

Humán immundeficiencia vírus fertőzöttek infektológiai  
gondozásának aktuális kihívásai:  
központi idegrendszeri eltérések és gyógyszer-interakciók

Doktori (PhD) tézisek

**Dr. Lakatos Botond**

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Konzulens: Dr. Sinkó János PhD, c. egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Kriván Gergely, PhD, tanszéki csoportvezető egyetemi docens

Dr. Lengyel György, PharmD, PhD, laboratóriumvezető

Szigorlati bizottság elnöke: Prof.Dr. Timár László, kandidátus

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Pálos Gábor PhD, egyetemi docens

Dr. Karászi Éva PhD, főorvos

Budapest

2016

## 1. BEVEZETÉS

Az elsőként 1983-ban izolált Humán immundeficiencia vírus (HIV) által okozott szerzett immunhiányos megbetegedés ellenes antiretrovirális terápia elmúlt három évtizede dinamikus fejlődést mutatott. A HIV epidémia első időszakában a betegek gondozásának fókuszában az opportunisták infekciók (OI) és a malignitások kezelése állt, míg az alapbetegség kontrollálatlanul haladt előre. A kezdeti antiretrovirális terápia elterjedésével az OI-k és malignitások mérséklődő incidenciája mellett a gyógyszerek anyagcserére gyakorolt mellékhatásai váltak komoly kihívássá. A 21. században rendelkezésre álló antiretrovirális gyógyszerek rendszeres szedése megfelelő víruskontrollt eredményez. Továbbá, a korábban riasztó gyógyszer mellékhatások (lipodystrophia, metabolikus szindróma, neuropathia, stb.) minimálisra mérsékelhetőek a mai irányelveknek megfelelő, korszerű gyógyszerekre épülő terápiás stratégiákkal. Így a rettegett „halálos” kórkép az esetek nagy részében, megfelelő gyógyszer adherenciával rendelkező betegeknél egy jól karban tartható krónikus betegséggé szelődött. Az utóbbi években közölt adatok szerint a HIV fertőzött felnőttek várható átlagos élettartama drámaian nőtt és megközelíti a nem fertőzött populációét. A növekvő életkorral több társbetegség és gyógyszereszedés is jár, illetve számos interdiszciplináris jelenség egyre nagyobb hangsúlyt kap a korszerű betegvezetésben. Az utóbbi évtizedben, a HIV fertőzött betegek gondozása során újabb és más, korábban nem ismert problémák és kérdések merültek fel, amelyekre a klinikusoknak, illetve a kutatóknak kell reflektálniuk és lehetőség szerint választ találniuk.

Értekezésemben a HIV fertőzött betegek infektológiai gondozásának aktuális, interdiszciplináris határterületein végzett munkáimat ismertetem.

A HIV központi idegrendszeri vonatkozásai

A HIV világjárvány terjedésével párhuzamosan jelentek meg a központi idegrendszer érintettségét bizonyító esetleírások, majd növekvő gyakorisággal az átfogó epidemiológiai közlemények. Az 1980-as és 90-es években a HIV fertőzött betegek mintegy 30-50%-ában észlelték az infekció egyik legsúlyosabb, primer központi idegrendszeri szövődését, az AIDS demencia-komplexet (ADC), mely különböző súlyosságú kognitív és motoros tünetek formájában jelentkezett. A súlyos celluláris immunhiányos állapot miatt a központi idegrendszer is sérülékennyé vált az opportunisták

kórokozók támadásaira, amely további idegrendszeri károsodást eredményezhetett. Ebben a kombinált antiretrovirális kezelés (kART) előtti, úgynevezett „pre-kART” érában, az AIDS stádiumú betegek mind morbiditása, mind mortalitása szignifikánsan magasabb volt idegrendszeri okok miatt. A potens, kombinált antiretrovirális terápia korában továbbra is észlelhető a HIV fertőzött személyek kognitív eltérései, melynek patomechanizmusa komplex, háttérben különböző kockázati tényezők állhatnak. Ezt a jelenséget összefoglaló néven HIV-hez társuló neurokognitív eltéréseknek (HIV-Associated Neurocognitív Disorders (HAND)) nevezi az irodalom. Az AIDS demencia-komplex incidenciája drámaian lecsökkent, ugyanakkor az enyhe fokú, illetve tünetmentes neurokognitív eltérések a betegek jelentős részénél fennállnak. A különböző fokban észlelt központi idegrendszeri eltérések, figyelem-, hangulat- és memóriazavar, illetve a motoros működésben megjelenő eltérések gyakran jelentenek diagnosztikus nehézségeket a klinikus számára. A HIV fertőzéshez társuló neurológiai szövődményeknek alapvetően három formáját különböztetjük meg: primer neurológiai szövődmények, opportunisták és malignitások. A HIV-hez társuló motoros-kognitív eltérések prevalenciájára vonatkozó adatok nagy szórással 20-69%-os gyakoriságot mutatnak. Értekezésem megírásakor Közép-Kelet-Európából származó prevalencia adat nem áll rendelkezésre. A neurokognitív eltérést mutató HIV fertőzött betegek túlélése rosszabb, csökkent öngondozó képesség és életminőség jellemzi őket, körükben magasabb a munkanélküliek aránya, mindez összességében komoly életminőségbeli, illetve szociális nehézséget képes okozni. A kART szerepe vitathatatlan HIV idegrendszeri szövődeményeinek csökkentésében, különösen az opportunisták és demencia vonatkozásában, jóllehet az enyhe és tünetmentes neurokognitív eltérések prevalenciája kezelés mellett is megközelítőleg minden harmadik beteget érinti. Prospektív és nem kontrollált intervenciós kutatások kimutatták, hogy a liquorba jobban penetráló antiretrovirális gyógyszerek hatékonyabb HIV RNS szint csökkenést eredményeznek. Ugyanakkor számos kutatási eredmény az antivirális gyógyszerek neurotoxikus hatását sugallja. *Letendre* és munkatársai a „kétélű kard” hasonlaltal jellemezik a központi idegrendszer és az antiretrovirális gyógyszerek viszonyát: ha elégtelen koncentrációban van jelen a gyógyszer az agyszövetben, akkor a vírus replikáció nem kontrollált; ellenben ha a gyógyszer túl magas koncentrációt ér el a liquorban, az neurotoxicitást okozhat.

### Az antiretrovirális vegyületek gyógyszer-interakciói

A kART kezelés alatt álló HIV fertőzött betegek magas kockázatú csoportot képviselnek gyógyszer-gyógyszer interakciók vonatkozásában: 1. A tudomány jelen állása szerint élethossziglan tartó három különböző antiretrovirális gyógyszer szedése szükséges. 2. Az újabb gyógyszerekkel nincs elegendő klinikai tapasztalat. 3. Az opportunista fertőzések (pl. tuberkulózis), a koinfekciók (pl. hepatitis C) vagy malignus megbetegedések rendszerint több, és tartós antimikrobás, vagy kemoterápiás vegyület adását teszik szükségessé. 4. HIV-fertőzött betegek várható átlagos élettartama a nem fertőzött személyekét megközelíti, ugyanakkor több komorbiditással rendelkeznek, amely miatt még több gyógyszert szednek. 5. Számos szerző szerint a decentralizált ellátási mód a gyógyszer-gyógyszer interakciók gyakoriságát növeli.

Obszervációs vizsgálatok azt mutatják, hogy a kezelt HIV fertőzöttek 20-30%-nál lehet potenciális gyógyszer-gyógyszer interakcióval számolni a helytelen gyógyszer-rendelések miatt, és az esetek 2-5%-ban abszolút kontraindikált gyógyszert rendelnek az antiretrovirális terápia mellé. Az interakciók eredményeként az optimális szisztémás koncentrációnál jelentősen alacsonyabb, vagy éppen magasabb gyógyszer vér-, illetve szöveti koncentráció alakulhat ki, melynek komoly következményei vannak. Az antiretrovirális gyógyszer szubterápiás szintje terápiás kudarchoz, rezisztens vírus törzsek szelekciójához, végső soron a gyógyszer elvesztéséhez vezethet, míg a túldozírozás a gyógyszer toxikus hatásait erősíti fel.

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

Értekezésemben az alábbi főbb kérdések vizsgálatát tűztük ki célul munkatársaimmal:

1. A neurokognitív eltérések prevalenciájának meghatározása hazai HIV fertőzöttek körében
2. A neurokognitív eltérésekre prediszponáló tényezők feltérképezése hazai HIV fertőzöttek körében
3. Az antiretrovirális gyógyszerek és a neurokognitív eltérések összefüggéseinek vizsgálata
4. A hármas kombinált antiretrovirális terápia és a monoterápia alkalmazása mellett megjelenő liquor- és neurokognitív eltérések vizsgálata nemzetközi együttműködésben
5. Az antiretrovirális gyógyszerek alkalmazását nehezítő gyógyszer-interakciók vizsgálata hazai HIV fertőzöttek körében és bemutatása klinikai eset kapcsán

### 3. MÓDSZEREK

Munkám során elsősorban munkahelyemen, az Egyesített Szent István és Szent László Kórház- Rendelőintézetben gondozott hazai HIV fertőzött betegek klinikai leleteit, antiretrovirális és egyéb gyógyszerelési adatait, továbbá a számítógépes mérésekkel meghatározott neurokognitív funkciók eredményeit vizsgáltuk és dolgoztuk fel munkatársaimmal 2011 és 2012 között. Mindemellett két külföldi HIV centrumban klinikai nemzetközi együttműködés, illetve kutatási projekt keretén belül vizsgáltuk a HIV betegek kezelési stratégiáinak hatását a neurokognitív eltérésekre, illetve gyógyszer-interakciókra. A betegek részvétele a kutatásokban minden esetben önkéntes módon történt, melyet a kutatásba való beleegyező nyilatkozat aláírásával ismertek el. Az illetékes Etikai Bizottságok minden esetben engedélyezték a kutatást.

#### *3.1. A neurokognitív eltérések prevalenciájának meghatározása hazai HIV fertőzöttek körében*

2011 májusa és 2012 augusztusa közötti időszakban az Egyesített Szent István és Szent László Kórház (ESZSZK) Immunológiai Ambulanciáján gondozott HIV fertőzött betegek klinikai, immunológiai állapotát, gyógyszerelését, továbbá egyes jól definiált neurokognitív funkcióit, egy szenzitív számítógépes neurokognitív programmal (Vienna Test System, Dr. Schuhfried Inc., Mödling, Austria) vizsgáltuk és elemeztük. A beválasztás kritériumai voltak: konfirmált HIV pozitivitás; 18 évnél idősebb életkor. A betegeket kizártuk a kutatásból, amennyiben az általános klinikai állapota a teszt elvégezhetőségét technikailag akadályozta (súlyos tremor, Glasgow Coma Scale összpontszám <15, akut lázas betegség, a kórtörténetben ismert neurodegeneratív kórkép). A reprezentatív mintanyerés céljából a kutatásba a rendszeres orvosi kontroll kapcsán, a hét meghatározott napjain, konsekutívan megjelenő betegeket vontuk be. A bevonáskor szakorvosi vizsgálatot és kórtörténet felvételt követően egy részletes, validált neurokognitív funkciókat vizsgáló feladatsort végeztek el a betegek. Emellett a nemzetközi gyakorlatban depresszió kiszűrésére szolgáló Beck depressziós skálát, a szintén széles körben alkalmazott validált egészség-életminőség kérdőívet (SF-36), illetve egy életvitelre-életvezetésre vonatkozó strukturált kérdőívet töltöttek ki betegeink. A rendszer tesztgyűjteményéből hat tesztet alkalmaztunk, melyek alkalmasak a tünetmentes, illetve enyhe neurokognitív eltérések felismerésére, felmérésére. Az egyes

tesztek eredményeit a számítógép által kiadott számszerűsített, illetve grafikonon ábrázolt eredménytáblázatok mutatták. A kutatási alanyok neurokognitív érintettség szerinti besorolását, az egyes tesztekkel kapott T-értékek alapján, az Amerikai Neurológiai Társaság adaptált algoritmus (Frascati Kritériumok) felhasználásával történtek. Így a betegek végső soron a neurokognitív szempontból nem érintett, tünetmentes, enyhe eltérést mutató, vagy súlyos stádiumok egyikébe kerültek besorolásra. A statisztikai számításokat SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) szoftverrel végeztük. A leíró demográfiai adatokat, komorbiditásokat, klinikai és laboratóriumi paramétereket a neurokognitív eltérés viszonylatában kategorikus változók esetén Khi-négyzet próbával, folyamatos változók esetén t-próba alkalmazásával vizsgáltuk. A folyamatos változók közötti korrelációt Pearson-féle korrelációs teszttel vizsgáltuk. Normál csoportnak a számítógépes programba implementált, validált, a különböző tesztek kor és iskolázottsághoz illesztett normál értékeit vettük alapul. A szignifikancia szintjét 0.05-nak vettük.

### *3.2. A neurokognitív eltérésekre predisponáló tényezők feltérképezése hazai HIV fertőzöttek körében*

A kutatás e szakaszában alkalmazott módszertant, és a betegek besorolását a 3.1. fejezetben részletezett módon végeztük. Az alapvető demográfiai adatok mellett, a standardizált módon, prospektíven gyűjtött betegadatokat, erre a célra szerkesztett táblázatkezelő programban összegeztük. Az alábbi paramétereket vizsgáltuk:

- a. HIV diagnózis felállításának időpontja; a fertőzöttség időtartama,
- b. HIV fertőzés stádiuma a felismeréskor; a nadir CD4+ T lymphocytá sejt szám; a vírus kópiaszám a fertőzés felismerésekor, a kezelés megkezdésekor, illetve a kutatás időpontjában; a CD4+ T lymphocytá sejtek változási trendje, értéke a kutatás idejében,
- c. az antiretrovirális terápia elkezdésének időpontja; az antiretrovirális kezelés időtartama, a kombináció típusa, esetleges felfüggesztések ideje,
- d. primer, illetve gyógyszer mellékhatások miatt kialakult társbetegségek; koinfekciók (hepatitis C vírus fertőzés, hepatitis B vírus fertőzés, syphilis),

- e. a 3.1. fejezetben részletezett kérdőívek alapján: életminőség, életvezetés, iskolázottság, dohányzás, alkohol és drogfogyasztási szokások, korábbi központi idegrendszeri események, mentális betegségek.

### *3.3. Az antiretrovirális gyógyszerek és a neurokognitív eltérések összefüggéseinek vizsgálata*

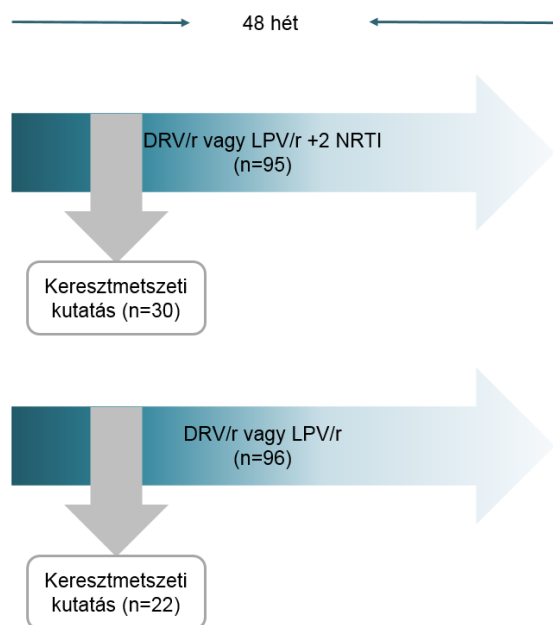
A kutatásba a kohorsz valamennyi, legalább 6 hónapja kombinált antiretrovirális terápiában részesülő betegét bevontuk. Mivel a kutatás idejében a hazai HIV fertőzött betegek, kizárólag az Egyesített Szent István és Szent László Kórház és Rendelőintézet III. Infektológiai Ambulanciáján (korábban Fővárosi Önkormányzat Szent László Kórház, Immunológiai Ambulancia) jutottak hozzá az antiretrovirális gyógyszerekhez, a kutatásban résztvevő alanyok teljes korábbi, prospektíven gyűjtött gyógyszerelési dokumentációját fel tudtuk használni a múltbeli, illetve aktuális antiretrovirális kezelési kombinációk összegyűjtése során. Az egyes betegek összes alkalmazott antiretrovirális kombinációit vegyületcsoportok alapján, illetve vegyületre lebontva is vizsgáltuk. Részletes analízist a gyakorlatban nagyobb szereppel bíró, többet használt gyógyszerekre vonatkozóan végeztük el. Gyógyszerek tekintetében a nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok csoportjába tartozó leggyakrabban alkalmazott zidovudin, tenofovir, lamivudin, abacavir tartalmú készítményeket vizsgáltuk. A non-nukleozid reverz transzkriptáz csoporton belül az efavirenz, nevirapin és etravirin gyógyszereket vettük vizsgálat alá. A proteáz inhibitorok közül is a legnagyobb gyakorisággal alkalmazott gyógyszerekre fókuszáltunk, mint a lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir és az atazanavir. Vizsgáltuk a kombinációs kezelések összetételét és az egyes vegyületek szedésének időtartamát.

Kutatásunk következő fázisában a betegek által szedett antiretrovirális kombináció *aktuális* CPE értékét (a vizsgálat ideje alatt szedett gyógyszerek CPE értéke), illetve *kumulatív* CPE értékét (a kezelés kezdetétől szedett egyes gyógyszer kombinációk időarányos CPE érték átlaga) határoztuk meg a teljes antiretrovirális kezelést figyelembe véve. A fent részletezett ARV gyógyszerekre külön is kalkuláltuk a szedés időtartamát és a vonatkozó CPE értékeket.



### 3.4. A hármas kombinált antiretrovirális terápia és a monoterápia alkalmazása mellett megjelenő liquor- és neurokognitív eltérések vizsgálata nemzetközi együttműködésben

A madridi La Paz Egyetemi Kórház és Infektológiai Kutató Intézet kutatócsoportjával közös munkánkban határérték alatti vírus kópiával rendelkező (virologiailag szupprimált) betegeket vontunk be a kutatásba, akik hármas kART-t (a két NRTI-t tartalmazó váz mellett darunavir/ritonavir, vagy lopinavir/ritonavir), illetve monoterápiát kaptak vagy darunavir/ritonavir, vagy lopinavir/ritonavir formájában (1. ábra). A kutatás egy egycentrumos projekt keresztmetszeti alvizsgálata, amely a két különböző terápiás stratégia mellett észlelt neurokognitív eltéréseket elemezte, és melynek részleteit a kutatócsoport a közelmúltban publikálta. Az alvizsgálatban való részvétel lehetőségét a neurokognitív tünetekkel rendelkező betegek számára ajánlottuk fel. A beleegyezésüket írásban adó betegektől lumbálpunkcióval liquort nyertünk és vért vettünk. A mintákban az alábbi markerek liquor koncentrációit mértük: adenozin-deamináz,  $\beta$ 2-mikroglobulin, neuron-specifikus enoláz, tau protein, myelin bázikus protein, S100B protein, és IgG index. Egyidejűleg szakpszichológus segítségével 7 doménre kiterjedő neurokognitív vizsgálatot végeztünk. A neurokognitív károsodás mértékét az amerikai Neurológiai Társaság klasszifikációja alapján határoztuk meg.



1. ábra. Hármas kombinált antiretrovirális terápia és a monoterápia szedése mellett észlelt neurokognitív eltérések liquor biomarker vizsgálata. DRV/r: darunavir/ritonavir booster, LPV/r: lopinavir/ritonavir booster, NRTI: nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor

### *3.5. Az antiretrovirális gyógyszerek alkalmazása mellett potenciálisan fellépő gyógyszer-interakciók vizsgálata hazai HIV fertőzöttek körében és esetbemutatás*

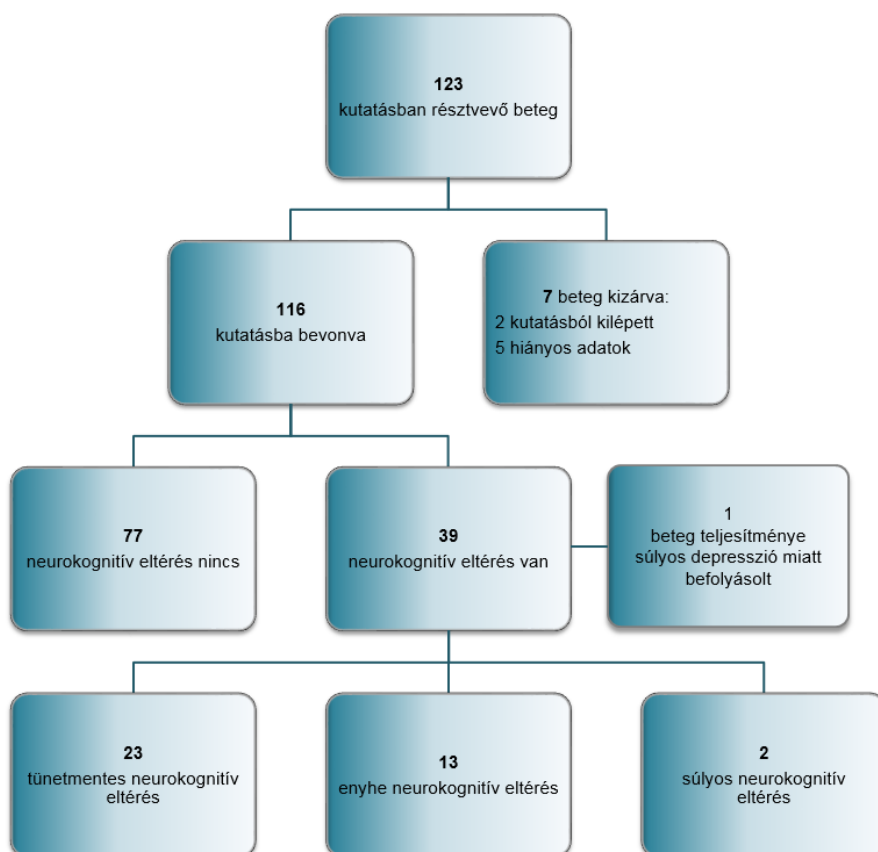
A 3.3. alfejezetben részletezett módon, a neurokognitív vizsgálat idejében legalább 6 hónapja kombinált antiretrovirális terápiában részesülő betegek csoportján keresztmetszeti vizsgálatot végeztünk a potenciális gyógyszer-interakciók feltérképezése céljából. A kórházi betegnyilvántartó szoftver adatbázisát, illetve az ambulancia vényíró programjában prospektíven gyűjtött gyógyszerelési dokumentációt használtuk fel az adatok kinyerésére. A neurokognitív vizsgálat idejében,  $\pm 3$  hónapon belül receptre felírt, illetve hospitalizáció során alkalmazott gyógyszereket gyűjtöttük ki hatóanyag, illetve hatástani csoport alapján. Minden egyes személy kART melletti gyógyszerelését a Liverpooli Egyetem HIV Farmakológiai Csoportja által rendszerezett adatbázisa ([www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)) alapján értékeltük: interakció nincs, potenciális interakció felmerül, illetve súlyos gyógyszer-interakció lehetséges az adott gyógyszer kART melletti adásakor. A potenciális, illetve súlyos interakció fennállása esetén a vizsgálat időpontját követő 12 hónap virológiai és immunológiai paramétereit áttekintettük. A tranziens vírus kiugrásokat és terápiás kudarcot vizsgáltuk. Tranziens vírus kiugrást az alábbiak alapján definiáltuk: a szérum vírusrészecske-szám  $> 20$  kópia/mL,  $< 1000$  kópia/mL („blip”), és kART változtatás nélkül a vírusrészecske-szám ismét határérték alá került. A terápiás kudarc általunk használt definíciója: a szérum vírusrészecske-szám  $> 1000$  kópia/mL és a kART módosítása történt.

## **4. EREDMÉNYEK**

### *4.1. A neurokognitív eltérések prevalenciájának meghatározása hazai HIV fertőzöttek körében*

123 HIV fertőzött személyt vontam be a kutatásba, közülük két beteg a kutatásból kilépett, míg másik 5 beteget hiányos adatok miatt kellett kizárni. Így végső soron 116 beteg adatait dolgoztam fel (2. ábra). A kutatásba bevont személyek átlag életkora 40 (IQR:33.2-48.4) év volt, közülük 15 (13%) nő volt. Az alanyok medián nadir CD4 sejtszáma 223 (IQR:93-301) sejt volt mikroliterenként. A betegek átlagosan 80 (IQR: 30-165) hónapja voltak fertőzöttek, és közülük 106 részesült medián 48 (IQR: 24-172)

hónapja antiretrovirális kezelésben. A vizsgálat idejében a betegek 76%-a volt virológiailag szupprimált, tehát 20 kópia/ml határérték alatti. A vizsgált társbetegségek vonatkozásában: a betegek 44%-a (51 fő) hyperlipidaemiás volt; 10 beteg hepatitis B, míg öt beteg hepatitis C szeropozitivitást mutatott; az alanyok 29%-ának az elmúlt egy évben szerológiailag igazolt primer syphilise, vagy reinfekciója zajlott. A kutatásban résztvevő betegek 47%-a dohányzott, míg 9%-a rendszeresen fogyasztott alkoholt, illetve 6%-a (nem intravénás) droghasználó volt.



2. ábra. A kutatásba bevont betegek folyamatábrája

A Frascati kritériumok alapján két betegnél (1.7%) igazolódott a kórkép súlyos formája: a HIV-hez társuló demencia. További 36 betegnél (31%) enyhe, illetve tünetmentes fokú HIV-hez társuló neurokognitív eltérést találtunk (13 fő, illetve 23 fő). Összességében a kutatásba bevont fertőzöttek 32.7%-nál igazolódott neurokognitív eltérés. Egy beteg aktuális súlyos depressziója befolyásolta negatívan a neurokognitív teljesítményét, így őt nem soroltuk a HIV-hez társuló neurokognitív eltérés csoportba.

#### *4.2. A neurokognitív eltérésekre prediszponáló tényezők feltérképezése hazai HIV fertőzöttek körében*

A neurokognitív eltérést mutató, illetve a nem érintett betegcsoport demográfiaailag nem mutatott szignifikáns különbséget. Az iskolázottság vonatkozásában volt tapasztalható szignifikáns eltérés: a legalább 13, vagy annál több éven át iskolába járó alanyok kevésbé voltak hajlamosak ( $p=0.019$ ) neurokognitív eltérés kialakulására. A vizsgált HIV virológiai és immunológiai markerek esetén szintén nem volt észlelhető szignifikáns különbség, de tendenciózusan alacsonyabb nadir és aktuális CD4+ T sejt ( $p=0.14$ ,  $p=0.12$ ) volt az érintett csoportban. A komorbiditások vonatkozásában a koinfekciók (HCV, HBV, syphilis), illetve a kardiovaszkuláris rendszer állapotára utaló hyperlipidaemia nem mutatott szignifikáns különbséget a csoportokban. A korábbi, központi idegrendszert érintő események közül a stroke és a pszichés megbetegedések voltak gyakoribbak ( $p=0.025$ ,  $p=0.029$ ) az érintett betegek körében. A dohányzás gyakorisága és mértéke, illetve az aktív alkoholfogyasztás megközelítőleg hasonló volt a két betegcsoportban. Aktív drogfogyasztás (stimulánsok 4 fő, cannabis 2 fő, kokain 1 fő) gyakoribb volt az érintett betegek körében. Az SF36 önértékelés alapján kitöltött életminőség kérdőív a két csoportban megközelítőleg azonos pontszámot adott. Tehát összességében a kórelőzményben szereplő idegrendszeri megbetegedés, pszichés megbetegedés, aktív drog használat kockázati tényező volt, míg a magasabb iskolázottság protektívnek bizonyult.

Egyes demográfiai adatok és a HIV státusz változóinak korrelációját vizsgáltam a különböző képesség tesztek viszonylatában a vizsgálatba bevont összes beteg körében. Az alábbiakban a szignifikáns eredményeket részletezem. Az alacsonyabb nadir és a vizsgálat idejében mért CD4+ T sejtszám értékek a gyengébb nem-verbális tanulási teszt eredményekkel szignifikáns összefüggést mutattak ( $p=0.038$ ,  $p=0.013$ ). Az életkor, a fertőzöttség- és az antiretrovirális kezelés időtartama gyengébb vizuomotoros teljesítményekkel mutatott szignifikáns összefüggést ( $p=0.003$ ;  $p=0.007$ ;  $p=0.001$ ).

A neurokognitív eltérést mutató betegek csoportjában a különböző területek érintettségének gyakoriságát az alábbiakban részletezem. A betegek 29%-a (34 fő) a vizuo-spaciális memória teszténél, 28%-a (33 fő) a finom motoros koordináció vizsgálatánál, míg 20%-a (24 fő) a nem-verbális tanulási teszténél legalább 1 SD-val

rosszabb eredményt ért el a normál populációhoz képest. Továbbá, a betegek 17%-a az exekutív funkciók vizsgálatánál, 16%-a a vizuomotoros teljesítmény felmérésénél, illetve 12%-a a reakció idő mérésénél teljesített az átlag alatt.

#### 4.3. Az antiretrovirális gyógyszerek és a neurokognitív eltérések összefüggéseinek vizsgálata

A neurokognitív kohorsz 116 betege közül 89 személy felelt meg a következő kutatási szak beválasztási kritériumainak (legalább 6 hónapja antiretrovirális kezelésben részesülő betegek). Kutatásom következő fejezetének elsődleges célja az antiretrovirális kombinációk és a neurokognitív eltérések közötti összefüggések feltérképezése volt. A vizsgálat alkalmával, a fertőzöttek 88%-a volt virológiailag szupprimált. A betegek demográfiai adatai és HIV státusza kiegyensúlyozott volt a két csoportban, az aktuális CD4+ T sejtszámot kivéve ( $p=0.03$ ) (1. táblázat). Az antiretrovirális gyógyszerhasználatra vonatkozóan a zidovudin használat a vizsgálat idejében protektív tendenciát mutatott, míg a tenofovirt szedőknél szignifikánsan gyakoribb volt neurokognitív eltérés detektálása. Ezzel ellentétben, érdekes, hogy a zidovudin, az efavirenz és a lopinavir/ritonavir használat időtartama szignifikáns összefüggést mutatott a finom motorika zavarával ( $p=0.005$ ,  $p=0.009$  és  $p=0.007$ ).

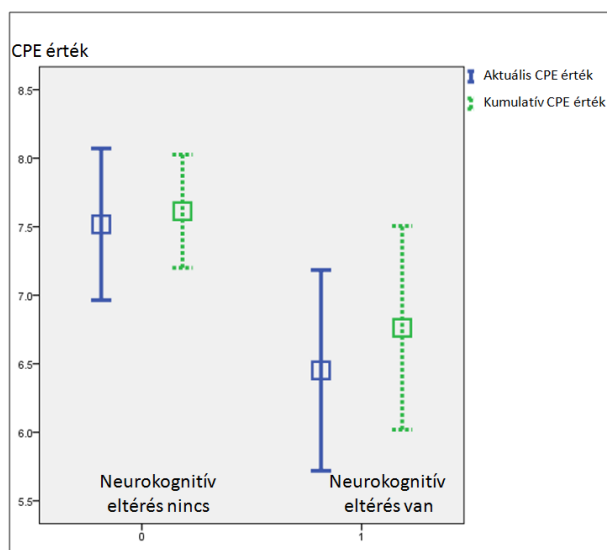
1.táblázat. Az antiretrovirális kombinációt szedő betegek demográfiai adatai és gyógyszerhasználatuk a neurokognitív eltérés viszonylatában.

	Neurokognitív eltérés nincs (n=58)	Neurokognitív eltérés van (n=31)	p érték
Életkor átlaga. (SD)	45 ( $\pm 12$ )	43 ( $\pm 10$ )	0.46
Férfi nem. N (%)	49 (84%)	27 (87%)	1.00
Határérték alatti (<20 kópia/ml) HIV vírusmennyiség. N (%)	51 (88%)	27 (87%)	1.00
HIV fertőzés átlagos ideje hónapokban. (SD)	105 ( $\pm 67$ )	121 ( $\pm 77$ )	0.30
A kART átlagos ideje hónapokban. (SD)	83 ( $\pm 65$ )	102 ( $\pm 67$ )	0.18
Átlag nadir CD4+T sejtszám/ $\mu$ l. (SD)	219 ( $\pm 147$ )	189 ( $\pm 125$ )	0.312
Átlag CD4+T sejtszám/ $\mu$ l a neurokognitív vizsgálat idejében. (SD)	677 ( $\pm 283$ )	541 ( $\pm 260$ )	<b>0.03</b>
ZDV használat a vizsgálat idejében.	18 (31%)	4 (13%)	0.059

N (%)			
TDF használat a vizsgálat idejében.	15 (26%)	15 (48%)	<b>0.037</b>
N (%)			
EFV használat a vizsgálat idejében.	10 (17%)	6 (19%)	0.805
N (%)			
NVP használat a vizsgálat idejében.	12 (21%)	6 (19%)	0.881
N (%)			
NNRTI használat a vizsgálat idejében.	22 (38%)	12 (39%)	0.943
N (%)			
PI használat a vizsgálat idejében. N (%)	30 (52%)	14 (45%)	0.555

SD: standard deviáció; HIV: humán immundeficiencia vírus; kART: kombinált antiretrovirális terápia; ZDV: zidovudin, TDF: tenofovir, EFV: efavirenz, NVP: nevirapin, LPV: lopinavir/ritonavir, DRV: darunavir/ritonavir, ATV: atazanavir, NNRTI: nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor, PI: proteáz inhibitor.

A betegek által szedett antiretrovirális kombináció *aktuális* CPE értéke, tehát a vizsgálat ideje alatt szedett gyógyszerek CPE értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak az érintett csoportban (7.5 (standard deviáció (SD):  $\pm 2.1$ ; 95% konfidencia intervallum (CI): 6.9-8) vs. 6.5 (SD:  $\pm 2$ ; 95% CI: 5.8-7.1);  $p=0.023$ ). Hasonlóan szignifikáns különbség mutatkozott (7.6 (SD:  $\pm 1.6$ ; 95% CI: 7.2-8) vs. 6.8 (SD:  $\pm 2$ ; 95% CI: 6-7.5);  $p=0.031$ ), a *kumulatív* CPE érték vonatkozásában (a kezelés kezdetétől szedett egyes gyógyszer kombinációk időarányos CPE érték átlaga). Tehát a magasabb kumulatív és aktuális CPE értékű kombinációk szedése esetén szignifikánsan kevesebb neurokognitív eltérést észleltünk (3. ábra).



3. ábra. Aktuális és kumulatív CPE értékek neurokognitív eltérést mutató és eltérést nem mutató fertőzötteknél,  $n=89$ ; átlag, illetve 95% konfidencia intervallum feltüntetésével. CPE: central nervous system penetration effectiveness (liquor penetrációs hatékonysági mutató)

#### 4.4. A hármas kombinált antiretrovirális terápia és a monoterápia alkalmazása mellett megjelenő liquor- és neurokognitív eltérések vizsgálata nemzetközi együttműködésben

A madridi La Paz Egyetemi Kórház és Infektológiai Kutató Intézet kutatócsoporttal végzett kutatásunkba összesen 52 neurokognitív tünetet mutató beteget vontunk be. A monoterápiában részesülő csoport tagjai idősebbek voltak, a fertőzöttség, az antiretrovirális kezelés és a virológiai szuppresszió időtartama pedig hosszabb volt. A vizsgált neurokognitív doménekben észlelt eltérések prevalenciája nem különbözött szignifikánsan a két csoport között. A monoterápiában részesülő csoportban a finom motorikai zavar tendenciaszerűen gyakoribbnak mutatkozott. Harminc beteg egyezett bele a liquor vizsgálatba, a HIV RNS kimutatás során 1-1 határérték (20 kópia/mL) feletti esetet azonosítottunk az egyes csoportokban. A liquor összfehérje és az adenzin deamináz medián értékek enyhén a normál tartomány felett voltak, míg a neurospecifikus enoláz a normál tartomány felső értékének háromszorosát mutatta mind a két csoportban. Nem találtunk szignifikáns különbséget a többi liquorban mért biomarker koncentrációi között (2. táblázat).

2. táblázat. Liquor HIV RNS detektálás és a liquorban mért biomarker koncentrációk neurokognitív eltérést mutató és hármas kombinált antiretrovirális terápiát, illetve proteáz inhibitor monoterápiát szedő betegekben

	Hármas kombinált terápia (n=16)	Monoterápia (n=14)	p érték
Kimutatható HIV RNS liquorban - standard assay módszerrel. N (%)	1 (6.3)	1 (7.1)	1.0
Kimutatható HIV RNS liquorban - ultraszenzitív assay módszerrel. N (%)	8 (50.0)	10 (71.4)	0.28
Fehérvérsejt <5 sejt/ $\mu$ l. N (%)	16 (100)	14 (100)	0.85
Összfehérje, mg/l. Medián (IQR)	350 (262-524)	353 (265-374)	0.47
Total tau fehérje, pg/ml. Medián (IQR)	185 (105-257)	177 (103-311)	0.83
Myelin bázikus protein, ng/ml. Medián (IQR)	0.7 (0.4-0.9)	0.9 (0.4-1.6)	0.68
Neurospecifikus enoláz, ng/ml. Medián (IQR)	26.9 (15.0-32.8)	26 (23.6-32.3)	0.65
Tibbling-Link IgG index. Medián (IQR)	0.7 (0.5-1.3)	0.6 (0.5-0.7)	0.32

β2 mikroglobulin, mg/l. Medián (IQR)	2 (1-2)	1 (1-2)	0.58
S100B protein, pg/mL (IQR)	246.8 (171-287.3)	252.4 (199.7-280-2)	0.79
Adenozin-deamináz, U/l. Medián (IQR)	4.7 (3.7-5.1)	4.8 (3.5-6.1)	0.91
HIV: humán immundeficiencia vírus, RNS: ribonukleinsav, IQR: interkvartilis távolság			

#### *4.5. Az antiretrovirális gyógyszerek alkalmazása mellett potenciálisan fellépő gyógyszer-interakciók vizsgálata hazai HIV fertőzöttek körében*

Az alvizsgálatba bevont 89 beteg közül 13 (14.6%) volt nő. A betegek átlagéletkora 43.6 (IQR: 36-52) év volt. Az alanyok medián nadir CD4 sejtszáma 210 (IQR:89-277) sejt volt mikroliterenként. Átlagosan 97 (IQR: 43-167) hónapja voltak fertőzöttek, és átlagosan 69 (IQR: 27-163) hónapja részesültek antiretrovirális kezelésben. A betegek 70%-a (62 fő) legalább egy gyógyszert szedett, míg 25%-uk (22 fő) három, vagy annál több gyógyszert szedett a kART mellett. Leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek az antimikróbás vegyületek voltak, továbbá a kardiovaszkuláris gyógyszerek, a központi idegrendszerre ható gyógyszerek, gyomorsavcsökkentők, lipid csökkentők, illetve egyéb gyógyszerek csoportjából kerültek ki. Betegeink 27%-nál (24 fő) találtunk a neurokognitív vizsgálat idejében ( $\pm 3$  hó) potenciális gyógyszer-interakciót, míg két esetben kontraindikált gyógyszert szedett a beteg az alkalmazott kART mellett. Tizenöt betegnél a proteáz inhibitor, míg 9 betegnél a non-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor, és egy betegnél a nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor csoportba tartozó vegyületek eredményezték a potenciális, illetve valós interakciót (3. táblázat). A vizsgálat időpontját követő 12 hónapon belül összesen négy betegnél jelent meg a vírus átmenetileg a plazmában ( $>20$  kópia/mL,  $<1000$  kópia/mL). Három betegnél terápiás kudarc lépett fel, ami miatt a kART váltására került sor. Két betegnél a vírus megjelenése a plazmában egyértelműen a gyógyszer önkényes felfüggesztése miatt történt.



3. táblázat. A kombinált antiretrovirális terápia (ARV1-3) mellett szedett potenciális interakcióval járó (narancs) vagy kontraindikált (piros) komedikációk

Beteg sorszáma	Életkor (év)	ARV1	ARV2	ARV3	Komedikáció 1	Komedikáció 2	Komedikáció 3	Komedikáció 4	Komedikáció 5
1	60	3TC	ABC	ETR	atorvastatin	ciprofibrate			
2	43	3TC	ABC	LPV/r	clonazepam	berodual			
3	44	3TC	TDF	ATV/r	moxifloxacin				
4	28	3TC	TDF	DRV/r	ramipril	dapson	spironolactone	furosemid	bisoprolol
5	60	3TC	ZDV	LPV/r	pantoprasol	nebivolol	doxazosine	furosemid	ferrous sulfate
6	45	3TC	ABC	NVP	bisoprolol	valproate	aciclovir	zopiclone	pantoprasol
7	50	3TC	TDF	LPV/r	phenytoin	carbamazepine	clonazepam		
8	35	3TC	ZDV	NVP	tiapride	tramadol	aciclovir	alprazolam	
9	47	3TC	ddl	LPV/r	famotidine	niflumic acid	clonazepam		
10	52	3TC	TDF	DRV/r	clonazepam	mirtazapine	ciprofibrate	doxyciline	cataflam
11	59	3TC	TDF	NVP	tramadol				
12	45	3TC	TDF	ATV/r	valproate				
13	75	3TC	ABC	LPV/r	metoprolol	fenofibrate	lansoprasole	ramipril	tramadol
14	64	3TC	TDF	DRV/R	atorvastatin	pantoprasol	tolperizon	enalapril	clopidogrel
15	65	3TC	TDF	DRV/r	coamoxiclav	tramadol	fluconazole		
16	45	3TC	TDF	ATV/r	famotidine	pantoprasol			
17	36	3TC	ZDV	EFV	amilorid	bisoprolol			
18	56	3TC	ZDV	EFV	acenocumarole				
19	38	3TC	TDF	DRV/r	famotidine	dapson	naproxen		
20	43	3TC	ZDV	ATV/r	diphenoxylate/atropine	tramadol	azithromycin		
21	45	3TC	TDF	NVP	zolpidem				
22	54	3TC	ZDV	NVP	amlodipin				
23	59	3TC	TDF	DRV/r	alprazolam	midazolam	fluconazole	ciprofloxacin	
24	53	3TC	EFV	LPV/r	aceclofenac	metoprolol	enalapril		

Világoskék színnel jelölt betegeknél víruskiugrás (blip) volt észlelhető; a lilával jelölt betegeknél terápiás kudarc következett be és gyógyszerváltás történt; a citromsárgával jelölt betegeknél a terápiás kudarc adherencia probléma miatt történt. ARV: antiretrovirális vegyület, 3TC: lamivudin, ABC: abacavir, ETR: etravirin, TDF: tenofovir, LPV/r: lopinavir/ritonavir, ATV/r: atazanavir/ritonavir, DRV/r: darunavir/ritonavir, NVP: nevirapin, EFV: efavirenz

Elsőként közöltem a Bázeli Egyetemi Klinika munkatársaival egy salvage terápian lévő, proteáz inhibitorot tartalmazó kombináció mellett - műtétet követően vénás thromboembólia megelőzése céljából - alkalmazott direkt hatású Xa faktor inhibitor által okozott vérzéses szövődményt. A rivaroxaban fix dózisban való alkalmazása mellett nem szükséges rutinszerűen a véralvadási paraméterek monitorizálása, mely ahhoz a téves felfogáshoz vezethet, hogy minimális a gyógyszer-gyógyszer interakciók kockázata. Ez az eset felhívja a figyelmet, hogy a proteáz inhibitorok rivaroxaban melletti adása kerülendő. Továbbá ismételtelen felhívja a klinikusok figyelmét a potenciális gyógyszer-gyógyszer interakciókra.

## 5. KÖVETKEZTETÉSEK

Kutatásaimban munkatársaimmal a HIV fertőzött betegek gondozásának aktuális interdiszciplináris kihívásait, a kognitív-motoros eltéréseket és a gyógyszer-interakciókat vizsgáltuk.

1. Kutatásunk alapján a HIV fertőzöttek neurokognitív eltérése a vizsgált betegek közel egyharmadánál (32.7%) volt kimutatható, mely megfelel egyéb fejlett országokban közölt adatoknak. Tudomásunk szerint közép-európai országból származó prevalenciára vonatkozó adatot elsőként közöltünk. A HIV demencia ma már hazánkban is ritka, de előforduló kórkép.

2. Kutatási eredményeink alapján aktív droghasználat, korábbi stroke, pszichiátriai megbetegedés, a vizsgálat idejében mért alacsonyabb CD4+ T sejtszám és alacsonyabb iskolázottsági szint a neurokognitív eltérés kialakulására hajlamosítottak. A különböző típusú neurokognitív eltérések közül a vizuo-spaciális memória zavara és a finom motorikai zavar volt a legnagyobb gyakorisággal észlelt entitás.

3. A hazai neurokognitív kohorsz adatain végzett kutatásunkban igazoltuk, hogy aktuális vagy kumulatív magas CPE értékű antiretrovirális kombináció protektív hatású neurokognitív eltérések vonatkozásában ( $p=0.03$ ). Ugyanakkor, a jó liquor penetrációs hatékonyságú antiretrovirális gyógyszereket szedő (ZDV, EFV, LPV/r) betegek körében nagyobb gyakorisággal észleltünk finom motorikai zavart. Mindez a terápiás ablak hipotézisét erősíti.

4. A spanyol munkacsoporttal végzett közös kutatásunkban igazoltuk, hogy amennyiben a plazmában virológiailag szupprimált betegnél neurokognitív eltérés alakul ki (akár hármas kombináció, akár proteáz inhibitor monoterápia mellett), az eltérés súlyossága, a biomarkerek koncentrációi, vagy a liquorban megjelenő reziduális viraemia a beteg által szedett antiretrovirális vegyületek számával nincs összefüggésben.

5. Keresztmetszeti vizsgálatban kimutattuk, hogy az általunk vizsgált kohorszban a potenciális gyógyszer-interakciók száma minden negyedik betegnél előfordult, míg ritkán

súlyos interakció is megjelent. Klinikai eset kapcsán közöltük elsőként a darunavir/ritonavir és a rivaroxaban gyógyszer-gyógyszer interakcióját. Az antiretrovirális gyógyszerek közül különösen a proteáz inhibitorok és egyéb, a cythochrom P450 enzimrendszer segítségével metabolizálódó gyógyszerek potenciális interakcióira nagy figyelmet kell fordítani, a szövődmények megelőzése érdekében.

## 6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### 6.1. Az értekezéshez kapcsolódó közlemények

1. **Lakatos B**, Szabó Zs, Bozzai B, Bánhegyi D, Gazdag G: HIV fertőzött személyek neurokognitív eltérései – hazai prevalencia vizsgálat előzetes eredményei. *Ideggyogy Sz.* 2014;67:409-14.
2. Estébanez M, Stella-Ascariz N, Mingorance J, Pérez-Valero I, González-Baeza A, Bayón C, **Lakatos B**, Borobia A, Arnalich F, Arribas JR. A comparative study of neurocognitively impaired patients receiving protease inhibitor monotherapy or triple-drug antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;67:419-23
3. **Lakatos B**, Stoeckle M, Elzi L, Battegay M, Marzolini C. Gastrointestinal bleeding associated with rivaroxaban administration in a treated patient infected with human immunodeficiency virus. *Swiss Med Wkly.* 2014 Jan 22;144:w13906

### 6.2. Az értekezés témájához kapcsolódó idézhető absztraktok

1. **Lakatos B**, Gazdag G, Szabó Zs, Bánhegyi D: Antiretroviral use and neurocognitive impairment – significance of the therapeutic window: experiences from a national cohort. Poster presented and published: EACS 2013, 14th European AIDS Conference, Brussels, Belgium; 16-19 Oct; Abstract book No.: PE-15/4, p.151.
2. **Lakatos B**, Gazdag G, Szabó Zs, Bánhegyi D: Prevalence and risk factors of HIV-associated neurocognitive impairment in a national adult HIV cohort in Hungary. Poster presented: IAS 2013, 7th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Kuala Lumpur, Malaysia; 1-3 Jul; Abstract No.: MOPE086.

### 6.3. Egyéb közlemények

1. Osthoff M, Sidler JA, **Lakatos B**, Frei R, Dangel M, Weisser M, Battegay M, Widmer AF. Low-Dose Acetylsalicylic Acid Treatment and Impact on Short-Term Mortality in *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection. A Propensity Score-Matched Cohort Study. Crit Care Med. 2016;44(4):773-81.
2. Senbayrak S, Ozkutuk N, Erdem H, Johansen IS, Civljak R, Inal AS, Kayabas U, Kursun E, Elaldi N, Savic B, Simeon S, Yilmaz E, Dulovic O, Ozturk-Engin D, Ceran N, **Lakatos B**, Sipahi OR, Sunbul M, Yemisen M, Alabay S, Beovic B, Ulu-Kilic A, Cag Y, Catroux M, Inan A, Dragovac G, Deveci O, Tekin R, Gul HC, Sengoz G, Andre K, Harxhi A, Hansmann Y, Oncu S, Kose S, Oncul O, Parlak E, Sener A, Yilmaz G, Savasci U, Vahaboglu H. Antituberculosis drug resistance patterns in adults with tuberculous meningitis: results of haydarpasa-iv study. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2015;14:47.
3. Widmer AF, **Lakatos B**, Frei R. Strict Infection Control Leads to Low Incidence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection over 20 Years. Infect Control Hosp Epidemiol. 2015;36(6):702-9.
4. Erdem H, Ozturk-Engin D, Tireli H, Kilicoglu G, Defres S, Gulsun S, Sengoz G, Crisan A, Johansen IS, Inan A, Nechifor M, Al-Mahdawi A, Civljak R, Ozguler M, Savic B, Ceran N, Cacopardo B, Inal AS, Namiduru M, Dayan S, Kayabas U, Parlak E, Khalifa A, Kursun E, Sipahi OR, Yemisen M, Akbulut A, Bitirgen M, Popovic N, Kandemir B, Luca C, Parlak M, Stahl JP, Pehlivanoglu F, Simeon S, Ulu-Kilic A, Yasar K, Yilmaz G, Yilmaz E, Beovic B, Catroux M, **Lakatos B**, Sunbul M, Oncul O, Alabay S, Sahin-Horasan E, Kose S, Shehata G, Andre K, Dragovac G, Gul HC, Karakas A, Chadapaud S, Hansmann Y, Harxhi A, Kirova V, Masse-Chabredier I, Oncu S, Sener A, Tekin R, Elaldi N, Deveci O, Ozkaya HD, Karabay O, Senbayrak S, Agalar C, Vahaboglu H. Hamsi scoring in the prediction of unfavorable outcomes from tuberculous meningitis: results of Haydarpasa-II study. J Neurol. 2015;262:890-8
5. **Lakatos B**, Jakopp B, Widmer A, Frei R, Pargger H, Elzi L, Battegay M. Evaluation of treatment outcomes for *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia. Infection. 2014;42:553-8.

6. Tornero E, Senneville E, Euba G, Petersdorf S, Rodriguez-Pardo D, **Lakatos B**, Ferrari MC, Pilares M, Bahamonde A, Trebse R, Benito N, Sorli L, Toro MD, Baraiaetxaburu JM, Ramos A, Riera M, Jover-Sáenz A, Palomino J, Ariza J, Soriano A; The European Society Group of Infections on Artificial Implants (ESGIAI). Characteristics of prosthetic joint infections due to *Enterococcus* sp and predictors of failure: a multi-national study. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:1219-24.
7. Erdem H, Ozturk-Engin D, Elaldi N, Gulsun S, Sengoz G, Crisan A, Johansen IS, Inan A, Nechifor M, Al-Mahdawi A, Civljak R, Ozguler M, Savic B, Ceran N, Cacopardo B, Inal AS, Namiduru M, Dayan S, Kayabas U, Parlak E, Khalifa A, Kursun E, Sipahi OR, Yemisen M, Akbulut A, Bitirgen M, Dulovic O, Kandemir B, Luca C, Parlak M, Stahl JP, Pehlivanoglu F, Simeon S, Ulu-Kilic A, Yasar K, Yilmaz G, Yilmaz E, Beovic B, Catroux M, **Lakatos B**, Sunbul M, Oncul O, Alabay S, Sahin-Horasan E, Kose S, Shehata G, Andre K, Alp A, Cosić G, Cem Gul H, Karakas A, Chadapaud S, Hansmann Y, Harxhi A, Kirova V, Masse-Chabredier I, Oncu S, Sener A, Tekin R, Deveci O, Karabay O, Agalar C. The microbiological diagnosis of tuberculous meningitis: results of Haydarpasa-1 study. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(10):O600-8.
8. **Lakatos B**, Prinz Geza, Sárvári C, Kamotsay K, Molnár P, Abrahám A, Budai J. Central nervous system tuberculosis in adult patients. *Orv Hetil.* 2011;152:588-96.
9. **Lakatos B**, Nikolova R, Ocskay L, Csomor J, Prinz Gy. Case of a diabetic man cured of rhinocerebral zygomycosis. *Orv Hetil.* 2010;151:1591-6.