

Az influenza mint kardiológiai rizikótényező és a vakcináció szerepe a kockázat csökkentésében

Körömi Zsolt dr.¹ ■ Nagy Gergely György dr.^{1,2}

¹Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház,
I. Belgyógyászat – Kardiológiai Osztály, Miskolc

²Debreceni Egyetem, Egészségtudományok Doktori Iskola, Debrecen

A koszorúér-betegség, a szívritmuszavarok, valamint a szívelégtelenség különböző formái a társadalom jelentős részét érintik, a halálozási statisztikák első helyén szereplő kóroki tényezők. Bár a jelenleg zajló SARS-CoV-2-pandémia kapcsán a közgondolkodásban nagymértékben háttérbe szorult, továbbra is komoly epidemiológiai jelentőségű az influenzafertőzés is, mely az évről évre visszaköszönő járványok során jelentős morbiditással és mortalitással jár elsősorban az idős, társbetegségekkel rendelkező betegek körében. Erre vonatkozóan számos kutatási eredmény látott napvilágot, melyekben felhívják a figyelmet a jelentős néptömeget érintő szívbetegségek és az influenza együttes fennállásából fakadó szinergista egészségkárosító és mortalitásnövelő hatásra, továbbá az influenza elleni vakcináció mint preventív stratégia jelentőségére. Különösen aktuálissá teszi ezt a kérdést a SARS-CoV-2-világjárvány, mely vírus szintén az idősebb, illetve a sok társbetegséggel rendelkező betegekre van súlyos, nemritkán végzetes hatással, de egy influenza által legyengített fiatalabb szervezet is könnyebben eshet áldozatául egy esetleges koronavírus-fertőzésnek. Ennek megfelelően a nemzetközi ajánlásokban egyértelműen javasolt sok más, magasabb rizikójú betegcsoporton túl a szívbeteg influenza elleni oltása. Ennek, valamint az elérhető térítésmentes vakcináknak dacára az átoltottság mind nemzetközi, mind hazai szinten igen alacsony. A szerzők a jelen összefoglaló közleményben felhívják a figyelmet az influenza és a szívbetegségek kapcsolatára, valamint az influenza elleni vakcináció szerepére a kardiológiai eredetű morbiditás és mortalitás csökkentésében.

Orv Hetil. 2022; 163(40): 1585–1596.

Kulcsszavak: influenza, vakcináció, koszorúér-betegség, szívelégtelenség, szívritmuszavarok

Influenza as a threat to cardiovascular health and the role of vaccination in risk reduction

The different types of cardiovascular diseases, including coronary heart disease, cardiac arrhythmias and heart failure are highly prevalent in the society. Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality. Although the influenza is forced out from the mainstream of thinking nowadays because of the ongoing SARS-CoV-2 pandemic, it still has its serious epidemiological significance. The seasonal influenza epidemic often contributes to mortality mainly, but not exclusively among old, multi-morbid patients. There are a vast number of scientific publications and evidence which prove and emphasize the synergic health-destroying and mortality-increasing effect of co-existing cardiovascular disease and influenza. Moreover, the beneficial effect of vaccination against influenza infection and its major role in prevention is also well documented. The SARS-CoV-2 pandemic enforces the importance of influenza vaccination because both viruses can lead to severe or often fatal disease, especially among old and frail patients. In addition, the younger population can be far more vulnerable against the novel coronavirus in the case of a co-existing influenza infection. International guidelines recommend influenza vaccination for patients having heart disease, like for other high-risk populations. Despite the nationally reimbursed, cost-free vaccines, the influenza vaccination rate of the society is still low not just in Hungary but also internationally. The authors review the effect of influenza infection on heart diseases, and draw attention to the role of influenza vaccination in decreasing cardiovascular morbidity and mortality.

Keywords: influenza, vaccination, coronary diseases, heart failure, cardiac arrhythmias

Körömi Zs, Nagy GGy. [Influenza as a threat to cardiovascular health and the role of vaccination in risk reduction].
Orv Hetil. 2022; 163(40): 1585–1596.

(Beérkezett: 2022. június 10.; elfogadva: 2022. július 18.)

Rövidítések

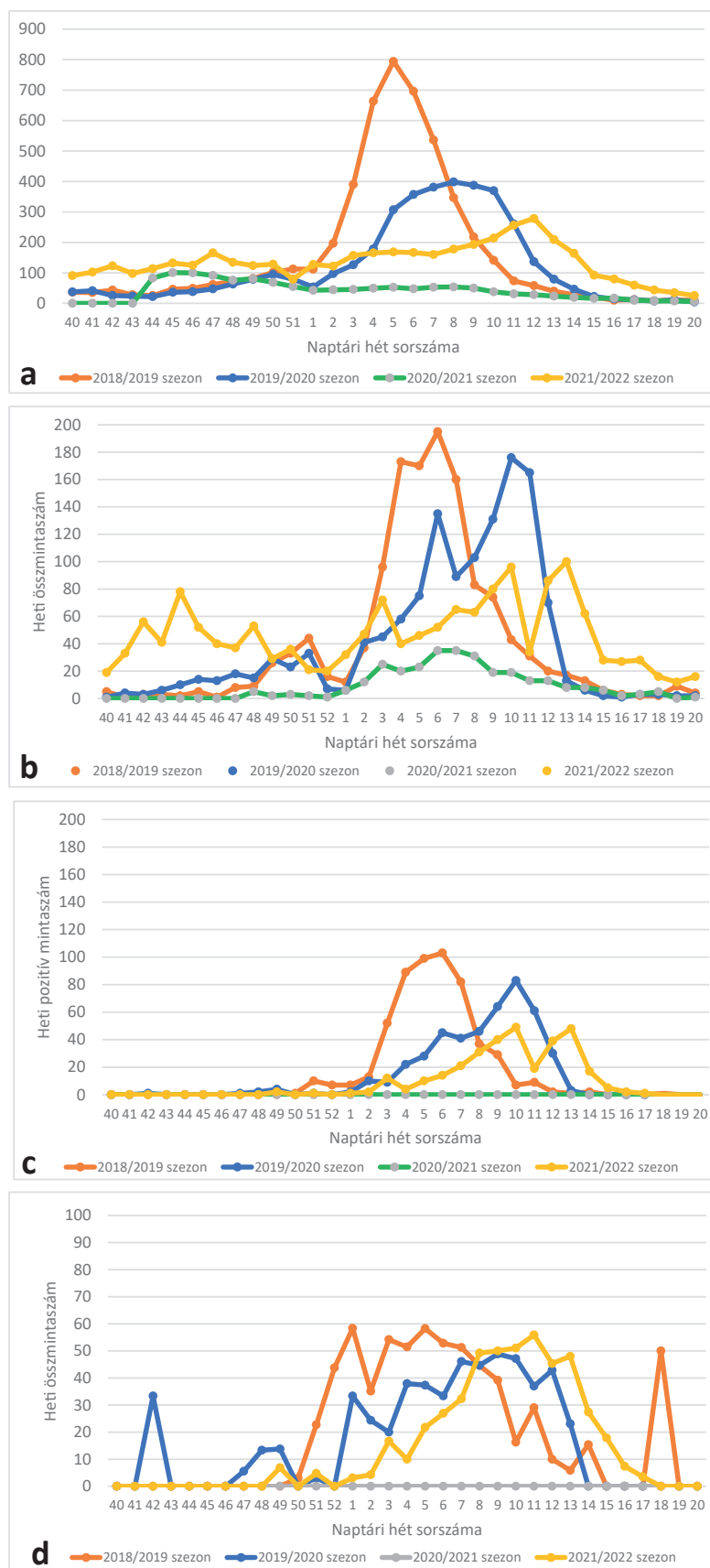
ÁNTSZ = Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat; apoE = apolipoprotein E; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; DTH = (delayed-type hypersensitivity) kései típusú hiperszenzitivitás; EKG = elektrokardiogram; ESC = (European Society of Cardiology) Európai Kardiológiai Társaság; FLUCAD = (influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischemic events in coronary artery disease) influenza elleni védőoltás a koszorúér-ischemiás események másodlagos megelőzésében, koszorúér-betegségben; FLUVACS = (flu vaccination in acute coronary syndromes) influenza elleni védőoltás akut koszorúér-szindrómában; H1N1/H3N2 = hemagglutinin-1-neuraminidáz-1/hemagglutinin-3-neuraminidáz-2; HDL = (high-density lipoprotein) nagy sűrűségű lipoprotein; HIA = (hemagglutination inhibition assay) hemagglutinációgátló assay; IAMI = (influenza vaccination after myocardial infarction) influenza elleni védőoltás szívinfarktus után; IFN γ = interferon-gamma; IL = interleukin; INVESTED-tanulmány = INfluenza Vaccine to Effectively Stop Cardio Thoracic Events and Decompensated heart failure trial; LDL = (low-density lipoprotein) kis sűrűségű lipoprotein; MPI = (myocardial performance index) a myocardialis teljesítmény indexe; MR = mágneses rezonancia; NNK = Nemzeti Népegészségügyi Központ; NNT = (number-needed-to-treat) egy esemény megelőzéséhez szükséges kezelt betegek száma, az adott kezelés hatékonyságára jellemző statisztikai adat; NO = nitrogén-oxid; NSTEMI = (non-ST-elevation myocardial infarction) ST-elevációval nem járó myocardialis infarktus; NSVT = (non-sustained ventricular tachycardia) nem tartós kamrai tachycardia; NT-pro-BNP = N-terminális pro-B-típusú natriureticus peptid; NYHA = (New York Heart Association) New York-i Szívbetegséggel Foglalkozó Társaság; PAF-AH = (platelet-activating factor-acetylhydrolase) trombocytaktiváló faktor-acetilhidroláz; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-lánreakció; PON = paraoxonáz; RNS = ribonukleinsav; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2; SCID = (severe combined immunodeficiency) súlyos kombinált immunhiány; SCN5A = (sodium voltage-gated channel alpha subunit 5) az 5-ös típusú feszültségfüggő nátriumcsatorna alfa-alegysége; STEMI = (ST-elevation myocardial infarction) ST-elevációval járó myocardialis infarktus; TNF α = tumornekrózisfaktor-alfa

Az influenza évről évre komoly népegészségügyi terhet jelent, és bár a COVID-19-pandémia árnyékában az utóbbi időben jelentősége látszólag háttérbe szorult, továbbra sem hagyhatjuk figyelmen kívül a szezonális influenza jelentette fenyegetést, elsősorban az idősebb, szív-ér rendszeri alapbetegséggel rendelkező populációra való tekintettel.

Magyarországon az 1960–70-es évek óta az influenza morbiditása és mortalitása folyamatosan csökken ugyan [1], ennek ellenére a Nemzeti Népegészségügyi Központ (NNK – korábban ÁNTSZ) adatai szerint akár 500 000–1 000 000 lakost is érinthet egy szezonban. A fertőzöttek döntő hányada (kb. 60–70%-a) a 0–34 éves korosztályból kerül ki [2]. A legnagyobb számban az óvodások és az általános iskolások betegszenek meg,

de jelentős terhet a felnőttek és az idősek körében is, főleg, ha tekintetbe vesszük a jellemzően az idősek esetén jelen lévő társbetegségek miatti esendőséget, fokozott mortalitást. Különösen nagy jelentősége lehet ennek a jövőben, mivel a SARS-CoV-2-járvány terjedésének megfékezésére hozott általános intézkedések (maszkhasználat, távolságtartás, rendszeres kézfertőtlenítés) a régebb óta velünk lévő légúti virális fertőzések ellen is hatásosnak bizonyultak, a vakcinációs program fókuszában pedig az új koronavírus állt, ezáltal várhatóan csökkent az influenza elleni „nyájjimmunitás”. Az influenza a szezonálisból fakadóan nem minden időszakban jelent egyforma terhet a társadalomra. Hazai kutatók sorra vették az egyes influenzaszzezontokat 2009/2010-től 2016/2017-ig a specifikus többlethalálozás meghatározására [3]. A heti bontásban szerepeltetett mortalitási adatokat elemezve jellemzően január, február és március hónapokban volt megfigyelhető összességében a magyar népességben. Az influenzához társuló többlethalálozás mértékének kiderítésére a WHO által közzétett statisztikai programcsomag segítségével dolgozták fel a magyar népegészségügyi adatokat. Ennek során az adott időszakban az influenza által okozott halálozás mellett az időszakra ugyanúgy jellemző és az attól független környezeti tényezőhöz kapcsolódó többletmortalitást a statisztikai módszer segítségével meghatározták, majd különválasztották. A kapott adatokat olyan országokéival hasonlították össze, amelyek népessége körében hasonló jellegű kutatás történt, így Dánia, Olaszország és az Egyesült Királyság adatai kerültek górcső alá. Az eredmények alapján a többlethalálozás Magyarországon a nevezett szezonokban 100 000 főre vonatkoztatva 0,5 fő és 52,7 fő között alakult. Ezen adatok az említett országok adataival összehasonlítva nagyságrendileg hasonlóak, viszont tendenciájukban magasabbak. Ezen kedvezőtlen különbség hátterében a hazánkra jellemző alacsonyabb oltásfelvételi hajlandóságot fontos oki tényezőnek jelölték meg [3]. Az NNK influenzafigyelő szolgálatának adatait áttekintve a 2020/2021-es és a 2021/2022-es influenzajárvány nagyságrendekkel kevesebb embert érintett a korábbi évekhez képest; volt szezon, amikor a járvány lényegében „elmaradt” [2] (1. ábra). Az a tény, hogy a lakosság jóval kisebb hányada találkozott influenzavírussal az elmúlt 2 évben (ezáltal populációs szinten jóval magasabb az influenzával szemben relatíve naivabbak, védtelenebbek aránya), magában hordozza a kockázatot, hogy a közeljövőben a szezonális influenzajárvány jóval több honfitársunknál fog jelentős betegséget okozni, főleg ha tekintetbe vesszük a COVID-19 visszaszorulásával megengedőbb, lazább járványügyi korlátozásokat is.

Az influenza jelentőségét nagymértékben fokozza, hogy összefüggést mutat a kardiológiai betegségek széles spektrumával, melyek manifesztálódhatnak új keletű szív-ér rendszeri kórképekben vagy a már meglévő szívbetegség olykor fatális következménnyel járó súlyosbításában. Ennek dacára már a COVID-19-világjárvány előtti



1. ábra

a) Az influenzaszerű tünetekkel orvoshoz fordulók száma 100 000 lakosonként a különböző szezonokban Magyarországon. b) Az influenzafigyelő rendszer keretében beküldött heti mintaszám a különböző szezonokban Magyarországon. c) Az influenzafigyelő rendszer keretében küldött heti pozitív minták száma a különböző szezonokban Magyarországon. d) Az influenzafigyelő rendszer keretében küldött összes mintából a pozitív minták százalékos aránya a különböző szezonokban Magyarországon (a Nemzeti Népegészségügyi Központ adatai)

években is gondot okozott, hogy egyértelmű irányelvi ajánlások ellenére alacsony volt az influenzával szemben a lakosság oltakozási hajlandósága [3], és a progresszív szív-ér rendszeri betegellátással foglalkozó orvostársadalom sem fektetett kellő hangsúlyt ennek propagálására. A jelen összefoglaló közleményben ráirányítjuk a figyelmet az influenzafertőzés és a szívbetegségek kapcsolatára és arra, hogy miként képes az influenza elleni védőoltás mérsékelni a cardiovascularis mortalitást és morbiditást. Didaktikai okokból három nagy kardiológiai betegcsoportot: a szívelégtelenség, a koszorúér-betegség és a szívritmuszavarok influenzával kapcsolatos vonatkozásaival foglalkozunk, melyek akár egyenként is hirtelen szívhalálhoz vezethetnek. Bemutatjuk továbbá, hogy a vakcináció hatékonyan képes a szív-ér rendszeri kockázat csökkentésére ezen kórképek vonatkozásában.

Az influenza és a szívbetegségek kapcsolata

Az influenzafertőzés egyaránt képes új keletű szívelégtelenség, szívritmuszavar vagy coronariaszindróma kiváltására, illetve ezen betegségek stabil vagy remisszióban lévő statusának dekompenzálódását, progresszióját idézheti elő.

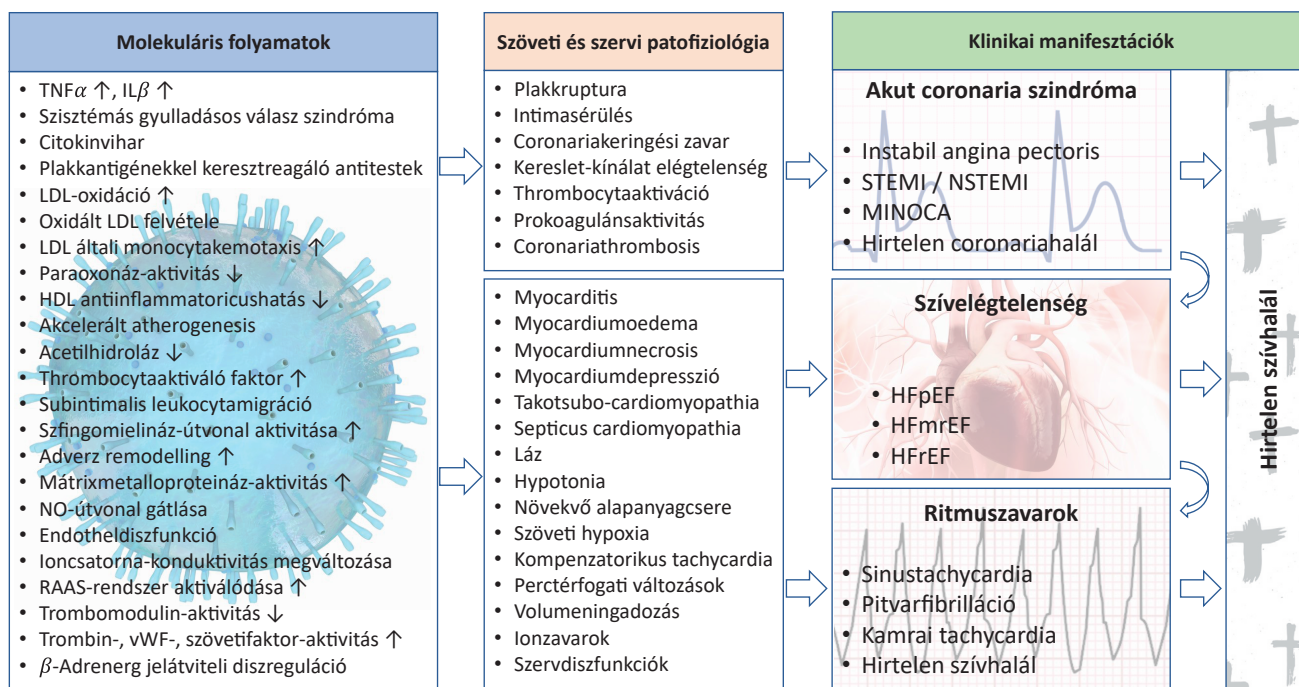
Szívelégtelenség

Az influenzafertőzés számos támadásponton, direkt és indirekt módon képes szívelégtelenséget okozni. Influenzamyocarditis esetén a vírus közvetlenül a szívizomsejteket fertőzi meg, ott lymphocyták infiltrációjával járó gyulladást vált ki [4]. Indirekt módon a fertőzésre adott veleszületett és szerzett immunválasz, az ezek diszregulált működése során kialakuló úgynevezett citokinvihar, továbbá a szervezet egészét involváló patofiziológiai folyamatok (láz, perifériás vasodilatatio, tachycardia, söntkeringés), végezetül pedig a változatos szervdiszfunkciók szívre visszaható másodlagos hatása okoz systolés és diastolés funkciózavart vagy coronariakeringési elégtelenséget. A fertőzés következtében a gyulladással járó részeként proinflammatoricus citokinek, úgymint TNF α , IL1 β szabadulnak fel, melyek a leukocyták ér-falba, szövetekbe történő penetrációját is elősegítik. A szisztémás gyulladással járó reakció a szív inotrop funkcióját csökkenti a szfingomielináz-út vonal serkentése, valamint a nitrogén-oxid-út vonal gátlása révén, ezenfelül a mátrixmetalloproteinázok szöveti inhibitorai aktivitásának növelésével a szívizom előnytelen remodellációja következik be [5]. A virális sepsis által kiváltott reverzibilis myocardiumdepressziót septicus cardiomyopathiának nevezzük, mely általában 2 héten belül rendeződik. Amennyiben myocardiumelhalás is kialakult, akkor a folyamat irreverzibilis.

Egyéb vírusfertőzések során megfigyelték, hogy a prothromboticus folyamatok is facilitálódnak, főleg az endothelsejtek érintettsége révén. Ez utóbbi hatások eredője a trombin [6], a Von Willebrand-faktor [7], a szö-

veti faktor szintjének növekedése, valamint a trombomodulin aktivitásának csökkenése [8], mely megfigyelések alapján valószínűsíthető, hogy hasonló történések játszódhatnak le influenzafertőzés során is. A leukocyták migrációja, ér-falba történő deponálódása elősegíti az atherosclerosis, valamint ez a meglévő plakkok destabilizálásában is szerepet játszik [5]. Ez utóbbi folyamatra szintén kedvezőtlen hatással van az influenzavírus antigénjei mellett a plakkantigénnel keresztreakáló antitestek jelenléte is. Ezek a tényezők elősegíthetik akut coronaria szindróma kialakulását, mely kórkép áttételesen okozhat szívelégtelenséget. Ezt a helyzetet súlyosítja, hogy a HDL-frakció antiinflammatoricus hatása szignifikánsan csökken influenza A-fertőzés idején, mint ahogy az *Van Lenten* kutatásából kiderül. Egereket inokuláltak standardizált mennyiségű influenzavírral, és figyelték a viraemia/infektivitás mértékét, valamint a HDL antiinflammatoricus, az LDL-oxidáció, valamint az LDL monocyták kemotaktikus hatás csökkentéséért felelős paraoxonáz (PON) és a thrombocytaktiváló faktor-acetilhidroláz (PAF-AH) aktivitását. A viraemia mértéke az inokuláció után 3 nappal tetőzött, a PON és a PAF-AH aktivitása pedig a 7. napon volt a legalacsonyabb. Ezzel párhuzamosan az ér-falba migrált monocyták mennyisége, ezáltal a gyulladással járó aktivitás, mely a plakkok instabilitását segítheti elő, a napok múlásával folyamatosan nőtt [9] (2. ábra).

Amennyiben az eleve sérült balkamra-funkciónak a szisztémás gyulladással járó válasz által támasztott fokozott metabolikus követelményeknek kell megfelelnie növekvő perctérfogati igényrel, az további hemodinamikai deteriorációhoz vezethet. A részletezett elváltozások a statisztikák alapján a klinikumban is jelentősen manifesztálódnak. *Alon és mtsai* adatai alapján 10 éves utánkövetés során a krónikus szívelégtelen betegek 38%-a fertőzés okozta akut exacerbatio miatt igényelt kórházi felvételt, melynek 52,6%-a légzőszervi fertőző betegség volt [10]. Szingapúri és hongkongi adatok alapján az influenzához társuló kórházi felvételek száma a 80 év felettek körében kiemelkedően magas, különösen a krónikus szívelégtelenségben, valamint ischaemiás szívbetegségben szenvedő idősök esetén [11]. Egy amerikai egyesült államokbeli multicentrikus tanulmány rávilágít a szívelégtelen betegek influenzával kapcsolatos fokozott kockázatára és arra, hogy más szervrendszereket is hátrányosan érinthet ez a fertőzés. Csaknem 220 000, influenza miatti hospitalizációs eset 20%-ában állt fenn szívelégtelenség. „Propensity score matching”-gel létrehozott kohorszok összehasonlító vizsgálatát követően kiderült, hogy a szívelégtelen páciensek körében gyakoribb a halálozás (6,1% vs. 3,8%), az akut veseelégtelenség (29,5% vs. 22,25%), a dialízisigényű veseelégtelenség (2% vs. 1%), a légzési elégtelenség (36,2% vs. 23,5%), a gépi lélegeztetési igény (17,1% vs. 9,3%), valamint ezekkel összefüggésben magasabb a hospitalizációs idő és az ezzel járó költség [12].



2. ábra Az influenzafertőzés pleiotrop károsító hatásainak sematikus ábrája

HDL = nagy sűrűségű lipoprotein; HFmrEF = enyhén csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség; HFpEF = megtartott ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség; HFrEF = csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség; IL = interleukin; LDL = kis sűrűségű lipoprotein; MINOCA = szívinfarktus obstruktív koszorúér-betegség nélkül; NO = nitrogén-oxid; NSTEMI = ST-elevációval nem járó myocardialis infarktus; RAAS = renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer; STEMI = ST-elevációval járó myocardialis infarktus; TNF α = tumornekrózisfaktor- α ; vWF = Von Willebrand-faktor

Akut coronaria szindróma

Influenzafertőzés esetén a coronariabetegségek gyakoribb előfordulására is számítanunk kell. Ennek patomechanizmusa számos közös vonást mutat a szívelégtelenséget elősegítő tényezőkkel, azoktól nehezen választható el. Alapvető jelentőségű ebben a már említett leukocytamigráció, ennek következtében az érfalbeli gyulladásos folyamatok kialakulása, valamint az ezek folyamánként létrejövő, egyéb tényezőre is visszavezethető plakkdestabilizáció. A koszorúérbeteg fertőzéssel szembeni esendőségére enged következtetni *Naghavi és munkacsoportjának* tanulmánya, melynek során az atherosclerosis modelljeként alkalmazott, homozigóta apoE-deficiens (apoE^{L-/-}) egerekben vizsgálták az influenza A-vírus aortafalban előidéztetett hatásait, és az eredményeket vad típusú, influenzával szintén megfertőzött, valamint apoE-deficiens, nem megfertőzött egerek adataival hasonlították össze. A fertőzött, apoE-deficiens egerekben jelentősen nagyobb fokú, subendothelialis cellularis (macrophagok és T-lymphocyták) infiltrációt (egy esetben thrombocytában és fibrinben gazdag thrombust) észleltek, mint nem fertőzött, de apoE-deficiens, így szintén atherosclerosisban szenvedő társaikban. A fertőzött, egészséges egerekben nem találtak érdemi eltérést az aorta különböző szakaszainak szövettani elemzésekor [13]. A gyulladásos folyamatok fontosságát húzzák alá a *Pizzini és kutatói* által nyert humán adatok is, miszerint coronariaatherosclerosisra hajlamosabb, jellemzően idősebb inf-

luenzás betegeknél a magasabb C-reaktív protein mellett magasabb „high-sensitive” troponin és NT-pro-BNP-szinteket mértek (főleg influenza A-infekció esetén), mely eltérések nagyobb hospitalizációs aránnyal és 30 napon belüli magasabb halálozással jártak [14]. A vizsgált betegek 7,6%-ában jelentkezett adverz cardialis esemény (45%-ban arrhythmia, 45%-ban szívelégtelenség-epizód, 20%-ban ischaemia). Ezen betegek 75%-ánál szerepelt a kórelőzményben ischaemiás szívbetegség, krónikus szívelégtelenség, billentyűvitium vagy ezek kombinációja, és a fatális kimenetel is gyakoribb volt, mely adatok az influenzának a koszorúér-betegséggel, a szívelégtelenséggel és az arrhythmiaikkal való szoros, kedvezőtlen kapcsolatát jelzik. Számos epidemiológiai információt feldolgozó tanulmány is napvilágot látott a témában. 1993 és 2000 között elhunyt szentpétervári betegek halálozási statisztikáit áttekintve kiderült, hogy az influenzaepidémiák csúcsa egybeesett az akut vagy krónikus coronaria szindróma eredetű halálozások csúcsával. Az influenzaszezon időtartama alatt ezen kórkép előfordulása 30%-kal nőtt [15]. Hasonló eredményre jutott *Spencer és kutatócsoportja*: statisztikai adataik alapján a téli időszakban 53%-kal nőtt a heveny szívizomelhalás gyakorisága [16]. Kanadai regiszteradatok is felhívják a figyelmet arra, hogy a szívinfarktus és az ahhoz a patogenezis tekintetében igen hasonló ischaemiás stroke-os esetek előfordulására közel 20%-kal nagyobb valószínűséggel számíthatunk télen, mint az őszi időszakban.

E tekintetben főleg az idősebb populáció volt érintett [17], bár ebben a jelentősen hidegebb időjárás és egyéb faktorok is szerepet játszhatnak. Azon statisztikai adat, mely szerint novembertől áprilisig a lakosság 5–40%-a átesik influenzamegbetegedésen [18], előrevetíti, hogy az influenza megelőzését szolgáló módszerek – így a vakcináció is – nagyban hozzájárulhatnak a közegészségügyi viszonyok jelentős javulásához, azon belül is a cardio- és cerebrovascularis eredetű morbiditás és mortalitás csökkenéséhez.

Ritmuszavarok

Mint ahogy korábban már említésre került, nemcsak a szívelégtelenség és az akut koszorúér szindróma, hanem a különféle arrhythmiaiak is gyakoribbak lehetnek influenzafertőzés esetén. Római kutatók egy „non-sustained” kamrai tachycardia (NSVT) miatt kezelt influenzás betegnél végeztek endomyocardialis biopsziát, miután a noninvasív vizsgálatok, beleértve a cardialis MR-vizsgálatot, nem mutattak kóros eltérést. A minta szövettani vizsgálata az ingerületvezetési rendszer mikroszkopikus foltos lymphocytás infiltrációját mutatta, mely a ritmuszavar szubsztatumaként viselkedhetett [19]. Egy másik esetben a H1N1-influenzajárvány idején egy 46 éves, pitvarfibrilláló férfinél írtak le influenzára jellemző tünetek mellett jelentkező, szinkron cardioversio hatására szűnő monomorf kamrai tachycardiát. Az elvégzett koronarográfia ép koszorúereket mutatott, az EKG, ionogram nem mutatott hajlamosító tényezőt, orrváladék-mintából sikerült a vírust kimutatni. Szupportív és antivirális (oszeltamivir-) kezelés mellett állapota rendeződött, panaszai, tünetei megszűntek. Ezt követően az elektrofiziológiai provokációs teszt során a ritmuszavar nem volt kiváltható, így influenza által előidézett myocarditis kapcsán kialakuló kamrai tachycardiát véleményeztek [20]. Mint ahogy ez az eset is mutatja, fontos szempont, hogy nem csupán az atheroscleroticus plakok, illetve az érfal kerülhet gyulladással állapotba, hanem maga a szívizom is. Emiatt olyan, jellemzően fiatalabb betegek is ki vannak téve a viszonylag ártalmatlantól akár az életveszélyesig fokozódó súlyosságú ritmuszavarok veszélyének, akiknek nincs jelentős atheroscleroticus terheltségük. Az influenzához (az adott tanulmányban alkalmazott diagnosztikai kritériumoktól függően) akár 12%-ban is társulhat myocarditis, az ennek során zajló folyamatok gyakorta szerepelnek a ritmuszavarok szubsztatumaként. Ezt vizsgálva *Erden és munkacsoportja* 28 fiatal, influenzafertőzés miatt hospitalizált beteg echokardiográfiás leleteit hasonlította össze nem fertőzött, egészséges kontrollokéival a myocardialis érintettség megítélésére. Az influenzás csoportban a meglepetést nem okozó magasabb átlagos szívfrekvencia mellett szignifikánsan emelkedettnek bizonyult a systolegési bal kamrai átmérő, mely a bal kamrai systolés diszfunkció előjele lehet. Jelentősebb, szenzitívebb eltérések mutatkoztak (a betegek 20–25%-ában) a szöveti Dopp-

ler-képzési mérések során. Az influenzás csoportban az izovolumetriás kontrakciós és relaxációs idő egyaránt megnövekedettnek bizonyult, az ejekciós idő ezzel együtt csökkenést mutatott, s mindez a Tei-index (myocardial performance index – MPI) növekedését idézte elő. Ezen eltérések systolés diszfunkcióra utalnak, míg a mitralis annulusnál mért csökkent kezdeti és megnövekedett végdiastolés sebesség a szívizom relaxációs zavarára enged következtetni. A betegeknél átlagosan 6 héttel a kiindulási vizsgálat után újabb echokardiográfiát végeztek, melyek az említett értékek rendeződő tendenciáját mutatták, bár sok esetben nem érték meg el a normálértéket. Az ezen mérésekkel analóg jobb kamrai funkciók mérőszámai ezzel lényegében egyező folyamatokra utaltak. Ezzel az új echokardiográfiás modalitással nagy érzékenységgel észlelhetők a myocarditisre utaló szubklinikai funkcionális elváltozások, melyek révén a szívizomgyulladás (mely a ritmuszavarok mellett szívelégtelenség okaként is szerepelhet) influenzához való társulásának gyakorisága demonstrálható [21]. Nagy esetszámú tanulmányok is alátámasztják a kamrai ritmuszavarok és az influenza kapcsolatát. Több mint 160 000, implantálható kardioverter-defibrillátorral rendelkező beteg retrospektív adatelemzésekor azt találták, hogy influenzaszegzonban 6%-kal növekedett az e készülékekkel leadott adekvát sokterápia gyakorisága [22]. A leadott sokterápiák és az antitachycardia-„pacing” gyakorisága korrelált az influenzajárvány aktivitásával, kiterjedtségével. Nemcsak kamrai, hanem supraventricularis ritmuszavarokkal is gyakrabban kell számolnunk epidémia idején. *Chang és kutatócsoportja* több tízezer tajvani beteg egészségügyi adatbázisból származó adatait elemezve azt találta, hogy az influenzán áteső betegek körében 18%-kal gyakrabban alakul ki pitvarfibrilláció. Az influenza ellen eredményesen vakcinált páciensek körében közel 12%-os relatív rizikó-csökkenés volt megfigyelhető e tekintetben [23].

Hirtelen szívhalál

A ritmuszavarokkal szoros összefüggésben fatális veszélyekkel is járhat az influenzafertőzés. Több esettanulmányt közöltek influenzához társuló gyanítható hirtelen szívhalálról. *Boulagnon és mtsai* egy 19 éves, negatív anamnéziséű fiatal fertőzött férfi esetét vizsgálták. A boncolás során nyert myocardiumminta polimeráz-lánreakciós (PCR-) vizsgálatával nagymértékű virális kolonizáció volt kimutatható [24]. Egy 18 éves, korábban egészséges, fiatal, H1N1-influenzával fertőzött nő hirtelen halálát követő boncolása során a myocardiumban focalis haemorrhagiás, necroticus elváltozásokat, valamint lymphocytás beszűrtséget találtak. PCR-technikával itt is igazolható volt a vírusra jellemző RNS [25]. Nagy esetszámú vizsgálat is elérhető a kérdésben. Japán kutatók 10 egymást követő év influenzás és kórházon kívüli szív-megállással járó megbetegedéseinek retrospektív statisztikai elemzése során a súlyos influenzajárványok idején a

hirtelen szívhalál tekintetében körülbelül 25%-os relatív rizikó-növekedést állapítottak meg a nem epidémiás időszak adataihoz viszonyítva [26]. A hirtelen halállal járó esetekkel összefüggést mutat, hogy vírusos, lázzal járó megbetegedésekben, így influenzában is leírtak Brugada-szindrómára jellemző EKG-eltéréseket a megbetegedés során, mint ahogy annál a 49 éves férfinél is, akinél több alkalommal jelentkezett syncopés epizód a 2009. évi H1N1-influenzajárvány idején. A lázas állapot során rögzített EKG-n V1-től V3-ig volt megfigyelhető Brugada-szindrómára típusos, magas J-pontból induló, deszcendáló ST-eleváció, mely az infekció megszűnésével visszafejlődött. Mint kiderült, a páciens családi anamnézise fiatalkori hirtelen szívhalálra pozitív volt, és az adott betegnél SCN5A-mutáció igazolódott, így implantálható kardioverter-defibrillátor implantációjában részesült [27]. Az elérhető közlések között viszont szerepel olyan lázas eset is, amelynél az említett EKG-eltérés nem volt egyértelműen köthető Brugada-szindrómához, bár eszméletvesztés nem történt, és a rekonvaleszcenciát követően végzett flekainidprovokációs teszt is negatív eredményűnek bizonyult. Valószínű, hogy a magasabb testhőmérséklet a nátriumcsatorna korai repolarizáció során észlelhető ionáramának megváltoztatásával a jobb kamra epicardialis sejtjeiben az akciós potenciál jelentős megrövidülését okozhatja, ezáltal létrehozva a jellegzetes EKG-eltéréseket, illetve ezúton provokálódhat kamrai ritmuszavar arra hajlamos egyénekben [28].

Ezen adatok tekintetében egyértelmű, hogy az influenzamegbetegedések megelőzése nagyban befolyásolja a kardiológiai kórképek előfordulását, azok lefolyásának súlyosságát, a megbetegedések okozta halálozást. Az általános tanácsként javasolható előnyös viselkedésmintákon túl (rendszeres kézmosás, a köhögési higiéne betartása, megfelelő távolságtartás, fizikailag aktív életmód, változatos táplálkozás) a vakcinációnak van kiemelt szerepe.

A vakcináció szerepe a szív-ér rendszeri rizikó csökkentésében

Az influenza elleni oltás által kialakított védőmechanizmus igen komplex. Azáltal, hogy egy esetleges fertőzés során megakadályozza a vírus elszaporodását, és nagyban elősegíti a korai eliminációt, a szisztémás gyulladással válasz felfutását is megelőzi. A már említett PON-útvonal aktivitásának megőrzésével mind az LDL-oxidáció, illetve az oxidált LDL-plakkokba történő felvétele, mind az ennek kapcsán kialakuló kemotaktikus faktorok intenzitása alacsony szintű marad [9]. Ez a jelenség is hozzájárul ahhoz a megfigyeléshez, melynek során a már korábban említett módon apoE-deficiens egereket oltottak be influenzavakcinával, és az így kezelt egerek truncus brachiocephalicusát vették szövettanilag górcső alá. A plakkok vizsgálata során kiderült, hogy bennük a simaizomsejtek és a megfelelő fibrotikus sapka, váz kialakulásához szükséges kollagéntrostok mennyisége növekszik,

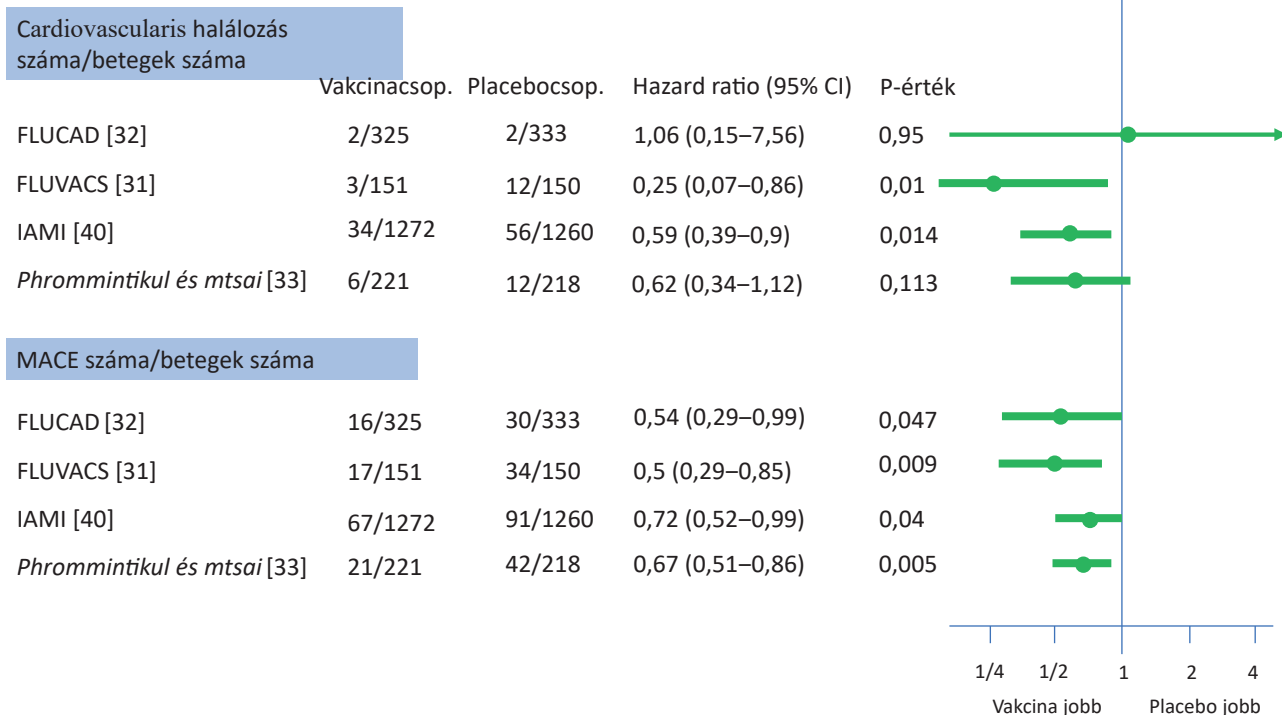
ezáltal a plakkok stabilabbak lesznek. Emellett az influenzavakcina immunmoduláns szerepére is fény derült, ugyanis az IFN γ , TNF α és IL2 proinflammatoricus citokinek koncentrációjában szignifikáns csökkenést regisztráltak. Emellett az antiinflammatoricus hatású IL4 nagyobb koncentrációt mutatott [29]. Az acetilhidroláz-útvonal aktivitása is emelkedett marad, ami növeli a trombomodulin-aktivitást, és ezáltal elejét veszi a trombin, valamint a Von Willebrand-faktor túlzott szintemelkedésének [6–8]; ezen keresztül az akut coronaria szindróma és szövődményei kialakulásának veszélyét is nagyban csökkenti. A proinflammatoricus citokinek koncentrációjának csökkenésével pedig a mátrixmetalloproteináz szöveti inhibitorainak, valamint a szfingomielináz aktivitásának csökkenése vezet a maladaptív remodelling megelőzéséhez [7]. A vakcináció által képződött antitestek nem csak az immunrendszer modulálásán keresztül segítik elő a szervezet mikrokörnyezetének rendezését. *Veljkovic és kutatócsoportja* beszámolt az antitesteknek a bradikinin-2-receptorokon kifejtett aktiváló hatásáról, mely az érbelhártya sejtjeit NO-termelésre ösztönözte, hozzájárulva ezzel az endotheldiszfunkció csökkenéséhez [30]. A gyulladáshoz tartozó reakció féken tartásával a túlzott szimpatikus aktivitás, ezzel együtt a szív perctérfogatának növekedése és az oxigénigény növekedése is elmarad. Az influenza elleni vakcináció jótékony és jelentős szignifikanciával bíró cardiovascularis hatásait több tanulmányban is vizsgálták.

A FLUVACS-tanulmány volt az első, az influenzavakcina cardiovascularis prevenció hatásaival foglalkozó randomizált-kontrollált vizsgálat. E tanulmány során 301, akut myocardialis infarktuszal vagy tervezett percutan coronariaintervencióra irányított beteget randomizáltak influenzavakcinációban részesülő és nem részesülő ágakra Argentínában. A 6 hónapos utánkövetés során az oltott ágon szignifikánsan kevesebb halálozás (2% vs. 8%) és 70%-kal alacsonyabb hospitalizációs ráta volt megfigyelhető. A hármas kompozit végpont (halál, nem fatális akut myocardialis infarktus, kórházi felvétel) 11%-ban fordult elő a nem oltottak körében észlelt 23%-hoz képest [31]. Hazánkhoz földrajzilag közelebbi populációról is van adat: lengyel kollégák 658 stabil, optimálisan kezelt, koronarográfiával igazolt (legalább egy epicardialis éren legalább 50%-os coronariaszűkület) koszorúér-beteggel végeztek a FLUCAD-tanulmányt. A vizsgálatban a NYHA III–IV. stádiumú szívelégtelenség a kizárási kritériumok közt szerepelt. A betegeket átlagosan 300 napig követték. Ezen idő alatt a cardiovascularis halálozásban nem tudtak kimutatni szignifikáns különbséget (2-2 beteg hunyt el a lényegében egyező létszámú és betegkarakterisztikájú csoportban, a vakcináltak közt 0,67%-os, a placebo csoportban 0,76%-os kumulatív 12 hónapos eseményrátát vetítve előre), viszont az összevont major adverz cardialis eseményekben (3,00%-os éves kumulatív eseményráta a vakcináltaknál szemben a placebo csoport 5,87%-os valószínűségével, $p = 0,13$) és az ischaemia miatti hospitalizációban (vakcináltak: 3,12%,

placebo: 4,35% kumulatív éves esély) kedvező tendencia volt megfigyelhető az effektív vakcinában részesítettek javára. Az eredmények kevésbé szignifikáns volta kapcsán a szerzők több tényező mellett a kis esetszámot, a rövid utánkötési időt, valamint a súlyosabb (például NYHA III–IV. stádiumú szívelégtelen) betegek kizárását jelölték meg [32]. A vakcina szekunder prevenció jelentőségét kívánták vizsgálni thaiföldi kutatók is közel 450, akut coronaria szindrómában (STEMI, NSTEMI, instabil angina pectoris) szenvedő, influenzaoltás-naiv betegek körében. Ennek során a standard kezelés mellett oltásban részesülő és nem részesülő csoportokba randomizálták a résztvevőket, és egy évig követték őket. Az adatok alapján az oltottak körében jelentősen ritkább volt a major adverz cardialis esemény előfordulása (9,5 vs. 19,3%, $p = 0,004$), csakúgy, mint a heveny koszorúér-betegség miatti kórházi felvételek száma (4,5 vs. 10,6%, $p = 0,032$) [33]. A cardiovascularis halálozásban és a szívelégtelenség miatti kórházi felvételben itt sem adódott jelentős különbség az előző tanulmányhoz hasonlóan, vélhetően a rövid utánkötési idő és a kis esetszám kapcsán, illetve fel kell vetni a heveny koszorúér-betegség esetén végzett akut percutan coronariaintervenció mint hatékony ellátási forma mortalitáscsökkentő hatásának lehetőségét is (3. ábra). A 2000–2010-es évek során e tanulmányokon kívül számos más study is napvilágot látott. *Udell és munkacsoportja* 2013-ban végzett egy nagy metaanalízist, melyhez a témában publikált 12 randomizált tanulmány adatait használták fel. Ez alapján 3238, vakcinációban részesített beteg közül 95-nek (2,9%), 3231, oltásban effektíve nem részesülő páciens közül 151-nek (4,7%) lett major adverz cardialis eseménye, ami szignifikáns különbségnek bizonyult ($p = 0,003$, NNT = 58). A vakcináció relatív rizikó-csökkentő hatása még markánsabban manifesztálódott, ha az akut coronaria szindrómán átessett pácienseket és a stabil, krónikus koszorúér-betegeket hasonlítjuk össze. A heveny koszorúér szindrómás csoportban az oltottak körében 10,23% volt a kompozit major adverz cardialis esemény előfordulási gyakorisága a placebo- vagy kontrollcsoport 23,1%-os értékével ($p < 0,001$) szemben, az előbbi csoportban figyelemre méltó, mindössze 8 fős NNT-értéket produkálva. A rapid progressziós epizódot nem mutató, stabil koszorúér-betegek körében ezen értékek 6,9%-nak (vakcinált) és 7,4%-nak (placebo vagy kontroll) adódtak, melyek nem bizonyultak szignifikánsnak ($p = 0,81$). A major adverz cardialis esemény tekintetében tapasztalt, meggyőzőbb relatív rizikó-csökkenéssel szemben a cardiovascularis halálozásban itt sem mutattak ki olyan fokú szignifikanciát, vélhetően a halálozási események alacsony száma miatt, aminek szintén oka lehet a korszerű és adekvát infarktusellátás [34]. Retrospektív adatelemzések is elérhetőek a kérdésben. Egy, a tajvani egészségbiztosító adatbázisát feldolgozó tanulmányban akut szívizomhalás miatt felvételre került, 65 év feletti betegek eseteit vizsgálták. Azon betegek körében, akik a coronariaeseményt követően fél éven belül vakcinációban részesültek, a fél év

utáni 1 évben 16%-kal ritkábban szenvedtek el ismételt heveny coronariaeseményt, vagy hunytak el cardiovascularis okokból, 17%-kal ritkábban igényeltek szívelégtelenség miatt kórházi felvételt, valamint 18%-kal alacsonyabb volt az öszsmortalitásuk [35]. Egy krónikus veseelégtelen, idős betegek körében végzett vizsgálat az oltás rendszerességéből fakadó előnyökre hívja fel a figyelmet. Már a több szezonra kiterjedő utánkötési időszakban egy alkalommal oltott betegeknél is 40%-os kockázatsökkenés volt megfigyelhető a szívelégtelenség miatti hospitalizáció tekintetében, akik viszont 2–3 szezonban részesültek oltásban, azoknál ez az arány 60%-ra kúszott, a legalább négyszer oltottak körében pedig 90%-kal volt kevesebb a kórházi felvételek száma [36]. Nyolc tanulmány adatait dolgozta fel egy metaanalízis, mely az influenza elleni vakcinációban részesülő szívelégtelen betegek körében 31%-os öszsmortalitás-csökkenést mutatott ki nem oltott társaikhoz viszonyítva [37]. *MacIntyre és mtsai* az influenza és a heveny koszorúér-betegség kapcsolatát vizsgálták, és az oltott csoportban 15–45%-kal kevesebb coronariaeseményt regisztráltak. Összehasonlításképp, a klasszikus rizikófaktorok kezelése, úgymint a dohányzás elhagyása 32–43%-os, a sztatin alkalmazása 19–30%-os, az antihypertensív szerek, illetve a megfelelően beállított vérnyomás 17–25%-os viszonylagos kockázatsökkenéssel jár [38]. *Christiansen* kutatásában a 2005 és 2015 közti időszakban részben intenzív osztályon történő kezelést is igénylő, 65 éven felüli betegeket vizsgálták. Az ezt követően vakcinációban részesülő betegek 1 éves mortalitása 8%-kal bizonyult alacsonyabbnak az oltatlan populációénál, emellett a stroke is 16%-kal ritkábban fordult elő [39]. A legutóbbi, nagy esetszámú randomizált, kontrollált tanulmány (1290 fő az aktív és 1281 fő a placeboágon) eredményei a coronariaesemény, illetve intervenció utáni korai szekunder prevenció vakcináció hatékonyságára hívják fel a figyelmet. Az IAMI-tanulmányba 99,7%-ban STEMI-n vagy NSTEMI-n frissen átesett betegeket vontak be 2016 októbertől és 2020 márciusa között, és az intervenciót követő 72 órán belül kellett a studyvakcinát beadni (a 2016–2017-es északi féltekei szezonban trivalens, a többi szezonban tetra-valens vakcinát használtak az aktív ágon). Az öszsmortalitás az oltott csoportban 2,9%, a placebo-csoportban 4,9% volt az 1 éves utánkötés során ($p = 0,01$). A cardiovascularis halálozás előfordulása az effektíve vakcináltaknál 2,7%-nak, a fizio-lógiás sóoldatot kapott csoportban pedig 4,5%-nak adódott (3. ábra) [31–33, 40]. A myocardialis infarktus előfordulásában nem sikerült jelentős eltérést kimutatni (2,0% vs. 2,4%, $p = 0,57$) [40]. Fontos egyébként, hogy ne csak a legnagyobb mortalitási rizikóval rendelkező betegeket oltjuk. Adatok vannak arra vonatkozóan, hogy a gyerekek körében elért nagy fokú átoltottság az idős populáció köreiből jelentős mortalitáscsökkenést okozott („nyájimmunitás”) [41].

Különleges helyzetet teremt az oltási stratégia kialakításában, amennyiben egy merőben új, „antigénshift” kapcsán létrejött influenzatorzsszel kell számolnunk a



3. ábra A cardiovascularis mortalitás és a major adverz cardialis események előfordulása a vakcina- és placebocsoportokban a különböző reprezentatív randomizált tanulmányokban [31–33, 40]

CI = konfidenciaintervallum; FLUCAD = influenza elleni védőoltás a koszorúér-ischaemiás események másodlagos megelőzésében, koszorúér-betegségben; FLUVACS = influenza elleni védőoltás akut koszorúér-szindrómában; IAMI = influenza elleni védőoltás szívinfarktus után; MACE = főbb káros cardiovascularis események

szezonban a korábbi években is előfordult, csak „antigéndrift” révén változott, „megszokottabb” influenzavírusok mellett. Ezzel a problémával kellett szembesülni a 2009. évi H1N1-pandémia idején. Magyar centrumok koprodukcójaként született meg az a prospektív, randomizált kutatás, melyben egy teljes virionot tartalmazó, inaktivált, alacsony dózisu (6 µg hemagglutinint tartalmazó), H1N1 elleni vakcinát teszteltek önállóan adva vagy a szezonra jellemző trivalens vakcinával együtt alkalmazva. Az eredmények alapján mind az önálló, mind a trivalens vakcinával való alkalmazásnál kellően hatékony immunválasz alakult ki az oltás során adminisztrált valamennyi vírustörzs ellen. Mindemellett az oltóanyag biztonságosnak is bizonyult, nem tapasztaltak számottevő adverz esemény-fokozódást [42]. További fontos kérdés a páciensek eltérő cardialis terheltségéből fakadó különbözősége és terápiás válasz-készsége. Fel kell, hogy merüljön, hogy a különböző karakterisztikájú betegeknek a személyre szabott ellátást elősegítő esetleg különböző összetételű vakcinát célszerű felajánlani. *Vardeny és kutatócsoportja* régebb óta foglalkozik a kérdéssel. 2009-ben jelent meg egy problémafelvető cikkük, melyben szívelégtelen betegek humorális immunválaszát vizsgálták influenzavakcina beadását követően. Egy 32 főnyi, NYHA I–III. stádiumú, szívelégtelen betegekből álló csoport szérumszintjét hasonlították össze 19 egészséges kontrollal. A kimutatás során hemagglutinációgátló assay-t (HIA) használtak, ennek során azt

vizsgálták, hogy az alany szérumának mekkora hígítása elegendő még ahhoz, hogy meggátolja a kísérletben használt tengerimalac-vörösvérsejtek influenzavírus-függő hemagglutinációját (az alanyoktól származó szérumszintbe előzőleg standardizált mennyiségű és fajtájú víruspartikulumot juttattak). A vizsgálat eredményeként megállapították, hogy az A/H3N2-es influenzavírus-törzssel szemben a szívelégtelen betegek szignifikánsan kisebb koncentrációjú antitestet termeltek egészséges társaiknál. A többi vizsgált influenzatörzsnél az A/H1N1 esetében nem találtak különbséget az antitestválaszban, a B/Malaysia törzsnél észlelt kis különbség nem bizonyult szignifikánsnak. Cikkükben említik, hogy a csökkent antitestválasz hátterében a szívelégtelen betegekben jelen lévő fokozott szimpatikus tónus által a B- és T-lymphocytákon expresszálandó β-receptorokon keresztüli citokingén-expresszió modifikáló hatását feltételezik, melynek következtében a vakcinákra adott válasz szerényebb lehet [43]. 2010-ben egy másik publikációjukban a szívelégtelen betegek influenza elleni vakcinációt követő csökkentebb T-sejt-válaszára hívták fel a figyelmet. 16 szívelégtelen és 18 egészséges kontrollalantól vettek vérmintát a vakcináció előtt, majd utána 2 és 4 héttel. A sejtes immunválasz meghatározására *trans vivo* DTH- (delayed-type hypersensitivity) assayt használtak. Ennek során a B- és T-sejt-funkció tekintetében súlyosan deficiens, ún. SCID-egerek bőrébe oltották a betegek véréből kigyűjtött és speciálisan előkészített, mononuk-

leáris sejtekből és különböző influenzatorzszek antigénjeiből álló elegyet, majd figyelték a helyi reakciót. Érdemi különbséget tapasztaltak az A/H3N2-es influenzatorzs esetén: a szívelgtelen betegek sejtjei szignifikánsan kisebb immunválaszt tudtak produkálni az egészséges kontrollszemélyekéinél; a B/Malaysia és az A/H1N1 vírusok esetén észlelt különbség itt sem érte el a szignifikáns mértéket [44]. Ehhez a tárgykörhöz kapcsolható 2021-ben publikált kutatásuk, az INVESTED-tanulmány, melyben arra kívántak választ kapni, hogy szívinfarktuson átesett vagy szívelgtelen betegek körében esetleg a nagyobb dózisu trivalens vagy a normál dózisu tetra-valens influenzavakcina előnyösebb a cardiovascularis végpontok (mortalitás, major adverz cardialis esemény, hospitalizáció) tekintetében [45]. Egy korábbi, 65 év feletti betegekkel végzett tanulmányban a nagy dózisu (60 µg hemagglutinint tartalmazó) inaktivált, trivalens vakcina standard dózisu (15 µg hemagglutinint tartalmazó) inaktivált, szintén trivalens oltással szembeni előnyéről számoltak be a laboratóriumban igazolt influenzafertőzés, az emiatti hospitalizáció és a súlyos cardiopulmonalis események gyakorisága tekintetében, bár azokban a vizsgálatokban a résztvevők mindössze 17%-ának volt érdemi coronariabetegsége, és csupán 2,8%-uk volt szívelgtelennek tekinthető [46]. *Vardeny és kutatócsoportja* három influenzaszезon adatait dolgozta fel, ezek a 2016–2017-es, a 2017–2018-as és a 2018–2019-es szezonok voltak. Az elemzés során kiderült, hogy a nagy dózisu trivalens vakcina alkalmazása nem csökkentette az összmortalitást és a cardiopulmonalis okok miatti hospitalizációt a standard dózisu tetra-valens oltással szemben a magas cardiovascularis rizikójú betegek körében, ugyanakkor az enyhébb adverz reakciók gyakrabban fordultak elő (például lokális fájdalom, duzzanat). A súlyos adverz események tekintetében nem volt jelentős különbség [45]. Ezek a vizsgálatok segítenek az olyan speciális betegpopulációk, mint például a szívelgtelen és/vagy koszorúérbetegség esetében a vakcinációs programok személyre szabásában, a legjobb kockázat-haszon arányú eljárások megtalálásában. Ez alapján láthatjuk, hogy nemcsak az oltóanyag összetétele, hanem a mennyisége is döntő fontosságú lehet. Ennek jelentőségét tovább vizsgálva egy magyar kutatócsoport a korábban rendszeresen alkalmazott, 15 µg hemagglutinint tartalmazó vakcinával szemben csökkentett dózisu oltóanyagokat tesztelt, és a többféle koncentrációjú készítmény közül a 6 µg hemagglutinint tartalmazó oltóanyagnál megtartott effektivitás mellett nem tapasztaltak megnövekedett, vakcinációhoz társítható mellékhatásokat egyik korcsoportban sem. Ezen eredménynek a pandémia megelőzés és a kellően hatékony gyártástechnológia szempontjából kiemelt jelentősége van, mivel a vakcinákhoz nélkülözhetetlen vírusok korlátozott mennyiségben tenyészthetők. E kutatási eredmény alapján az „előállított” víruserősség takarékosabb felhasználásával több effektív dózis állítható elő, így az oltás még több

pácienshez juthat el, és a gyártási folyamat is gazdaságosabbá tehető [47].

A széles körű vizsgálatok kedvező adatai alapján az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) több ajánlásába már évekkel ezelőtt bekerült a *Pneumococcus* elleni vakcinációval együtt az influenza elleni védőoltás is [48, 49], mely a legújabb, szívelgtelenség-kezelési irányelvben is megfontolandó prevenció eszközként szerepel [50]. Ennek ellenére az átoltottság mind hazai, mind nemzetközi szinten alacsonynak mondható, Ázsiában 10% alatti, Európában és az USA-ban régióként változóan átlagosan 10–35% körül alakul [51].

Mint ahogy az irodalmi áttekintésből kitűnik, az influenza elleni oltás kapcsán igen magas népegészségügyi potenciál vár kiaknázatlanul. A vakcina segítségével biztonságosan és költséghatékony módon nyerhetünk betegeink számára egészségben eltöltött éveket. Emellett a különféle kardiológiai kórkepek esetszámának redukciójával vagy azok bekövetkezéének késleltetésével jelentős anyagi források szabadulhatnak fel, melyek egyéb fontos társadalmi jelentőségű célok elérésére fordíthatók. Különösen aktuálissá teszi ezt a jelenleg zajló SARS-CoV-2-járvány. A vakcinációval elkerülhetővé válik egy potenciálisan magas mortalitású COVID-19-influenza koinfekció, illetve differenciáldiagnosztikai könnyebbéget is jelenthet, mivel a két fertőzőes betegség egymáshoz igen hasonló panaszokat, tüneteket okozhat. Az egészségügyi és gazdasági előnyök egymást szinergista módon erősítő sajátosságai miatt mindenképpen javasolt ezen oltások népszerűsítése, ezáltal az influenza elleni átoltottság javítása.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: K. Zs.: A témához kapcsolódó cikkek felkutatása, adatok begyűjtése, a közlemény megírása a megfelelő formátumban, az ábrák elkészítése. N. G. Gy.: A téma és az irányvonalak kijelölése, a közlemény elkészülése során konzultáció adása, a kézirat megírása, az ábrák grafikájának elkészítésében kooperáció. A közlemény végleges változatát mindkét szerző elolvas-ta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] SZÁM-LAP – Online Magazine of the Hungarian Central Statistical Office, 2010 January. [SZÁM-LAP – A Központi Statisztikai Hivatal színes online magazinja, 2010. január]. Available from: www.ksh.hu/szamlap [accessed: 10 June, 2022]. [Hungarian]
- [2] National Public Health Center. Influenza monitoring service, 2021/2022. [Nemzeti Népegészségügyi Központ. Influenza figyelőszolgálat, 2021/2022.] Available from: <https://www.ksh.hu>

- antsz.hu/felso_menu/temaink/jarvany/influenza/influ_figyelo_sz_22 [accessed: 10 June, 2022]. [Hungarian]
- [3] Kovács K, Pakot L. Influenza-associated mortality in Hungary between 2009/2010 and 2016/2017. [Influenzához kapcsolódó halálozás 2009/2010 és 2016/2017 között Magyarországon.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 962–970. [Hungarian]
 - [4] Engblom E, Ekfors TO, Meurman OH, et al. Fatal influenza A myocarditis with isolation of virus from the myocardium. *Acta Med Scand.* 1983; 213: 75–78.
 - [5] Bhatt AS, DeVore AD, Hernandez AF, et al. Can vaccinations improve heart failure outcomes? Contemporary data and future directions. *JACC Heart Fail.* 2017; 5: 194–203.
 - [6] Visser MR, Tracy PB, Vercellotti GM, et al. Enhanced thrombin generation and platelet binding on herpes simplex virus-infected endothelium. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1988; 85: 8227–8230.
 - [7] Etingin OR, Silverstein RL, Hajjar DP. Von Willebrand factor mediates platelet adhesion to virally infected endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1993; 90: 5153–5156.
 - [8] Key NS, Vercellotti GM, Winkelmann JC, et al. Infection of vascular endothelial cells with herpes simplex virus enhances tissue factor activity and reduces thrombomodulin expression. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1990; 87: 7095–7099.
 - [9] Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, et al. High density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza A infection. *Circulation* 2001; 103: 2283–2288.
 - [10] Alon D, Stein GY, Korenfeld R, et al. Predictors and outcomes of infection-related hospital admissions of heart failure patients. *PLOS ONE* 2013; 8: e72476.
 - [11] Ang LW, Yap J, Lee V, et al. Influenza-associated hospitalizations for cardiovascular diseases in the tropics. *Am J Epidemiol.* 2017; 186: 202–209.
 - [12] Panhwar MS, Kalra A, Gupta T, et al. Relation of concomitant heart failure to outcomes in patients hospitalized with influenza. *Am J Cardiol.* 2019; 123: 1478–1480.
 - [13] Naghavi M, Wyde P, Litovsky S, et al. Influenza infection exerts prominent inflammatory and thrombotic effects on the atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2003; 107: 762–768.
 - [14] Pizzini A, Burkert F, Theurl I, et al. Prognostic impact of high sensitive troponin T in patients in influenza virus infection: a retrospective analysis. *Heart Lung* 2020; 49: 105–109.
 - [15] Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34 892 subjects. *Eur Heart J.* 2007; 28: 1205–1210.
 - [16] Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, et al. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second national registry of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31: 1226–1233.
 - [17] Sheth T, Nair C, Muller J, et al. Increased winter mortality from acute myocardial infarction and stroke: the effect of age. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33: 1916–1919.
 - [18] Meyers DG. Could influenza vaccination prevent myocardial infarction, stroke and sudden cardiac death? *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3: 241–244.
 - [19] Frustaci A, Petrosillo N, Ippolito G, et al. Transitory ventricular tachycardia associated with influenza A infection of cardiac conduction tissue. *Infection* 2016; 44: 353–356.
 - [20] Vijayan S, Chase A, Barry J. Swine flu myocarditis presenting with life threatening ventricular tachycardia. *J R Soc Med.* 2012; 105: 314–316.
 - [21] Erden I, Erden EC, Ozhan H, et al. Echocardiographic manifestations of pandemic 2009 (H1N1) influenza A virus infection. *J Infect.* 2010; 61: 60–65.
 - [22] Madjid M, Connolly AT, Nabutovsky Y, et al. Effect of high influenza activity on risk of ventricular arrhythmias requiring therapy in patients with implantable cardiac defibrillators and cardiac resynchronization therapy defibrillators. *Am J Cardiol.* 2019; 124: 44–50.
 - [23] Chang TY, Chao TF, Liu CJ, et al. The association between influenza infection, vaccination, and atrial fibrillation: a nationwide case-control study. *Heart Rhythm* 2016; 13: 1189–1194.
 - [24] Boulagnon C, Leveque N, Renois F, et al. Influenza A/H1N1 (2009) infection as a cause of unexpected out-of-hospital death in the young. *J Forensic Sci.* 2012; 57: 1650–1655.
 - [25] Gdynia G, Schnitzler P, Brunner E, et al. Sudden death of an immunocompetent young adult caused by novel (swine origin) influenza A/H1N1-associated myocarditis. *Virchows Arch.* 2011; 458: 371–376.
 - [26] Onozuka D, Hagihara A. Extreme influenza epidemics and out-of-hospital cardiac arrest. *Int J Cardiol.* 2018; 263: 158–162.
 - [27] Baranchuk A, Simpson CS. Brugada syndrome coinciding with fever and pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ* 2011; 183: 582.
 - [28] Saura D, García-Alberola A, Carrillo P, et al. Brugada-like electrocardiographic pattern induced by fever. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002; 25: 856–859.
 - [29] Bermúdez-Fajardo A, Oviedo-Orta E. Influenza vaccination promotes stable atherosclerotic plaques in apoE knockout mice. *Atherosclerosis* 2011; 217: 97–105.
 - [30] Veljkovic V, Glisic S, Veljkovic N, et al. Influenza vaccine as prevention for cardiovascular diseases: possible molecular mechanism. *Vaccine* 2014; 32: 6569–6575.
 - [31] Gurfinkel EP, de la Fuente RL, Mendiz O, et al. Influenza vaccine pilot study in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions: the FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) study. *Circulation* 2002; 105: 2143–2147.
 - [32] Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J.* 2008; 29: 1350–1358.
 - [33] Phrommintikul A, Kuanprasert S, Wongcharoen W, et al. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J.* 2011; 32: 1730–1735.
 - [34] Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA* 2013; 310: 1711–1720.
 - [35] Wu HH, Chang YY, Kuo SC, et al. Influenza vaccination and secondary prevention of cardiovascular disease among Taiwanese elders – a propensity score matched follow-up study. *PLoS ONE* 2019; 14: e0219172.
 - [36] Fang YA, Chen CI, Liu JC, et al. Influenza Vaccination reduces hospitalization for heart failure in elderly patients with chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Acta Cardiol Sin.* 2016; 32: 290–298.
 - [37] Poudel S, Shehadeh F, Zacharioudakis IM, et al. The effect of influenza vaccination on mortality and risk of hospitalization in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2019; 6: ofz159.
 - [38] MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, et al. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart* 2016; 102: 1953–1956.
 - [39] Christiansen CF, Thomsen RW, Schmidt M, et al. Influenza vaccination and 1-year risk of myocardial infarction, stroke, heart failure, pneumonia, and mortality among intensive care unit survivors aged 65 years or older: a nationwide population-based cohort study. *Intensive Care Med.* 2019; 45: 957–967.
 - [40] Fröbert O, Götzberg M, Erlinge D, et al. Influenza vaccination after myocardial infarction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Circulation* 2021; 144: 1476–1484.
 - [41] Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, et al. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med.* 2001; 344: 889–896.

- [42] Vajó Z, Tamás F, Sinka L, et al. Safety and immunogenicity of a 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccine when administered alone or simultaneously with the seasonal influenza vaccine for the 2009–10 influenza season: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 49–55.
- [43] Vardeny O, Sweitzer NK, Detry MA, et al. Decreased immune responses to influenza vaccination in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2009; 15: 368–373.
- [44] Vardeny O, Moran JJ, Sweitzer NK, et al. Decreased T-cell responses to influenza vaccination in patients with heart failure. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 10–16.
- [45] Vardeny O, Kim KM, Udell JA, et al. Effect of high-dose trivalent vs standard-dose quadrivalent influenza vaccine on mortality or cardiopulmonary hospitalization in patients with high-risk cardiovascular disease: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 325: 39–49.
- [46] DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of high-dose *versus* standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2014; 371: 635–645.
- [47] Vajó P, Gyurján O, Szabó ÁM, et al. Safety data of the new, reduced-dose influenza vaccine FluArt after its first season on the market. [Az új, csökkentett dóziszú, hazai gyártású influenzavakcina (FluArt) forgalomba hozatalát követő első szezonjának biztonságossági vizsgálata.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 1953–1959. [Hungarian]
- [48] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020; 41: 407–477.
- [49] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18: 891–975.
- [50] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021; 42: 3599–3726. Erratum: *Eur Heart J.* 2021; 42: 4901.
- [51] Laky B, Szabó BG. Differences in characteristics of adult patients hospitalized with influenza-like illness during the 2018/2019 flu season. [A 2018/2019. évi légúti szezonban influenzaszerű betegséggel kórházban ellátott felnőtt betegek klinikai és mikrobiológiai jellemzése.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 2179–2187. [Hungarian]

(Nagy Gergely György dr.,
Debrecen, Felleg u. 11., 4032
e-mail: ngergely@hotmail.com)

„*Is minimum eget mortalis qui minimum cupit.*”
(Az szenved hiányt legkevésbé, aki a legkevésbére vágyik.)

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)