

A COVID-19-fertőzéssel és -immunizációval szerzett tapasztalatok felnőtt cystás fibrosisos betegcsoportban

Örlös Zoltán dr.^{1,2} ■ Miklós Zsuzsanna dr.¹ ■ Horváth Ildikó dr.^{1,3}

¹Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Budapest

²Észak-budai Szent János Centrumkórház, Budapest

³Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Tüdőgyógyászati Tanszék, Debrecen

Bevezetés: Habár a nem transzplantált, cystás fibrosisban szenvedő betegek többségében enyhe lefolyást mutat a COVID-19-fertőzés, a betegek kis hányadában súlyos lefolyású kórforma alakul ki.

Célkitűzés: A célok között szerepelt azoknak a rizikófaktoroknak az azonosítása, amelyek megnövelik a koronavírusos fertőzött cystás fibrosisos betegek hospitalizációs igényét, emellett a betegek átoltottságát és a fertőzésben alkalmazott kezeléseket is vizsgálni kívántuk.

Módszer: Az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet Cystás Fibrosis Részlegén gondozott 145 beteg adatait elemeztük retrospektív módon a pandémia kitörése és 2022. december 31. között.

Eredmények: A vizsgált időszakban a betegek 85,5%-a részesült SARS-CoV-2-alapimmunizációban, a beadott védőoltások 70,9%-a mRNS-alapú volt. A betegek 49,65%-a vészelte át a fertőzést, a fertőzöttek 13,9%-a kórházi ellátást igényelt. A súlyos lefolyású COVID-19 legfontosabb prediktora az erőltetett kilégzési másodperc-volumen (FEV₁) 35%-os vagy annál alacsonyabb értéke (OR: 6,25, p = 0,01).

Megbeszélés: Vizsgálati eredményeink azt mutatják, hogy súlyos, kórházi ellátást igénylő COVID-19-fertőzés gyakrabban alakul ki az eleve kisebb FEV₁-értékkel rendelkező cystás fibrosisos betegek körében. Felmérésünk alapján a felnőtt cystás fibrosisos betegek oltási fegyelme jelentősen meghaladja az országos átlagot, többségük már emlékeztető oltásban is részesült.

Következtetés: A prediktorok ismerete segíthet meghatározni azokat a cystás fibrosisos betegeket, akiknél fokozott figyelem és gyors terápiás döntéshozatal szükséges COVID-19-infekció akvirálása esetén.

Orv Hetil. 2024; 165(9): 332–337.

Kulcsszavak: COVID-19, SARS-CoV-2, cystás fibrosis, FEV₁, védőoltás

Experience with COVID-19 infection and immunization in a group of adult patients with cystic fibrosis

Introduction: While many non-transplanted individuals with cystic fibrosis experience a mild course of COVID-19 infection, a minority of patients may develop a severe illness.

Objective: The aim of this study is to identify potential risk factors that increase the need for hospitalization of patients with cystic fibrosis who are infected with coronavirus and to analyse the course and the treatments of infections.

Method: 145 patients treated at the Cystic Fibrosis Division of the National Korányi Institute for Pulmonology were analysed retrospectively between the onset of the pandemic and 31 December 2022.

Results: During the study period, 85.5% of patients received basic SARS-CoV-2 immunization, and 70.9% of vaccines administered were mRNA-based. Of these patients, 13.9% required hospitalization. Notably, forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) ≤35% was identified as the most significant predictor for a severe COVID-19 course (OR: 6.25, p = 0.01).

Discussion: Our findings demonstrate a higher incidence of severe COVID-19 infection in patients with cystic fibrosis who have a lower FEV₁. Additionally, our study reveals that adult patients with cystic fibrosis show a greater adherence to vaccination, with the majority having received booster vaccinations.

Conclusion: Knowledge of the predictors may help to identify the group of patients with cystic fibrosis that requires increased attention and rapid therapeutic decision-making in the case of acquisition of COVID-19 infection.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, cystic fibrosis, FEV₁, vaccination

Örlös Z, Miklós Zs, Horváth I. [Experience with COVID-19 infection and immunization in a group of adult patients with cystic fibrosis]. Orv Hetil. 2024; 165(9): 332–337.

(Beérkezett: 2023. december 17.; elfogadva: 2024. január 9.)

Rövidítések

ACE2 = (angiotensin-converting enzyme 2) az angiotenzin-konvertáló enzim 2-es típusa; BMI = (body mass index) testtömegindex; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; CFLD = (cystic fibrosis-related liver disease) cystás fibrosishoz társuló májbetegség; CFRD = (cystic fibrosis-related diabetes) cystás fibrosishoz társuló diabetes; CFTR = (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) cystás fibrosis transzmembrán konduktancia regulátor; CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; COVID-19 = (coronavirus disease-2019) koronavírus-betegség 2019; FEV₁ = (forced expiratory volume in 1 second) erőltetett kilégzési másodperc-volumen; H1N1 = a hemagglutinin 1-es és a neuraminidáz 1-es típusát tartalmazó vírus; mRNS = (mRNA: messenger ribonucleic acid) hírvivő ribonukleinsav; OR = (odds ratio) esélyhányados; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-láncreakció; ROC = (receiver operating characteristic) vevő működési karakterisztika; RSV = (respiratory syncytial virus) légúti óriássejtes vírus; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2

A SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) 2019. év végi felbukkanása, majd néhány hónap alatt tapasztalt járványos elterjedése és későbbi, több hullámban való megjelenése milliók halálát okozta világszerte [1]. Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization – WHO) adatai szerint a COVID-19 (coronavirus disease-2019) járványos kirobbanása óta eddig több mint 771 millió megerősített fertőzést regisztráltak, és 2023. novemberig csaknem 7 millió ember halála volt összefüggésbe hozható az új koronavírussal [2].

Számos vizsgálat és metaanalízis [3–5] foglalkozik a krónikus obstruktív tüdőbetegségben és asthma bronchialeban szenvedők COVID-19-fertőzéseinek sajátosságaival, ugyanakkor lényegesen kevesebb ismeretanyag áll rendelkezésre a ritkább, de szintén krónikus lefolyást mutató tüdőbetegségek és a SARS-CoV-2 kapcsolatáról. Ezért tartottuk fontos vizsgálati célpontnak a cystás fibrosisos betegek COVID-19-fertőzését. Meglepő módon az új koronavírus a nem transzplantált, cystás fibrosissal szenvedő betegek kb. 90%-ában csak enyhe fertőzést okoz [6–8], s ezt a tényt támasztja alá a European Cystic Fibrosis Society felmérése is [9]. Ezzel ellentétben ismertek egyéb, cseppfertőzéssel terjedő vírusok is (például H1N1-influenzavírus, RSV stb.), amelyek súlyosabb lefolyású fertőzést okozhatnak cystás fibrosisos betegekben, mint az átlagpopulációban. Megfigyelések szerint ezek a vírusok gyakran váltanak ki pulmonalis súlyosbodást, és légzésfunkció-hianyatláshoz vezethetnek cystás fibrosissal [10].

A cystás fibrosisos betegek között tapasztalt, többnyire enyhe lefolyású COVID-19-fertőzés hátterében állhat a betegek alacsony medián életkora, az obesitas alacsony incidenciája, a CFTR- (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) mutáció okozta citokindiszreguláció és a nagyobb higiénés fegyelem [11, 12]. Mivel

a cystás fibrosisos betegek nem homogén csoportot képeznek, korábbi vizsgálatokban sikerült cystás fibrosis specifikus, súlyos COVID-19-fertőzésre hajlamosító rizikófaktorokat azonosítani (1. táblázat) [13]. Az egyik kiemelendő alcsoportot a tüdőtranszplantáción átesett cystás fibrosisos betegek képezik, akiknél kedvezőtlen kórlefoylással és nagyobb mortalitással kell számolni [14, 15]. A tüdőátültetésen átesett cystás fibrosisos betegek kétszer gyakrabban kerülnek kórházba, és hatszor gyakrabban igényelnek intenzív osztályos kezelést, mint a nem transzplantált cystás fibrosisos betegek [15]. További lehetséges rizikófaktorokat is megvizsgáltak, így a férfinet is, amelyről ismert, hogy az átlagpopulációban predisponáló tényezőt jelent a súlyos lefolyású COVID-19-fertőzés szempontjából. Egy tanulmány szerint [16] viszont ez a megfigyelés nem volt igazolható a cystás fibrosissal szenvedő betegek között. Az egyes CFTR-mutációk és a súlyos lefolyású fertőzés között sem találtak statisztikailag igazolható összefüggést [15]. A rizikófaktorok mellett ugyanakkor azonosítottak néhány protektív faktort is, amelyek csökkenthetik a koronavírus-fertőzés miatt bekövetkező hospitalizáció gyakoriságát és a mortalitást. Ezek közé tartozik a cystás fibrosis bázisterápiájában alkalmazott inhalatív dornázalfá, viszont a CFTR-modulátorok és az inhalációs szteroidok védőszerepét egyelőre nem bizonyítja elégséges evidencia [14].

A specifikus védekezés alapja – mint a legtöbb fertőző betegség esetében – a vakcináció. Szerencsés módon a gyógyszeripar gyorsan tudott reagálni a hirtelen jelentkező védőoltásigényre az új korokozóval szemben [17]. Ebben kiemelkedő szerepe van az mRNS-alapú vakcináknak, amelyek kifejlesztésében jelentős szerepet játszott a Nobel-díjas *Karikó Katalin* [18]. A vakcinafejlesztéseknek köszönhetően napjainkig kb. 13,5 milliárd, új koronavírus elleni oltást adtak be [5]. A cystás fibrosisos betegek SARS-CoV-2 elleni immunizálásában – többek között az olasz egészségügyi minisztérium ajánlásával – az mRNS-alapú BNT162b2 (Pfizer–BioNTech, USA, Németország) [19] és mRNA-1273 (Moderna, USA) [20] vakcinák kerültek előtérbe. Ezek a védőol-

1. táblázat | A cystás fibrosisos betegek súlyos, kórházi kezelést igénylő COVID-19-fertőzésének rizikófaktora [13]

Rizikófaktor
Csökkent FEV ₁
CFRD
CFLD
40 év feletti életkor
Hasnyálmirigy-elégtelenség
Alultápláltság
Szervátültetés
Tüdőátültetés
Azitromicin rendszeres szedése
Oxigén-szupplementáció

CFLD = cystás fibrosishoz társuló májbetegség; CFRD = cystás fibrosishoz társuló diabetes; COVID-19 = koronavírus-betegség 2019; FEV₁ = erőltetett kilégzési másodperc-volumen

tások nagymértékű humorális választ, jelentős CD4+ és CD8+ sejtvesztést és Th1-citokin-termelődést eredményeznek [21]. Az új koronavírus szembeli immunitás alapja a vírus 'spike' (S-, tüske-) glikoproteinje, amely kulcsfontosságú a kórokozó patomechanizmusa szempontjából [22]. Ennek segítségével jut be a vírus a humán sejtbe az angiotenzinkonvertáló enzim-2 (ACE2) fehérjéhez kötődve [23]. Emellett fontos immunológiai célpont is, hiszen az S-protein elleni immunglobulin neutralizálja a vérben keringő vírusokat, ezáltal fontos gyógyszerkutatói célpontot jelent mind a megelőzés, mind a kezelés szempontjából.

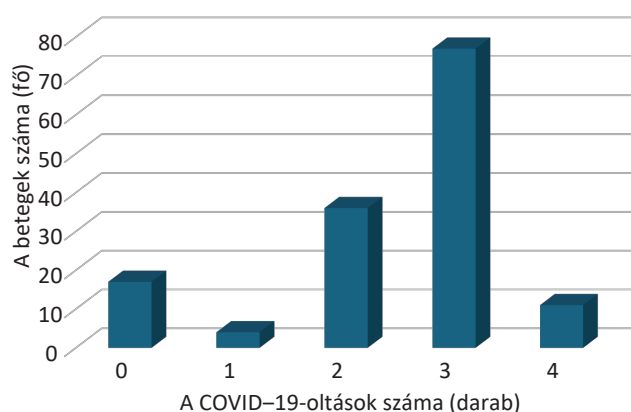
Vizsgálatunkban célul tűztük ki azoknak a rizikófaktoroknak az azonosítását, amelyek megnövelik a súlyos lefolyású COVID-19-fertőzés kockázatát a felnőtt cystás fibrosisos betegpopulációban, emellett a betegek SARS-CoV-2 elleni átoltottságát és a koronavírus-fertőzésben alkalmazott kezeléseket is elemezni kívántuk.

Betegek és módszerek

A COVID-19-járvány kitörésétől 2022. december 31-ig terjedő időszakban 145, cystás fibrosisos beteg koronavírus szembeli vakcinációját, COVID-19-fertőzésének átvészelttségét és fertőzés alatt alkalmazott terápiáját elemeztük retrospektív módon. Emellett a súlyos kórforma több potenciális kockázati tényezőjét – mint a testtömegindex (body mass index – BMI), az erőltetett kilégzési másodperc-volumen (forced expiratory volume in 1 second, FEV₁), a cystás fibrosishoz társuló májbetegség (cystic fibrosis-related liver disease – CFLD), a cystás fibrosishoz társuló diabetes (cystic fibrosis-related diabetes – CFRD) – is vizsgáltuk. Az adatokat részben a helyi informatikai rendszerből, részben telefonos megkeresésekből nyertük.

Statistikai analízis

Az adatok elemzését STATA 15.1 programcsomaggal (StataCorp, College Station, TX, USA) végeztük. Az egyes cystás fibrosisos betegcsoportok adatainak összehasonlításához folytonos változók esetén kétmintás



1. ábra | A COVID-19-védőoltások száma a vizsgált cystás fibrosisos betegcsoportban
COVID-19 = koronavírus-betegség 2019

t-próbát, arányszámok esetén Fisher-féle egzakt tesztet használtunk. A súlyos betegség rizikófaktorainak azonosításához egyváltozós logisztikus regressziós elemzést végeztünk, illetve esélyhányadost (OR) számoltunk.

Etika

A vizsgálatot a magyar Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (engedélyszám: BMEÜ/3691-1/2022/EKU) jóváhagyásával végeztük, a Helsinki Nyilatkozattal összhangban.

Eredmények

Védőoltások

A 145 vizsgált beteg összesen 351, COVID-19 elleni védőoltást kapott. A két alapoltás mellett már emlékeztető oltást is beadtak 88 betegnek, közülük 48 fő homológ, 40 fő heterológ vakcinát kapott. A betegek 24,8%-a két, 53,1%-a három alkalommal részesült immunizációban, de a betegek 7,6%-a már a negyedik védőoltást is felvette. A betegek 11%-a nem kívánt élni a védőoltás nyújtotta prevencióval (1. ábra). A beadott védőoltások

2. táblázat | A COVID-19 elleni vakcinák megoszlása

	1. oltás	2. oltás	1. emlékeztető oltás	2. emlékeztető oltás	3. emlékeztető oltás
Pfizer – n (%)	71 (55,9)	70 (56,5)	71 (80,7)	8 (72,7)	–
Moderna – n (%)	9 (7,1)	6 (4,8)	10 (11,4)	3 (27,3)	1 (100)
Szputnyik V – n (%)	2 (1,6)	2 (1,6)	–	–	–
AstraZeneca – n (%)	36 (28,3)	37 (29,8)	2 (2,3)	–	–
Janssen – n (%)	1 (0,8)	1 (0,8)	–	–	–
Sinopharm – n (%)	6 (4,7)	6 (4,8)	4 (4,5)	–	–
Ismeretlen – n (%)	2 (1,6)	2 (1,6)	1 (1,1)	–	–
	127	124	88	11	1

COVID-19 = koronavírus-betegség 2019

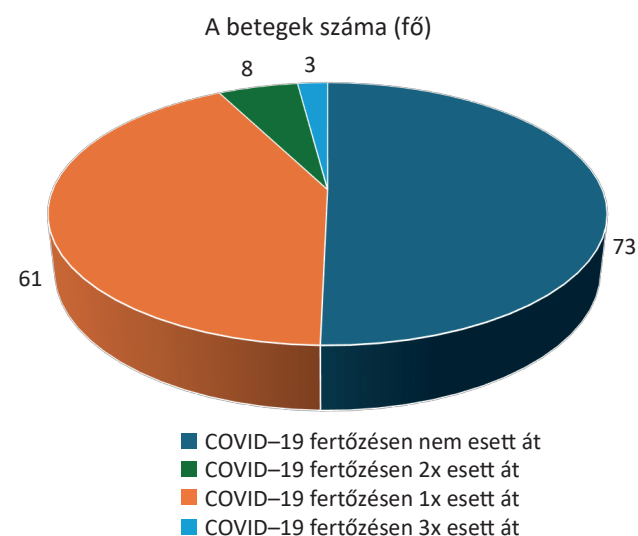
70,9%-a mRNS-, 23,1%-a vírusvektor-, 4,6%-a teljesvírus-alapú vakcina volt, az oltások 1,4%-át nem tudták megnevezni a betegek (2. táblázat).

A legalább alapimmunizálásban (minimum két oltás) részesült betegek csoportját összehasonlítva a nem vagy csak egy alkalommal oltott betegek csoportjával, nem mutatkozott jelentős különbség sem a fertőzés bekövetkezése (46,8% vs. 57,1%, $p = 0,38$), sem a hospitalizáció (13,8% vs. 16,7%, $p = 0,80$) arányaiban. A 17 oltatlan cystás fibrosisos beteg közül 10, míg a 128, legalább egyszer vakcinált beteg közül 60 fertőződött meg koronavírusal (58,8% vs. 46,9%, $p = 0,35$) (3. táblázat).

3. táblázat | A vakcinációs status és a SARS-CoV-2-akvirálás, valamint a súlyos, kórházi kezelést igénylő kórlefyás összefüggéseinek vizsgálata. A számítások Fisher-féle egzakt teszttel történtek

	Fertőzött/összes beteg (%)	95% CI	p-Érték
Alapimmunizált	46,8	38,0; 55,6	–
Nem vagy egyszer vakcinált	57,1	36,0; 78,3	0,38
	Hospitalizált/összes beteg (%)	95% CI	p-Érték
Alapimmunizált	13,8	4,9; 22,7	–
Nem vagy egyszer vakcinált	16,7	4,4; 37,8	0,80
	Fertőzött/összes beteg (%)	95% CI	p-Érték
Oltatlan	58,8	35,4; 82,2	–
Legalább egyszer vakcinált	46,9	38,2; 55,5	0,35

CI = konfidenciaintervallum; SARS-CoV-2 = súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2



2. ábra | A cystás fibrosisos betegek COVID-19-átfertőzöttsége
COVID-19 = koronavírus-betegség 2019

Kezelés

A betegek 49,65%-a (72 fő) vészelte át a fertőzést (SARS-CoV-2-PCR- vagy antigénnyorstesztel igazoltan). A betegek zöme (84,72%) egyszer, de 8 beteg kétszer, 3 beteg három alkalommal is akvirálta a fertőzést (2. ábra). A fertőzött betegek 86,1%-a ambuláns ellátásban részesült, míg 10 beteg kórházi felvételre került. 2 beteg progrediáló légzési elégtelenség miatt intenzív osztályos ellátást igényelt.

Specifikus antivirális kezelésben 17 beteg (23,6%) részesült: 10 beteg csak favipiravirt, 5 beteg csak remdesivirt kapott, míg 2 betegnél mindkét antivirális szer alkalmazásra került (elsőként favipiravirt, majd állapotrosszabbodás miatt remdesivirt kaptak kórházi körülmények között). Monoklonális antitest (bamlanivimab, casirivimab + indevimab) adására csak egy-egy esetben került sor. Mind a 10 hospitalizált beteg parenterális antibiotikumkezelésben részesült (többnyire kombináltan és célzottan), emellett 6 beteg kezelését szisztémás szteroiddal (dexametazon vagy metilprednizolon) is ki kellett egészíteni. 7 beteg kapott remdesivirt, közülük 2 beteg előzetesen favipiravirt is szedett. A kórházi kezelés mellett 9 beteg gyógyult meg a koronavírus-fertőzésből, az egyik, intenzív osztályon ápolott beteg viszont exitált (4. táblázat).

Rizikófaktorok

Vizsgáltuk, hogy a FEV₁- és a BMI-paraméterek, valamint a CFLD és CFRD társbetegségek növelik-e a súlyos, kórházi kezelést szükségessé tevő COVID-19-fertőzés kockázatát (5. táblázat). A kórházi kezelést igénylő betegek FEV₁-értéke (39,8% ± 15,1) jelentősen alacsonyabb volt, mint az ambuláns ellátásban részesülő betegeké (61,1% ± 25,0, $p = 0,00$). Elemzéseink szerint a 35% vagy az alatti FEV₁-érték jelentősen növeli a súlyos lefolyású COVID-19 kialakulásának esélyét (OR: 6,25; $p = 0,01$; a ROC-görbe alatti terület: 0,70). Ezzel szemben nem volt érdemi különbség az előző két csoportban a BMI tekintetében (20,8 ± 3,0 vs. 20,0 ± 3,3, $p = 0,43$).

4. táblázat | Az ambuláns és a hospitalizált COVID-19-fertőzött betegek összehasonlítása

	Ambuláns betegek	Kórházban kezelt betegek
A betegek száma – n	60	10
Alkalmazott kezelés:		
antibiotikum – n (%)	4 (6,7)	10 (100)
szisztémás szteroid – n (%)	–	6 (60)
favipiravir – n (%)	10 (16,7)	–
remdesivir – n (%)	–	5 (50)
favipiravir + remdesivir – n (%)	–	2 (20)
monoklonális antitest – n (%)	1 (1,6)	1 (10)
Gyógyult – n (%)	60 (100)	9 (90)
Elhunyt – n (%)	0 (0)	1 (10)

COVID-19 = koronavírus-betegség 2019

5. táblázat | A súlyos COVID-19-fertőzés potenciális rizikófaktora. A számítások egyváltozós logisztikus regressziós analízissel történtek

	OR	95% CI	p-Érték
BMI	0,91	0,72; 1,15	0,43
FEV ₁ ≤35%	6,25	1,52; 25,61	0,01
CFLD	2,1	0,54; 8,09	0,28
CFRD	2,51	0,61; 10,24	0,20

BMI = testtömegindex; CFLD = cystás fibrosishoz társuló májbetegség; CFRD = cystás fibrosishoz társuló diabetes; CI = konfidenciaintervallum; COVID-19 = koronavírus-betegség 2019; FEV₁ = erőltetett kilégzési másodperc-volumen; OR = esélyhányados

Habár a CFLD és CFRD társbetegségekben szenvedő betegeknél tendenciózusan az látszott, hogy nagyobb eséllyel alakul ki kórházi felvételt szükségessé tevő koronavírus-fertőzés (OR: 2,51 és 2,1), az összefüggés nem bizonyult szignifikánsnak (p = 0,20 és 0,28).

Megbeszélés

A vizsgált cystás fibrosisos betegpopuláció 85,5%-a részesült alapimmunizációban SARS-CoV-2 ellen 2022. december 31-ig, közülük 60,7% egy vagy két emlékeztető oltást is kapott már. Ezzel szemben az átlag magyar populáció átoltottsága (legalább 2 oltást kapott) mindössze 62% volt ebben az időpontban [24]. Az alkalmazott vakcinák csaknem háromnegyede mRNS-, alig több mint 20%-uk vírusvektor-alapú volt, teljes vírust tartalmazó vakcinát csak elvétve adtak be. A betegek valamivel több mint fele homológ emlékeztető oltásban részesült. *Jara és mtsai* felmérésében [25] több mint 4 millió embert vizsgáltak, akik mindannyian teljes vírust tartalmazó alapvakcinációban (CoronaVac; Sinovac Biotech, Kína), majd homológ vagy heterológ (AZD1222 [Oxfordi Egyetem, AstraZeneca, Egyesült Királyság] vagy BNT162b2) harmadik oltásban részesültek. A vizsgálati eredmények alapján a heterológ emlékeztető oltás nagyobb 'anti-spike' immunglobulinszintet eredményez, kifejezettebben csökkenti a mortalitást, valamint a hospitalizáció és az intenzív osztályos kezelés bekövetkezési valószínűségét, mint a heterológ vakcina. Tudomásunk szerint eddig nem publikáltak olyan vizsgálatot cystás fibrosisosban szenvedő betegekről, amelynek tárgya a homológ és a heterológ vakcinációk hatékonysága lett volna.

A betegek felénél zajlott mikrobiológiailag igazolt COVID-19-fertőzés, többségük egy alkalommal, de néhány beteg két, illetve három alkalommal is megfertőződött. Vizsgálatunk alapján nem találtunk szignifikáns különbséget az alapimmunizációban részesült és nem részesült betegek között az infekció akvirálása, valamint a hospitalizációt igénylő, súlyos lefolyású fertőzés bekövetkezése tekintetében. Ennek egyik valószínű oka, hogy több, cystás fibrosisosban szenvedő beteg már a pandémia

elején megfertőződött az új koronavírussal, amikor hatásos vakcinák még nem álltak rendelkezésre. Ismeretes, hogy a SARS-CoV-2 genomja folyamatosan változik, ennek következtében újabb és újabb koronavírus-mutánssok jelennek meg és terjednek el. Az eredeti (Vuhan) és omikron variánsok elleni vakcinák a tapasztalatok szerint képesek reagálni az újabb vírusváltozatokkal is, viszont a hatás mértéke és időtartama egyénenként változó lehet [17].

Eredményeink alátámasztják, hogy a jelentősen csökkent, 35% vagy annál kisebb FEV₁-érték a súlyos lefolyású fertőzés egyik prediktora. Rossz pulmonális funkció esetén a cystás fibrosisos betegek rezerv tartaléka könnyen és gyorsan kimerül, nagyobb eséllyel alakul ki légzési elégtelenség. Vizsgálati eredményünk összhangban van azzal a metaanalízissel [9], amelyben szintén azt találták, hogy a súlyos COVID-19-fertőzés egyik legfontosabb rizikófaktora a súlyosan csökkent légzésfunkció. *Jung és mtsai* [15] európai, multicentrikus kohorszvizsgálata alapján a 40% alatti FEV₁-érték jelentősen növelte a hospitalizáció gyakoriságát. Érdekes módon az általunk vizsgált betegpopulációban az alacsony BMI-vel rendelkező cystás fibrosisos betegek körében nem volt gyakoribb sem a COVID-19-fertőzés, sem a fertőzés okozta hospitalizációs igény. A cystás fibrosis társbetegségei közé tartozó CFLD és CFRD nem emelte szignifikánsan a kórházi kezelés rizikóját. *Bain és mtsai* [26] 105 gyermek adatait elemezték egy nemzetközi felmérésben, és azt találták, hogy az alacsony BMI, a CFLD és CFRD társbetegségek megnövelik a kórházi kezelést igénylő, súlyos lefolyású COVID-19-fertőzések előfordulását és az oxigén-supplementáció-igényt is. Felnőtt cystás fibrosisos betegekre irányuló hasonló vizsgálatokat eddig nem publikáltak.

A COVID-19-fertőzött cystás fibrosisos betegek mindössze egynegyede kapott antivirális gyógyszert (favipiravirt vagy remdesivirt). A fertőzöttek 13,9%-a került kórházba mérsékelt vagy súlyos lefolyású fertőzés miatt. Minden, kórházban kezelt beteg kapott parenterális antibiotikumot, s e páciensek több mint fele szisztémás szteroidkezelésre is szorult súlyosbodó hypoxia miatt. Sajnos I beteg progrediáló légzési elégtelenség miatt intenzív osztályon exitált asszisztált gépi lélegeztetés, anti-infektív és vazopresszor-terápia ellenére.

Habár a vizsgált betegpopuláció Magyarország legtöbb felnőtt cystás fibrosisos beteget ellátó központjából került ki, a vizsgálat korlátját képezi a monocentrikus adatforrás. Emellett a magyar felnőtt cystás fibrosisos betegek limitált számából származó torzító hatással is számolnunk kell az eredmények értékelésekor. A védőoltások preventív hatásának vizsgálatát befolyásolta, hogy a betegek egy része már a vakcinák megjelenése előtt átvészelte a fertőzést, illetve az infekciókat okozó SARS-CoV-2 genotípusos vizsgálata a legtöbb esetben nem történt meg.

Következtetés

Habár a nem transzplantált cystás fibrosisos betegek körében kisebb koronavírus-fogékonysággal kell számolnunk a csökkent ACE2-expresszió és intracelluláris transzport miatt [27], a jelentősen csökkent FEV₁-érték, a CFLD és CFRD társbetegségek megnövelik a súlyos lefolyású COVID-19-fertőzés kialakulásának esélyét. A rizikófaktorok fennállása esetén nagyobb valószínűséggel alakul ki kórházi felvételt igénylő, súlyos állapot, akár akut légzési elégtelenség. Az érintett betegek figyelmét erre fel kell hívni, hiszen az időben történő, adekvát betegellátás kulcsfontosságú lehet a COVID-19-fertőzés kimenetele szempontjából.

Anyagi támogatás: A szerzők a közlemény megírásáért anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: Ö. Z.: Irodalomkutatás, a kézirat szövegezése, a táblázatok és az ábrák szerkesztése. M. Zs.: A statisztikai próbák elvégzése, a kézirat revíziója. H. I.: A dolgozat koncepciójának kialakítása, a kézirat revíziója. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Ochani R, Asad A, Yasmin F, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021; 29: 20–36.
- [2] World Health Organization. WHO COVID-19 dashboard. Available from: <https://covid19.who.int> [accessed: November 28, 2023].
- [3] Bogos K, Berta J, Cselko Zs, et al. The impact of the COVID-19 epidemic on the course of the most common respiratory diseases. [A COVID-19-járvány hatása a leggyakoribb légzőszervi megbetegedések lefolyására.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 51–56. [Hungarian]
- [4] Szathmáry M, Gírbóvan EC, Sárközi HK, et al. Exacerbation of the obstructive pulmonary diseases by SARS-CoV-2 infection in patients treated in the Pulmonology Clinic of Târgu Mures. [Obstruktív tüdőbetegségek súlyosbodása a SARS-CoV-2-fertőzés hatására a marosvásárhelyi Pulmonológiai Klinika beteganyagában.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 43–50. [Hungarian]
- [5] Finnerty JP, Hussain AB, Ponnuswamy A, et al. Asthma and COPD as co-morbidities in patients hospitalised with COVID-19 disease: a global systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2023; 23: 462.
- [6] Colombo C, Alicandro G, Daccò V, et al. SARS-CoV-2 infection in cystic fibrosis: a multicentre prospective study with a control group, Italy, February–July 2020. *PLOS ONE* 2021; 16: e0251527.
- [7] Corvol H, de Miranda S, Lemonnier L, et al. First wave of COVID-19 in French patients with cystic fibrosis. *J Clin Med.* 2020; 9: 3624.
- [8] Cosgriff R, Ahern S, Bell SC, et al. A multinational report to characterise SARS-CoV-2 infection in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2020; 19: 355–358.
- [9] Naehrlich L, Orenti A, Dunlevy F, et al. Incidence of SARS-CoV-2 in people with cystic fibrosis in Europe between February and June 2020. *J Cyst Fibros.* 2021; 20: 566–577.
- [10] Renk H, Regamey N, Hartl D. Influenza A(H1N1)pdm09 and cystic fibrosis lung disease: a systematic meta-analysis. *PLOS ONE* 2014; 9: e78583. Erratum: *PLOS ONE* 2014; 9: e93142.
- [11] Mathew HR, Choi MY, Parkins MD, et al. Systematic review: cystic fibrosis in the SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic. *BMC Pulm Med.* 2021; 21: 173.
- [12] Peckham D, McDermott MF, Savic S, et al. COVID-19 meets cystic fibrosis: for better or worse? *Genes Immun.* 2020; 21: 260–262.
- [13] Terlizzi V, Motisi MA, Pellegrino R, et al. Risk factors for severe COVID-19 in people with cystic fibrosis: a systematic review. *Front Pediatr.* 2022; 10: 958658.
- [14] Colombo C, Cipolli M, Daccò V, et al. Clinical course and risk factors for severe COVID-19 among Italian patients with cystic fibrosis: a study within the Italian Cystic Fibrosis Society. *Infection* 2021; 50: 671–679.
- [15] Jung A, Orenti A, Dunlevy F, et al. Factors for severe outcomes following SARS-CoV-2 infection in people with cystic fibrosis in Europe. *ERJ Open Res.* 2021; 7: 00411–2021.
- [16] McClenaghan E, Cosgriff R, Brownlee K, et al. The global impact of SARS-CoV-2 in 181 people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2020; 19: 868–871.
- [17] Falus A. Coronavirus pandemic – the COVID-19 kaleidoscope today (May, 2022). [Koronavírus-világjárvány – a COVID-19-kaleidoszkóp ma (2022. május).] *Orv Hetil.* 2022; 163: 935–942. [Hungarian]
- [18] Shapiro L, Losick R. Delivering the message: how a novel technology enabled the rapid development of effective vaccines. *Cell* 2021; 184: 5271–5274.
- [19] Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020; 383: 2603–2615.
- [20] Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med.* 2021; 384: 403–416.
- [21] Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2. Preliminary report. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1920–1931.
- [22] Uher F, Matula Z, Gönczi M, et al. Immune response against the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. [A súlyos akut légzőszervi szindrómát okozó koronavírus-2 elleni immunválasz.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 774–787. [Hungarian]
- [23] Yang J, Petitjean SJL, Koehler M, et al. Author correction: molecular interaction and inhibition of SARS-CoV-2 binding to the ACE2 receptor. *Nat Commun.* 2021; 12: 2996.
- [24] Institute for Health Metrics and Evaluation. COVID-19 results briefing, Hungary, December 15, 2022. Available from: www.healthdata.org/sites/default/files/covid_briefs/48_briefing_Hungary.pdf [accessed: December 3, 2023].
- [25] Jara A, Undurraga EA, Zubizarreta JR, et al. Effectiveness of homologous and heterologous booster doses for an inactivated SARS-CoV-2 vaccine: a large-scale prospective cohort study. *Lancet Glob Health* 2022; 10: e798–e806.
- [26] Bain R, Cosgriff R, Zampoli M, et al. Clinical characteristics of SARS-CoV-2 infection in children with cystic fibrosis: an international observational study. *J Cyst Fibros.* 2021; 20: 25–30.
- [27] Bezzerri V, Gentili V, Api M, et al. SARS-CoV-2 viral entry and replication is impaired in Cystic Fibrosis airways due to ACE2 downregulation. *Nat Commun.* 2023; 14: 132.

(Örlös Zoltán dr.,
Budapest, Korányi Frigyes út 1., 1121
e-mail: orlos.zoltan@koranyi.hu)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény. (SID_1)