk azonban súlyos állapotba kerül, míg 5%-uknál intenzív osztályos kezelés válik szükségessé [3]. A COVID-19 egyik legkritikusabb szövődménye a klinikai progresszió képét mutató diszregulált immunválasz, melyet citokinviharoknak is nevez a szakirodalom. A citokinvihar a súlyos állapotú betegek klinikai és laboratóriumi paramétereinek romlásával jár, és jelentősen emeli a sokszervi elégtelenség kialakulásá-

1. táblázat | A COVID-19-et kísérő citokinvihar klinikai és laborkritériumai

Klinikai kritériumok (minimálisan 1 megléte)	Biokémiai kritériumok (minimálisan 2 megléte)
Perzisztáló lázas állapot (minimálisan 3 konsekutív napja ≥38 °C testhőmérséklet)	Szérum-IL6 ≥3× a labor-referenciatartomány felső határa felett
Stagnáló vagy progresszíven romló hypoxaemia (beleértve az O ₂ -szupportációs igény növekedését is)	Szérumferritin >600 µg/l
Sokszervi elégtelenség jelei (például ARDS, keringési sokk, akut máj- vagy vesekárosodás, cytopeniák, coagulopathia, delírium stb.)	Szérum-LDH ≥1× a labor-referenciatartomány felső határa felett
	Plazma-D-dimer >1000 ng/l
	Szérum-CRP >75 mg/l

ARDS = akut légzési distressz szindróma; CRP = C-reaktív protein; IL6 = interleukin-6; LDH = laktátdehidrogenáz

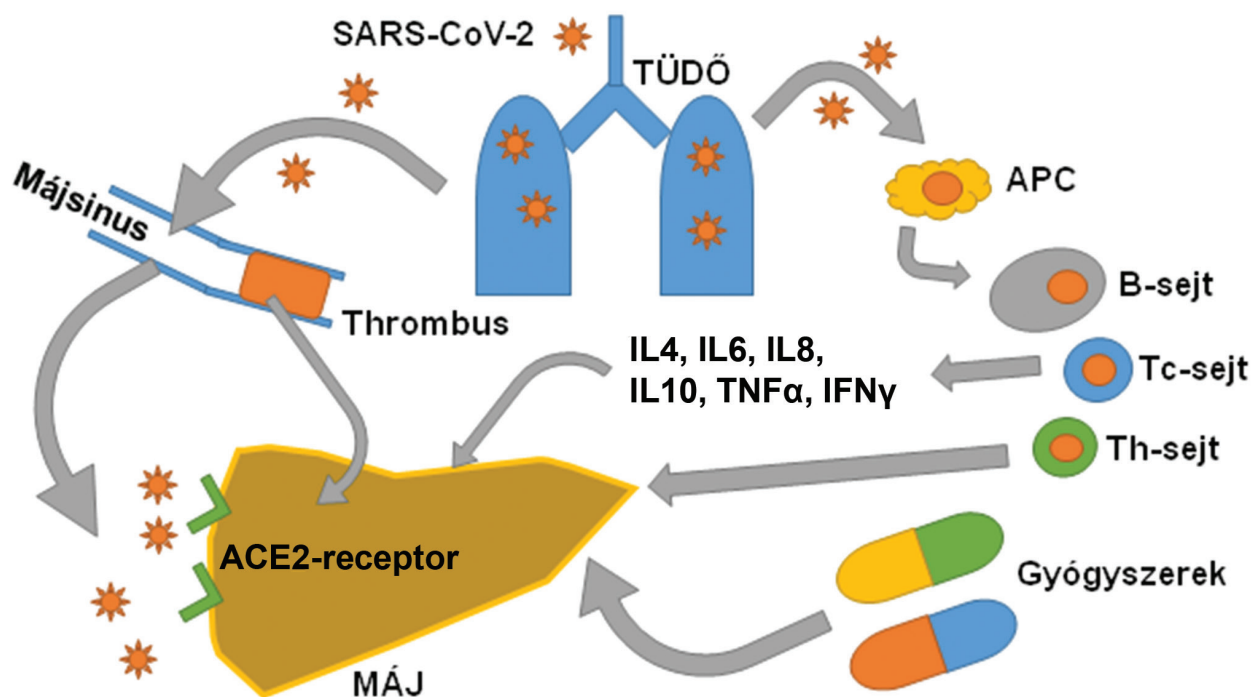
nak valószínűségét. A citokinvihar diagnózisának alapja egy klinikai és biokémiai kritériumokból álló pontrendszer, melyet az 1. táblázat szemléltet [4, 5].

A COVID-19-ben szenvedő betegek kezelése alapvetően négy pilléren nyugszik. Az első pillér a szupportív terápia, mely az oxigénterápiát, az ion- és elektrolit-háztartás rendezését és az antikoaguláns terápia bevezetését foglalja magában. A második pillér az antivirális terápia, mely kórházi körülmények között hazánkban jelenleg a parenterális remdesivirkezelést jelenti ambuláns keretek között, az enyhe tünetek miatt kezelt COVID-19-betegeknek pedig a favipiravir érhető el; a jövőben a molnupiravir és a nirmetrelvir/ritonavir terápiát is bevezethetik. A betegség korai időszakában alkalmazható monoklonális antitest-terápiák alkotják a harmadik pillért, melyek közül a legtöbb a „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” (SARS-CoV-2) újabb variánsainak dominánssá válásával *in vitro* hatékonyságát veszítette. A szisztémás kortikoszteroidok (dexametazon, metilprednizolon) negyedik pilléreként oxigénterápiát igénylő esetekben javasolt. A súlyos állapotú, citokinvihar-szindrómába kerülő betegek esetében evidencia támasztja alá a tocilizumab, valamint a baricitinib alkalmazását is [5].

A szérummájenzim-aktivitás emelkedése COVID-19-fertőzés során

A labor-referenciatartományon kívül eső értékek háttérben három fő differenciáldiagnosztikai út mentén lehet érdemes kivizsgálni az eseteket [3]. Az első a SARS-CoV-2 okozta sejszintű és a szervezetet szisztémásan érintő folyamatok összessége (1. ábra). A második a májat érintő krónikus alapbetegségek progressziója, dekompenzációja. A harmadik a betegek gyógyszeres kezelésének farmakokinetikai és farmakodinamikai alapú következményei [6].

A májenzim-aktivitás háttérben elsődleges a májkárosodás jelenlétének kivizsgálása. A májkárosodás járhat klinikai tünetekkel vagy azok nélkül, laboratóriumi eltérésekkel is. Klinikai tünet lehet többek között a fogyás, a perzisztáló lázas állapot, a hányinger, a hányás, a sárgaság, a májnagyobbodás, valamint a jobb felső hasi kvadránszt érintő fájdalom és diszkomfort is [7]. A májkárosodás jelenlétét önmagában laboratóriumi paraméterek is jelezhetik a következő kritériumok alapján: 1) a szérum-glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) aktivitása ≥5× a labor-referenciatartomány felső határa (ULN) feletti, 2) a szérum-GPT ≥3×, míg a szérumbilirubin ≥2× az ULN feletti, és/vagy az alkalikus foszfatáz (ALP) aktivitásának emelkedése vagy klinikai tünetek megjelenése, 3) a szérumbilirubin >43 µmol/l, és a szérum GOT/GPT arány is emelkedett, 4) INR >1,5, és a szérum GOT/GPT arány is emelkedett. A szérumtranszamináz-aktivitás emelkedése mellett ritkábban előforduló változás a GGT- és az ALP-aktivitás emelkedése is, valamint a szérum albuminszintjének csökkenése [8]. A GPT és a di-



1. ábra

A SARS-CoV-2-fertőzés során potenciális májkárosodáshoz vezető, feltételezett celluláris és humorális patomechanizmusok, *Delgado et al.* alapján adaptálva [6]

ACE2 = angiotenzinkonvertáló enzim-2; APC = antigénprezentáló sejt; $IFN\gamma$ = interferon-gamma; IL = interleukin; SARS-CoV-2 = súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2; $TNF\alpha$ = tumor nekrozisfaktor-alfa

rekt-szérumbilirubin szintje típusosan a SARS-CoV-2-fertőzés korai szakaszában emelkedik meg, majd magas szinten perzisztálhat, míg a GGT-, ALP- és a teljes-szérumbilirubinszintek változásai a leggyakrabban a kórkép késői szakaszára jellemzőek és hullámzóan magasak [9]. Az izolált GOT-aktivitás-emelkedés extrahepaticus (szív- és vázizom, valamint renalis) szövetek károsodására és aktív hemolízisre utalhat, így más enzimek (például laktátdehidrogenáz, kreatin-kináz) és biokémiai markerek (például haptoglobin, cardialis troponinok stb.) mérésének szükségessége is felmerülhet adott szituációban.

A felmerülő májkárosodás etiológiai kivizsgálása során az anamnézis, a labor- és szerológiai vizsgálatok, valamint a képalkotó vizsgálatok mellett a diagnosztika arany standardja a májbiopszia és a szövettani vizsgálat [7]. A SARS-CoV-2-fertőzés során jelentkező májenzimaktivitás-értékek változásainak kivizsgálása is ez alapján történhet, amennyiben tartós eltérésről van szó [6].

A májműködés laboratóriumi paramétereinek változása a SARS-CoV-2-fertőzés kimenetelét is előre jelezheti az emelkedés etiológiájától függetlenül. A szérumalbuminszint csökkenése, míg a GPT és a direkt-szérumbilirubin szintjének növekedése a betegség kedvezőtlen kimenetelét jelezheti független prediktív markerként. A szérum-GGT- és -ALP-aktivitás valószínűleg nem bír prediktív szereppel [9].

A COVID-19 okozta direkt és indirekt májkárosodás feltételezett patomechanizmusai

A SARS-CoV-2-fertőzés májkárosító hatása több párhuzamos folyamaton keresztül valósulhat meg: 1) a vírus replikációjának direkt citotoxikus hatása, 2) a vírusfertőzés hatására a betegek klinikai állapota széptikus folyamattá progrediálhat, mely sokszervi elégtelenséget okoz, 3) a vírusfertőzést követő légzési elégtelenség és hypoxia májkárosító hatása, 4) a SARS-CoV-2 receptora endothelialis felszíneken is megtalálható, a receptor aktiválódása thrombogen állapotot idéz elő, az így fokozott vér-alvadási készség vérellátási zavart okozhat a májban is, 5) a hypoxiás környezet és a prothromboticus állapot a cardialis funkciót is károsítja, akut jobbszívfél-elégtelenséget és következményes hepaticus pangást okozva. Az emelkedett szérumtranszamináz-aktivitás háttérében további mechanizmus lehet a SARS-CoV-2-fertőzés következtében létrejövő akut izomgyulladás is [9, 10].

A SARS-CoV-2 direkt májkárosító hatásának háttere a cholangiocyták és hepatocyták felszínén expresszálandó angiotenzinkonvertáló enzim-2 (ACE2-) receptorban keresendő, míg a zajló COVID-19 során létrejövő hypoxiás környezet a Kupffer-sejteket, neutrophil granulocytákat és vérlemezkéket aktiválva okoz májfunkcióromlással kísért celluláris destrukciót és májhegesedést [10].

2. táblázat | A májfunkció diagnosztikus követésének egyik lehetséges stratégiája a COVID-19 felismerésétől az ambuláns utánkövetésig

Vizsgálatok	Kórházi felvétel	Antivirális terápia előtt	Biológiai terápia előtt	Kórházi utánkövetés	Ambuláns utánkövetés
Egyéni és családi kórelőzmény áttekintése, (különösképpen hepatobiliaris betegségek)	Anamnézis rögzítése				
Szedett gyógyszerek, táplálékkiegészítők, élvezeti és kábítószerek áttekintése	Anamnézis rögzítése				
Hepatitis B, hepatitis C és HIV irányú szerológiaiák – HBsAg – a-HBs – a-HBc IgG – HCV IgG – HIV1,2 IgG			Egyszeri ellenőrzés		
Laborparaméterek: – teljes vérkép – szérum-GOT – szérum-GPT – szérum-GGT – szérum-ALP – szérum-LDH – szérum-CK – szérumbilirubin – protrombinráta/INR	Nyitó értékek rögzítése	Egyszeri ellenőrzés	Egyszeri ellenőrzés	2–4 naponta, amennyiben gyógyszeres terápia került bevezetésre	2–6 havonta, nem javuló laborértékek esetén
COVID-19-specifikus egyéb laborparaméterek: – szérum-IL6 – szérum-CRP – szérumferritin – plazma-D-dimer	Nyitó értékek rögzítése	Egyszeri ellenőrzés	Egyszeri ellenőrzés	2 naponta, amennyiben gyógyszeres terápia került bevezetésre	
Hasi Doppler-ultrahang				Egyszeri ellenőrzés, nem javuló laborértékek esetén	
Kiegészítő vizsgálatok és szűrések: – Haemochromatosis – Autoimmun hepatitis – Coeliakia – Wilson-kór – Alfa1-antitripszin-hiány – Addison-kór – Hypothyreosis					Hepatológiai konzílium keretében, nem javuló laborértékek esetén

a-HBc = hepatitis B-vírus „core” antigén elleni antitest; a-HBs = hepatitis B-vírus felületi antigén elleni antitest; ALP = alkalikus foszfatáz; CK = kreatin-kináz; COVID-19 = koronavírus-betegség 2019; CRP = C-reaktív protein; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; HBsAg = hepatitis B-vírus felületi antigén; HCV = hepatitis C; HIV = humán immunodeficientia-vírus; IgG = immunoglobulin-G; IL6 = interleukin-6; INR = nemzetközi normalizált ráta; LDH = laktátdehidrogenáz

Krónikus májbetegék és a COVID-19 (2. táblázat)

A COVID-19-ben szenvedő betegek körében előfordulhatnak krónikus májbetegségek, melyek akut dekompenzációja magasabb laboratóriumi májenzim-aktivitást okozhat, a SARS-CoV-2 vagy az alkalmazott gyógyszeres kezelés hatásaitól függetlenül [10]. Ezen esetekben a különböző gyógyszeres kezelések indítása vagy adott terápia folytatása a laboratóriumi értékek figyelembevételével történhet [11]. A COVID-19-ben szóba jövő gyógyszerek alkalmazásának relatív kontraindikációja lehet a következő kritériumok egyike: 1) a szérum-GOT és -GPT $\geq 5 \times$ -ös aktivitásemelkedése az ULN-hoz viszonyítva, 2) a vér abszolút neutrophilszáma < 500 sejt/ mm^3 és az abszolút vérlemezkészám $< 50\,000$ sejt/ mm^3 ,

3) nem SARS-CoV-2 miatt létrejövő szepszis, 4) < 18 éves kor, 5) fennálló bélperforáció vagy akut diverticulitis, 6) fennálló bőr-lágyrész fertőzés, 7) immunszuppresszív terápia [12].

A gyógyszeres kezelés befolyásolásán túl a krónikus májbetegségek etiológiától függően további módokon változtathatják meg a COVID-19 klinikai lefolyását is. Nem alkoholos zsírmáj fennállása esetén a szakirodalom gyorsabb COVID-19-progressziót és elhúzódóbb légúti vírusürítést ír le [9]. Cirrhosisstádiumú krónikus májbetegségben gyakran az antiinfektív immunrendszer mechanizmusai is sérülnek, magasabb másodlagos infekciós rátát okozva [9]. Replikatív fázisban lévő, illetve anti-HBs-protéktív antitesttel nem rendelkező, krónikusan hepatitis B-fertőzött betegeknél külön figyelmet szükséges fordítani a HBV-reaktiváció potenciális veszélyére,

mely az immunmoduláns terápiák következményeként előfordulhat, ezért a baricitinib, tocilizumab beállítása-kor a teljes vírusszerológiai status ismerete elengedhetetlen [13].

Gyógyszer okozta májkárosodás

A gyógyszer okozta májkárosodás a klinikai gyakorlatban általában kizárásos diagnózis. Abban az esetben gondolhatunk rá, ha a beteg klinikuma javul, a májpanel (GOT, GPT, GGT, ALP, szérumbilirubin) értékeinek romlása mellett [8]. A COVID-19-ben szenvedő betegek esetében a kóros májenzim-emelkedés a remdesivir-, a tocilizumab-, a baricitinib-, a favipiravir- és a szisztémás kortikoszteroid-kezelés mellett is előfordulhat ismert mellékhatásként [6]. Az egyes hatóanyagok sejszintű támadási pontjait az *I. ábra* szemlélteti. A gyógyszer okozta májkárosodás a klinikai megjelenés, a patomechanizmus, a szövettani vizsgálat és az oki meghatározás szerint kategorizálható [7]. Klinikai megjelenési formája lehet hepatocellularis (GPT $>5\times$ -ös emelkedés az ULN-hoz képest, és ALP $<ULN$, vagy GPT és ALP is emelkedett, és a GPT/ALP arány >5), cholestaticus (ALP $>2\times ULN$, és GPT $<ULN$, vagy GPT és ALP is emelkedett, és a GPT/ALP arány <2) és kevert (GPT $>5\times ULN$, és ALP $>ULN$ és $2< GPT/ALP$ arány <5) májkárosodás [14]. A mechanizmus alapján a gyógyszer mellékhatás lehet dózisdependens vagy idioszinkráziás következmény is. A szövettani vizsgálat széles spektrumon mozoghat, a leggyakoribb leírások akut „interface” hepatitis, cholestaticus és steatosist mutatnak [7]. A Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM-) klasszifikáció a feltételezett, gyógyszer okozta májkárosodás oki kivizsgálásának felmérésére szolgál. A felmérés a következő szempontok mérlegelésével történik: 1) a vizsgált gyógyszer elindításától a májkárosodást jelző paraméterek megjelenéséig eltelt idő, 2) a szérumbilirubin- és ALP-aktivitásának változása a gyógyszer leállítását követően, 3) további májkárosító rizikófaktorkok (például etil-alkohol napi bevitele stb.), 4) egyéb párhuzamos gyógyszeres kezelések a vizsgált gyógyszer mellett, 5) egyéb lehetséges okok, 6) irodalmi ismeret a vizsgált gyógyszer májkárosító hatásáról, 7) a szervezet válaszreakciója a gyógyszer újbóli adagolására [6].

A gyógyszer okozta májkárosodás a leggyakrabban átmeneti és enyhe lefolyású, de a hospitalizáció idejét növelheti [6]. Kezelése csak a laborparaméterek változásai esetén igényel monitorozást és obszervációt, míg további klinikai tünetek megjelenése esetén a kiváltó gyógyszer abbahagyása indikált. A gyógyszeres kezelés azonnali leállításának lehetséges oka lehet az ULN-t $\geq 5\times$ meghaladó szérumbilirubin vagy $2\times$ meghaladó teljes-szérumbilirubin, akut coagulopathia vagy hepaticus dekompenzáció klinikai megjelenése is [15]. A gyógyszer okozta májkárosodás ritkán igényel speciális gyógyszeres kezelést [8]. A COVID-19 kezelésében alkalmazott gyógyszerek májkárosító hatása ismert jelenség. A gyógy-

szerek feltételezhetően a béta-oxidációs lánc enzimeivel történő interakción keresztül zsírsavak intracelluláris felhalmozódását és steatosist okozhatnak, a COVID-19 során termelődő inflammatorikus citokinek pedig gátolhatják a CYP450-rendszert és következményesen a gyógyszer-metabolizmust. Mindezek mellett számos komorbiditás (például hipertónia, cukorbetegség) fokozza az ACE2-receptor expresszióját, szenzitizálva a hepatocytákat a SARS-CoV-2-fertőzésre vagy a gyógyszerhatásokra. Végezetül a COVID-19-ben alkalmazott IL6-út-vonalat gátló gyógyszerek gátolhatják a máj regenerációs mechanizmusait [15].

A *remdesivir* a COVID-19-fertőzött betegek legnagyobb evidenciával rendelkező parenteralis antivirális terápiája. Alkalmazásakor több klinikai felmérés alapján 10–50% között fordul elő enyhe vagy közepesen súlyos májenzim-emelkedés. Az emelkedés a leggyakrabban a terápia kezdetének első öt napján következik be, és a leginkább a szérumtranszaminázokat érinti. Kritikus (az ULN-t $\geq 5\times$ meghaladó érték) emelkedés az esetek 10%-ában fordulhat elő, mely a remdesivirkezelés befejezése után javulást mutat [8]. A *tocilizumab* az IL6-citokinreceptor gyógyszeres gátlására engedélyezett monoklonális antitest [4]. Az IL6 a citokinvihar molekuláris mechanizmusának egyik kulcsmolekulája, fiziológiai körülmények között a membránfelszínen megtalálható IL6-receptorhoz (mIL6R) kapcsolódik. Gyulladásos folyamatoknál az IL6 a szolubilis formában megtalálható receptorához (sIL6R) is kötődik, beindítva a patológiai intracelluláris jelátviteli kaskádokat [16]. A tocilizumab alkalmazása mellett a leggyakrabban átmeneti szérumbilirubin-aktivitás-emelkedés fordul elő a betegek pár százalékában [17]. További következménye lehet a HBV-reaktiváció, mely a májsejtek pusztulása révén idézhet elő magas májenzim-aktivitást [18]. A *baricitinib* kis molekulású JAK-inhibitor. A májenzim-emelkedés $>10\%$ -ban előforduló mellékhatás a gyógyszer leírata szerint [19]. Baricitinib szedése mellett is tisztázni kell a beteg HBV-statusát az esetleges reaktiváció elkerülése, illetve obszervációja és felismerése céljából [18]. A *favipiravir* RNS-dependens RNS-polimeráz-gátló antivirális készítmény [20]. A hatóanyag egyik ritka mellékhatása ($<10\%$) a transzamináz-aktivitás emelkedése [21–23]. A májenzim-emelkedés a favipiravir idioszinkráziás reakciójának vagy a lebomlása során keletkező egyik metabolitjának lehet a következménye. Anekdotikus esetleírások súlyos májkárosodásról is beszámoltak a COVID-19 kezelése kapcsán. Szisztémás kortikoszteroidot – a leggyakrabban *dexametazon* – minden, kórházi kezelést és oxigénterápiát igénylő COVID-19-beteg kap a nemzetközi protokollok szerint [24]. A szisztémás szteroidkezelés májkárosító hatása régóta ismert mellékhatás: a leggyakrabban steatohepatitist, glycogenosist, krónikus májbetegségek állapotromlását is előidézhetheti nagy dózisban történő tartós adagolás esetén [25]. A COVID-19 kezelésére elérhető gyógyszerkészítményekről többen közöltek értékes összefoglalót magyar nyelven [26, 27].

Következtetés

A COVID-19 mellett gyakori jelenség a betegek szérummájenzim-aktivitásának emelkedése. A jelenség hátterében több mechanizmus is feltételezhető. A SARS-CoV-2 direkt májkárosító hatása az ACE2-receptorokon keresztül valósul meg, míg indirekt hatásait a fertőzés mellett létrejött hypoxiás és thrombogen környezet idézi elő. A SARS-CoV-2 klinikai lefolyását potenciálisan befolyásoló májbetegségek a májcirrhosis, az alkoholos és nem alkoholos zsírmáj, valamint a krónikus HBV-infekció. A releváns májkárosító hatású gyógyszerek között a remdesivir-, a favipiravir-, a tocilizumab-, a baricitinib- és a szisztémás kortikoszteroid-kezelés is állhat COVID-19 esetén. A gyógyszer indukálta májbántalom etiológiai meghatározása kizárásos diagnózison alapul, és az esetek többségében átmeneti, enyhe lefolyású.

Anyagi támogatás: A publikáció a 2020-1.1.6-JÖVŐ-2021-00011, valamint a TKP2021-EGA-08 számú projekt a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból biztosított támogatással, a „Befektetés a Jövőbe Alap”, valamint a „Tématerületi Kiválósági Program 2021” pályázati program finanszírozásában valósult meg. Sz. B. G. az EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009 jelzésű Kiegészítő Kutatási Kiválósági PhD-Ösztöndíjban és az Emberi Erőforrás Támogatáskezelő Nemzeti Tehetség Program „Nemzet Fiatal Tehetségeiért Ösztöndíj” pályázatában részesült (NTP-NFTÖ-21-B-0338). Az ösztöndíjakat megítélő szervek a téma kiválasztásában, a kézirat előkészítésében és beküldésében semmilyen formában nem vettek részt.

Szerzői munkamegosztás: G. Zs.: A kézirat megírása, a cikkhez felhasznált források gyűjtése, feldolgozása. Közreműködés a kézirat vázlatának és szövegének összeállításában. Sz. B. G.: A kézirat megírása, a cikkhez felhasznált források gyűjtése, feldolgozása. Közreműködés a kézirat vázlatának és szövegének összeállításában. K.-D. N.: A cikkhez felhasznált források gyűjtése, feldolgozása és rendszerezése. Sz. J.: Közreműködés a kézirat szövegének végső összeállításában. V.-N. I.: A kézirat szakmai kontrollja, közreműködés a kézirat szövegének végső összeállításában. L. B.: A dolgozat koncepciójának kidolgozása, közreműködés a cikk írásának koordinációjában és véleményezésében. Minden szerző részt vett a kézirat teljes szövegének nyelvi és szakmai szempontú javításában. A dolgozat végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltség: A szerzőknek nincsenek a közleménnyel összefüggő érdekltségeik.

Irodalom

- [1] World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 – 1 February 2022. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---1-february-2022> [accessed: 01. 02. 2022].
- [2] Epidemiological statistics. [Epidemiológiai statisztika.] Available from: <https://koronavirus.gov.hu/> [accessed: 01. 02. 2022]. [Hungarian]
- [3] Baborczy B, Bartókné TR, Bíró K, et al. Hungarian coronavirus guideline. [Magyar Koronavírus Kézikönyv.] Emberi Erőforrások Minisztériuma, Budapest, 2021. [Hungarian]
- [4] Hsu JY, Mao YC, Liu PY, et al. Pharmacology and adverse events of emergency use authorized medication in moderate to severe COVID-19. *Pharmaceuticals* 2021; 14: 955.
- [5] Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. IDSA Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> [accessed: 08. 03. 2022].
- [6] Delgado A, Stewart S, Urroz M, et al. Characterisation of drug-induced liver injury in patients with COVID-19 detected by a proactive pharmacovigilance program from laboratory signals. *J Clin Med*. 2021; 10: 4432.
- [7] Larson AM. Drug-induced liver injury. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-liver-injury> [accessed: 08. 03. 2022].
- [8] Ortiz GX, Lenhart G, Becker MW, et al. Drug-induced liver injury and COVID-19: a review for clinical practice. *World J Hepatol*. 2021; 13: 1143–1153.
- [9] Bertolini A, van de Peppel IP, Bodewes F, et al. Abnormal liver function tests in patients with COVID-19: relevance and potential pathogenesis. *Hepatology* 2020; 72: 1864–1872.
- [10] Liemarto AK, Budiono BP, Chionardes MA, et al. Liver abscess with necrosis in post COVID-19: a case report. *Ann Med Surg*. 2021; 72: 103107.
- [11] Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for ACTEMRA® (tocilizumab). Available from: <https://www.fda.gov/media/150321/download> [accessed: 08. 03. 2022].
- [12] Muhović D, Bojović J, Bulatović A, et al. First case of drug-induced liver injury associated with the use of tocilizumab in a patient with COVID-19. *Liver Int*. 2020; 40: 1901–1905.
- [13] Campbell C, Andersson MI, Ansari MA, et al. Risk of reactivation of hepatitis B virus (HBV) and tuberculosis (TB) and complications of hepatitis C virus (HCV) following tocilizumab therapy: a systematic review to inform risk assessment in the COVID-19 era. *Front Med*. 2021; 8: 706482.
- [14] Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci*. 2015; 17: 14.
- [15] Sodeifian F, Seyedalhosseini ZS, Kian N, et al. Drug-induced liver injury in COVID-19 patients: a systematic review. *Front Med*. 2021; 8: 731436.
- [16] Lakatos B, Gopcsa L, Gondos E, et al. Anti-cytokine therapy in novel coronavirus disease (COVID-19) – the first administration of tocilizumab in Hungary at a department of infectiology. [Citokinellenes terápia az új típusú koronavírus okozta megbetegedés (COVID-19) kezelésében – tocilizumab elsőként való alkalmazása egy hazai infektológiai osztályon.] *Orv Hetil*. 2020; 161: 1070–1077. [Hungarian]
- [17] Metawea MI, Yousif WI, Moheb I. COVID 19 and liver: an A-Z literature review. *Dig Liver Dis*. 2021; 53: 146–152.

- [18] Ozkurt Z, Çınar Tanrıverdi E. COVID-19: Gastrointestinal manifestations, liver injury and recommendations. *World J Clin Cases* 2022; 10: 1140–1163.
- [19] Lexicomp. Baricitinib: drug information. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/baricitinib-drug-information> [accessed: 08. 03. 2022].
- [20] Lexicomp. Favipiravir (United States: Not commercially available; refer to 'Prescribing and Access Restrictions' field): drug information. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/favipiravir-united-states-not-commercially-available-refer-to-prescribing-and-access-restrictions-drug-information> [accessed: 08. 03. 2022].
- [21] Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering* 2020; 6: 1192–1198.
- [22] Kaur RJ, Charan J, Dutta S, et al. Favipiravir use in COVID-19: analysis of suspected adverse drug events reported in the WHO database. *Infect Drug Resist.* 2020; 13: 4427–4438.
- [23] Kumar P, Kulkarni A, Sharma M, et al. Favipiravir-induced liver injury in patients with coronavirus disease 2019. *J Clin Transl Hepatol.* 2021; 9: 276–278.
- [24] European Medicines Agency. RoActrema. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roactrema> [accessed: 08. 03. 2022].
- [25] Hoofnagle JH. (ed.) *LiverTox*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2012.
- [26] Fábíán Á, László I, Juhász M, et al. Pharmacological options in treating SARS-CoV-2 infection/COVID-19. [Farmakoterápiás lehetőségek SARS-CoV-2-fertőzés/COVID-19-betegség esetén.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 685–688.
- [27] Szekanez Z, Bogos K, Constantin T, et al. Antiviral and anti-inflammatory therapies in COVID-19. [Antivirális és gyulladáscsökkentő kezelési lehetőségek COVID-19-ben.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 643–651. [Hungarian]

(Szabó Bálint Gergely dr.,
Budapest, Albert Flórián út 5–7., 1097
e-mail: szabo.balint.gergely@gmail.com)

„*Heu dolor quam miser est qui in tormento vocem non habet!*”
(Jaj, milyen szörnyű fájdalom, mely a kín közepette néma marad!)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)