

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2888.

NAGY ÉVA

Egészségtudományok
című program

Programvezető: Dr. Domján Gyula, egyetemi tanár

Témavezetők: Dr. Barcs István, főiskolai tanár

A SARS-CoV-2 járvány első négy járványhullámának
epidemiológiai jellemzése, valamint a COVID-19 súlyosságát és
mortalitását befolyásoló rizikótényezők hatásának vizsgálata

Doktori értekezés

Nagy Éva

Semmelweis Egyetem
Patológiai Tudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Barcs István CSc., ny. főiskolai tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Oroszi Beatrix Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. med. habil. Füzi Miklós Ph.D., ny. egyetemi docens

Szigorlati bizottság

Elnöke: Dr. Cseh Károly DSc., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Mészner Zsófia Ph.D., c. egyetemi tanár
Dr. Ongrádi József Ph.D., ny. egyetemi docens

Budapest

2023

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	5
I. BEVEZETÉS	8
1. A koronavírusok taxonómiája és morfológiája	8
1.1 Alacsony patogenitású koronavírusok	8
1.2. Magas patogenitású koronavírusok.....	8
2. A súlyos akut légúti szindróma koronavírus 2 (SARS-CoV-2) megjelenése és elterjedése	9
3. A vírus variánsai.....	10
4. Epidemiológiai jellemzők.....	11
4.1 A vírus transzmissziója	11
4.2. A betegség lappangási ideje és a fertőzőképesség időtartama	11
5. A betegség klinikai jellemzői	12
5.1 A SARS-CoV-2 receptora.....	12
5.2 A COVID-19-re jellemző tünetek.....	13
5.3. A betegség kórlefolyása	13
5.4. A betegség szövődményei.....	14
6. A diagnózis felállítása	15
7. Megelőzés.....	16
7.1. Általános megelőzési lehetőségek.....	16
7.2. Infekciókontroll óvó-védő rendszabályok a betegellátás során	16
7.3. SARS-CoV-2 elleni védőoltás	17
8. COVID-19 okozta többlethalálozás.....	19
9. A SARS-CoV-2 járvány jellemzői Magyarországon	21
10. A COVID-19 súlyosságát befolyásoló rizikótényezők	23
10.1. A kor és nem hatása a COVID-19 halálozásra és a kórlefolyásra	23

10.2. Társbetegségek hatása a COVID-19-re.....	24
10.2.1. Magasvérnyomás	24
10.2.2. Szív-érrendszeri betegségek	25
10.2.3. Cukorbetegség	25
10.3. Az elhízás és túlsúly hatása a COVID-19-re.....	26
11. A COVID-19 kórlefolyása kritikus állapotú betegekben és a szekunder véráramfertőzések előfordulási aránya	27
II. CÉLKITŰZÉSEK	29
III. MÓDSZEREK.....	30
1. A vizsgálat típusa, helye és ideje.....	30
2. Adatgyűjtés.....	30
2.1. Járványgörbék	31
3. Beválasztási és kizárási kritériumok.....	31
4. Definíciók.....	32
4.1. SARS-CoV-2 laboratóriumi kritériumai	32
4.2. A kórlefolyás súlyosságának kritériumrendszere.....	32
4.3. A betegség kimenetele	33
4.4. Korcsoportok meghatározása	34
4.5. A járványhullámok kezdeti és végdátumai	34
4.6. SARS-CoV-2 elleni immunizáció.....	34
4.7. Az Intenzív Terápiás Osztályon előforduló fertőzések esetdefiníciói	34
4.8. Hemokultúrák és egyéb mikrobiológiai minták vétele és laboratóriumi feldolgozása.....	35
5. Statisztikai módszerek	35
IV. EREDMÉNYEK	37
1. A járványhullámok leíró epidemiológiai jellemzése	37

1.1. A járvány dinamikája	37
1.2. A kórház kapacitásterhelése	38
1.3. Az első pandémiás hullám	39
1.4. A második pandémiás hullám	40
1.5. A harmadik pandémiás hullám.....	40
1.6. A negyedik pandémiás hullám	41
2. A COVID-19 súlyossága és a betegség kimenetele	41
3. COVID-19 tünetek megjelenése a járványhullámok alatt.....	43
4. A társbetegségek és elhízás hatása a COVID-19 súlyosságára és kimenetelére	45
4.1. A társbetegségek prevalenciája korcsoportonként, valamint a betegség kimenetelének és súlyosságának korcsoportonkénti megoszlása.....	45
4.2. COVID-19 ápolási napok száma korcsoportonként	48
4.3. A társbetegségek és elhízás hatása a COVID-19 szövődményei okozta halálra, valamint a kórlefordulás súlyosságára.....	49
4.4. SARS-CoV-2 elleni védőoltás hatása	53
5. Kritikus állapotú betegek megoszlása és mortalitása	54
5.1. Az intenzív osztályos kezelés szükségessége	54
5.2. A társbetegségek és elhízás hatása az intenzív osztályos kezelés szükségességére	56
5.3. A kritikus állapotú betegek mortalitása és a mortalitást befolyásoló rizikótényezők	58
5.4. Véráramfertőzések előfordulása.....	61
5.5. A lélegeztetés módja szerinti megoszlás és az invazív lélegeztetés hatása a véráramfertőzés kialakulására	64
V. MEGBESZÉLÉS	66
1. A vírus variánsai által előidézett pandémiás hullámok közti különbségek	66

2. A társbetegségek és elhízás/túlsúly hatása a betegség kórlefolyására, az intenzív osztályos kezelés szükségességére és a szövődmények okozta mortalitásra	67
3. A kritikus állapotú betegek mortalitását befolyásoló rizikófaktorok	71
4. A kutatás korlátai.....	73
VI. KÖVETKEZTETÉSEK	75
VII. ÖSSZEFOGLALÁS.....	77
VIII. SUMMARY.....	78
IX. HIVATKOZÁSJEGYZÉK.....	79
X. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	102
XI. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	103

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACE2	angiotenzin-konvertáló enzim-2	angiotensin-converting enzyme 2
aOR	korrigált esélyhányados	adjusted odds ratio
APRV	légúti nyomásmentesítő lélegeztetés	airway pressure release ventilation
ARDS	akut légúti distressz szindróma	acute respiratory distress syndrome
BMI	testtömegindex	body mass index
CoV	koronavírus	coronavirus
COVID-19	koronavírus betegség-19	coronavirus disease-19
DIC	disszeminált intravaszkuláris koaguláció	disseminated intravascular coagulation
ECMO	extrakorporális membrán oxigenizáció	extracorporeal membrane oxygenation
EMA	Európai Gyógyszerügynökség	European Medicines Agency
EUCAST	az antibiotikum érzékenységi vizsgálatok európai bizottsága	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
EU/EGT	Európai Unió/Európai Gazdasági Térség	European Union/ European Economic Area
FDA	Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal (USA)	U.S. Food and Drug Administration
HAP	kórházban szerzett pneumónia	hospital acquired pneumonia
hCoV	humán koronavírus	human coronavirus

HFNO	nagyáramlású nazális oxigén	high-flow nasal oxygen
HIV	humán immundeficiencia vírus	human immunodeficiency virus
HPH-CoV	magas patogenitású humán koronavírus	high-pathogenic human coronavirus
HÚF	húgyúti fertőzés	urinary tract infection
IML	invazív mechanikai lélegeztetés	invasive mechanical ventilation
IQR	interkvartilis tartomány	interquartile range
ITO	Intenzív Terápiás Osztály	Intensive Care Unit
LPH-CoV	alacsony patogenitású humán koronavírus	low-pathogenic human coronavirus
MERS	közél-keleti légúti szindróma	Middle-East respiratory syndrome
mRNS	hírvivő ribonukleinsav	messenger ribonucleic acid
MT	megbízhatósági tartomány	confidence interval
NAAT	nukleinsav amplifikációs teszt	nucleic acid amplification testing
NIH	Nemzeti Egészségügyi Intézet (USA)	National Institutes of Health
NIV	non-invazív lélegeztetés	non-invasive ventilation
NNK	Nemzeti Népegészségügyi Központ	National Public Health Centre
OGYÉI	Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet	National Institute of Pharmacy and Nutrition
POCT	ellátás helyszínén végezhető teszt	point-of-care testing
RNS	ribonukleinsav	ribonucleic acid

RT-PCR	reverz-transzkriptáz polimeráz láncreakció	reverse transcription polymerase chain reaction
SARS-CoV-1	súlyos akut légúti szindróma koronavírus-1	severe acute respiratory syndrome coronavirus-1
SARS-CoV-2	súlyos akut légúti szindróma koronavírus-2	severe acute respiratory syndrome-2
SD	szórás	standard deviation
VAP	lélegeztetéssel összefüggő pneumónia	ventilator-associated pneumonia
VÁF	véráramfertőzés	bloodstream infection
VBM	monitorozott variáns	variants being monitored
VOC	aggodalomra okot adó variánsok	variants of concern
VOHC	súlyos következményekkel járó variánsok	variants of high consequence
VOI	érdeklődésre okot adó variánsok	variants of interest
VTM	vírus transzport közeg	virus transport medium
WHO	Egészségügyi Világszervezet	World Health Organization

I. BEVEZETÉS

1. A koronavírusok taxonómiája és morfológiája

A koronavírusok (CoV) *Coronaviridae* családba tartozó, lipid burokkal rendelkező pozitív egyszálú RNS vírusok, emberi kórokozóként az 1960-as években azonosították. Elnevezését az elektronmikroszkópon jól látható tüskefehérje, az S (*spike*) glikoproteinek jellegzetes napkoronaszerű megjelenéséről kapta (1). A koronavírus genomja körülbelül 30 Kb, ezáltal a legnagyobb ismert RNS-vírus (2).

Számos gazdafajt megfertőzhetnek, köztük az embert is. Állatokat megfertőzve rezervoárként és közbenső gazdaszervezetként működnek, esetenként az S fehérjén végbemenő mutációk révén egyes törzsek képesek átlépni a faji határokat, és zoonotikus megbetegedéseket okoznak (1, 3, 4). A humán koronavírusok (hCoV) alacsony patogenitású (LPH-CoV) és magas patogenitású koronavírusok (HPH-CoV) csoportjaira oszthatók, utóbbiak jelentős közegészségügyi veszélyt jelentenek (3).

1.1 Alacsony patogenitású koronavírusok

A hét humán megbetegedést okozó koronavírus közül 4 cirkulál emberi megbetegedést okozva (NL63, HKU1, OC43 és 229E), döntően a felső légutakat fertőzik meg. Immunkompetens személyekben szezonális enyhe-közepes nátha-szerű légúti megbetegedéseket előidézve, ezért ezeket a vírusokat alacsony patogenitású humán koronavírusoknak tekintjük (5, 6). Ritkábban, immunsérült egyéneknél képesek víruspneumonitist okozni (7).

1.2 Magas patogenitású koronavírusok

A magas patogenitású hCoV-k zoonotikus eredetű vírusok, az alsó légutakat megfertőzve okoznak súlyos tüdőgyulladást, esetenként akut légzési distressz szindrómához (ARDS) vezetve, mely magas mortalitással jár (8-11). A HPH-CoV-k közül a 21. században két rendkívül fertőző és patogén koronavírus okozott globális járványt, 2002-ben a súlyos akut légúti szindróma koronavírus (SARS-CoV-1) 37 országot érintve több mint 8000 megbetegedést okozott (12), valamint 2012-ben a közel-keleti légúti szindróma koronavírus (MERS-CoV), mely 27 országban terjedt el, jellemzően magasabb mortalitással a SARS-CoV-hoz képest (1, 13).

2. A súlyos akut légúti szindróma koronavírus 2 (SARS-CoV-2) megjelenése és elterjedése

2019. december 31-én a Vuhani Városi Egészségügyi Bizottság tüdőgyulladás járvány kitöréséről számolt be hivatalos honlapján (14). Az ismeretlen eredetű, atipikus tüdőgyulladásos esetek járványszerű megjelenését 2019. december 8. óta észlelték a Hubei tartománybeli Vuhan városában. A kezdeti információk alapján gócpontként merült fel a helyi hal- és vadpiac, ahova a betegek többsége ellátogatott megbetegedését megelőzően (15).

2020. január 7-én izolálták az új típusú koronavírus egy páciens torokmintájából, melyet ekkor az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2019-nCoV-nak nevezett el (16). A vírus nukleinsavszekvenciája különbözött az összes addig ismert koronavírustól, beleértve a SARS-CoV-1 és MERS koronavírus is (6, 14, 17). Az RNS-szekvencia a denevérekben azonosított béta-koronavírusokhoz volt hasonló, ezáltal felmerült a zoonotikus eredet. A SARS-CoV-2 eredetével és megjelenésével kapcsolatban számos hipotézis létezik, azonban egyértelmű bizonyítékok sem az eredettel, sem az állatról emberre terjedés mechanizmusával kapcsolatban nem álltak rendelkezésre (18). Később a teljes genom szekvenálás és filogenetikai vizsgálatok megerősítették, hogy a betegséget okozó új fertőző ágens a SARS-CoV-1-el azonos alcsoportba tartozó bétakoronavírus, ezért a Nemzetközi Vírustaxonomiai Bizottság javaslatára SARS-CoV-2-nek nevezzék el (19), mely ezáltal a hetedik humán patogén koronavírus. 2020. február 11-én a WHO *koronavírus betegség-2019*-nek (COVID-19) nevezte el az újonnan diagnosztizált kórképet (20).

A vírus ezt követően elterjedt a világon, aminek következtében 2020. március 11-én a WHO a SARS-CoV-2 okozta járványt pandémiának deklarálta. A világjárvány nemzetközi aggodalomra okot adó globális közegészségügyi problémává vált, ezáltal az 1918-as influenzajárvány óta a legjelentősebb egészségügyi krízishelyzetnek tekinthető (21). Az EU/EGT területén a vírus legkorábbi kimutatása a milánói és torinói szennyvízminták retrospektív elemzéséből származik, mely alapján feltételezik, hogy a vírus már 2019. december 18-án jelen volt Észak-Olaszországban (22).

A WHO összesített jelentése alapján a vírus által okozott betegség világszerte több mint 755 millió embert érintett 2023 februárig (23). A vírus napjainkban is jelen van, és számos régióban (Észak-Amerika, Európa, Csendes-óceáni térség országai) okoz újabb járványhullámokat (23).

3. A vírus variánsai

A SARS-CoV-2 más RNS-vírusokhoz hasonlóan, alkalmazkodva az emberi gazdaszervezethez hajlamos genetikai mutációkra, amelyek újabb vírusvariánsok megjelenéséhez vezethetnek (24). A SARS-CoV-2 genetikai változása a járvány korai szakaszában minimális volt, a vírus első jelentős mutációja következményeként a D614G vagy más néven B1 variáns terjedt el 2020. tavaszán, majd őszre kiszorította az eredeti törzset, amely a vuhani törzshöz képest gyorsabban terjedt, de nem okozott súlyosabb megbetegedést (4, 24).

A későbbiekben a vírus genetikai állományában végbemenő további mutációk eredményeként több új variáns is megjelent, amelyek eltérő tulajdonságokkal rendelkeztek, valamint a vírus virulenciáját időről-időre megváltoztatták. Ezek közül néhányat a WHO aggodalomra okot adó variánsnak (Variants of Concern-VOC) nevezett el jelentős közegészségügyi hatásuk miatt (24). A VOC-ok fokozott átviteli képességgel és/vagy megbetegítőképeséggel bírnak, képesek kikerülni a természetes vagy védőoltással szerzett immunitást, terápiás nehézséget okozhatnak és nehezíthetik a vírus kimutathatóságát (21).

A WHO közleménye alapján a járvány kezdete óta 2021. decemberéig öt SARS-CoV-2 aggodalomra okot adó variánst azonosítottak: Alfa (B.1.1.7), Béta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Omikron (B.1.1.529), melyek eltérő súlyosságú járványhullámokat okoztak (21, 24). A számos új mutációt hordozó, rendkívül gyorsan terjedő omikron variáns hazánkban is megjelent 2022 elején (4), napjainkban pedig már az omikron variáns egyes altípusai terjedtek el (pl. BA.2.75, BQ.1, XBB, XBB.1, XBB.1.5), melyek világszerte cirkulálnak és okoznak megbetegedéseket (25). Az omikron variáns képes a fertőzés átvészélése és/vagy a vakcina által szerzett humorális immunitás kikerülésére, ezáltal nagyobb kockázatot jelentenek az újrafertőződésre (26). Több tanulmányból származó megfigyelési adatok arra utalnak, hogy az omikron variáns által okozott fertőzés esetén a súlyos betegség vagy halálozás kockázata alacsonyabb, mint a többi aggodalomra okot adó variánsok esetében (27-31). Mindezek ellenére, az omikron variánshoz kapcsolódó magasabb esetszámok miatt továbbra is számolni kell a COVID-19-hez kapcsolódó kórházi kezelések szükségességével és a többlethalálalozással (32). A vírus mutációs képessége, ezáltal változékonysága cáfolhatatlan, ezért az újabb variánsok megjelenésének követése közegészségügyi szempontból továbbra is kiemelt fontosságú.

Megkülönböztetnek még további variáns csoportokat: **1.** érdeklődésre okot adó variánsok (VOI), melyek potenciálisan aggodalomra adhatnak okot; **2.** monitorozott variánsok (VOM); **3.** súlyos következményekkel járó variánsok (VOHC). Utóbbi csoportba egyelőre nem sorolták be egyik SARS-CoV-2 variánst sem (4).

Az RNS vírusoknál (mint például a HIV, influenza- és koronavírusok) természetes ez a fajta nagy mutációs gyakoriság. A nukleinsav egyes szálú, nincs a konzervativizmust garantáló komplementer szál, ezért a másolási hibák megmaradhatnak. Amennyiben ez valamelyik vírusfehérje szerkezetét érinti, akkor az antigenitást is megváltoztatja, ami miatt a már megszerzett védelem csökkenhet (33).

4. Epidemiológiai jellemzők

4.1 A vírus transzmissziója

A SARS-CoV-2 átvitelének elsődleges módja a közvetlen, emberről emberre terjedő légúti terjedés, ami közeli kontaktus útján jön létre a légúti részecskék révén (34, 35). Ritkábban direkt kontaktussal is történhet a fertőzésátvitel, váladékkal szennyezett kézzel, felületek érintésével, majd a megfelelő behatolási kapukon keresztül (orr, száj, szem) bejuthat a szervezetbe (34, 35), de valószínűsíthető, hogy a vírusaeroszol kialakulása is hozzájárul a terjedéshez (4).

A fertőzés átvitelének kockázata függ az expozíció típusától és időtartamától, a megelőző intézkedések (különösen védőfelszerelés viselése) alkalmazásától, valamint az expozíciót jelentő légúti váladékban lévő vírus mennyiségétől (36). A víruspartikulumok terjedése és átadása – tehát a sikeres cseppfertőzés létrejötte – köhögés, tüsszentés, de akár normál hangerejű beszéd mellett is lehetséges (7).

A vírus RNS-ét a légutakon kívül más, nem légúti mintákból is kimutatták (széklet, vér, szemváladék, vizelet, anyatej, ondóváladék, stb.), azonban ezek szerepe a fertőzésátvitelben bizonytalan (37-39), a járványos transzmisszióban betöltött szerepük pedig valószínűtlen (7).

4.2. A betegség lappangási ideje és a fertőzőképesség időtartama

A COVID-19 lappangási ideje 2-14 nap, átlagosan 5-6 nap (35, 40, 41). Az omikron variáns medián lappangási ideje valamivel rövidebb, a tünetek az esetek többségében az expozíciót követő első három napban jelentkeznek (41, 42).

Több tanulmány is vizsgálta a fertőzőképesség időtartamát, a kutatások eredményei alapján a fertőzött egyének nagy valószínűséggel a betegség első 10 napjában fertőzőképesek (43-45). A víruskópiaszám a tünetek megjelenése utáni 1-4. napon a legmagasabb, tehát a tünetes személyek fertőzőképessége vélhetően ekkor a legkifejezettebb (7, 35). A tünetek megjelenése előtti 1-2 napban már kimutatható a vírus a légúti mintákból, ezáltal a vírus transzmissziója tünetmentesen, vagy preszimptomatikusan is lehetséges (4, 35, 43). Az omikron variáns kimutathatóságát vizsgáló tanulmányok alapján a vírus detektálásának medián időtartama a tünetek megjelenését követő három és öt nap között változott, valamint ritkán észlelték a vírus jelenlétét a tünetek megjelenését követő 10 nap után (46, 47).

Egy 28 vizsgálatot áttekintő tanulmány eredménye alapján a vírus-RNS kimutatásának összesített medián időtartama légúti mintákban 18,4 nap volt a tünetek megjelenését követően, egyes személyeknél azonban a kezdeti fertőzést követően hónapok múlva is kimutatható volt a vírus örökítő anyaga. A szerzők azonban felhívják a figyelmet arra is, hogy a vírus-nukleinsav kimutatása nem feltétlenül korrelál a fertőzőképességgel (48). Számos esettanulmány számolt be immunhiányos betegeknél tapasztalt, elhúzódó, több hónapig tartó, *tünettelen nem társuló* vírusürítésről (49-52).

Az omikron variáns megjelenése előtt az újrafertőződés rövid távú kockázata az első fertőzést követő hat-kilenc hónapon belül alacsony volt (53-56). Az omikron variánssal való reinfekció kockázata azonban magasabb azoknál az egyéneknél, akik korábban más vírusváltozatokkal fertőződtek (57).

5. A betegség klinikai jellemzői

5.1 A SARS-CoV-2 receptora

A koronavírusok általában fúzióval jutnak be a gazdasejtbe, azonban a SARS-CoV-2 omikron variánsa endocitózissal is képes penetrációra (4). A vírus sejtbejutásának receptora a SARS-CoV-1-hez hasonlóan az angiotenzin-konvertáló enzim 2 (ACE2) (58).

Az ACE2-t a légutak epitelsejtjein kívül számos más szerv, szervrendszer sejtjei (pl. szívizom, vesetubulus-, gyomor-, bélhámsejtek, vaszkuláris endotelsejtek, agy, húgyhólyag, here sejtjei stb.) is expresszálnak, ezáltal ezek a fertőzés lehetséges célszerveivé válhatnak, ami súlyos állapot kialakulásához, többszervi elégtelenséghez vezethet (7, 59). A többszervi érintettség a vírusfertőzés progresszióját okozva gyakran

kórházi kezelést és/vagy intenzív terápiás osztályra (ITO) történő felvételt eredményez (59).

5.2 A COVID-19-re jellemző tünetek

Az Kínából érkező első beszámolók alapján a betegeknél a víruspneumónia jelei mellett láz, köhögés, mellkasi diszkomfort, izomfájdalom, fejfájás és nehézlégzés tüneteit írták le (16, 60, 61), de gyakran jelentették a gyomor-bélrendszert érintő tünetek megjelenését is (62, 63). A súlyos és kritikus állapotú betegeknél beszámoltak továbbá ARDS kialakulásáról, akut légzési elégtelenségről, többszervi elégtelenségről, valamint akut vesekárosodásról és szeptikus sokkról is (15).

A tüdőgyulladás a fertőzés leggyakoribb súlyos megnyilvánulása, amelyet gyakran láz, köhögés, nehézlégzés kísér, a képalkotó mellkasi felvételeken jellemzően elszórtan, kétoldali beszűrődések láthatók (64, 65), azonban ez nem kifejezetten COVID-specifikus. Egyes klinikai tünetek, különösen a szaglás vagy az ízérzékelés zavarai más légúti fertőzésekhez képest gyakrabban fordulnak elő a COVID-19 esetében, (66) ennek ellenére nincs olyan specifikus tünet vagy jel, amely megbízhatóan megkülönböztetheti a COVID-19-et más vírusos légúti fertőzésektől (67).

A tünetek megjelenése és a betegség morbiditása a különböző vírusvariánsok megjelenésével változott. 2020-ban, a járvány kezdetén az Egyesült Államokban készült, több mint 370.000 megerősített COVID-19 esetről szóló jelentésben a leggyakoribb tünetek a köhögés (50%), a láz (43%), az izomfájdalom (36%) és a fejfájás (34%) voltak (68). Egy későbbi megfigyeléses vizsgálat 63.000 eset klinikai tüneteit értékelte a delta és az omikron variáns időszakában. Az omikron variáns időszakában az enyhe felső légúti tünetek (pl. orrdugulás, tüsszögés) domináltak, valamint a kórházi felvételek száma szignifikánsan alacsonyabb volt a delta variáns időszakához képest (69).

5.3. A betegség kórlefordása

A SARS-CoV-2 klinikai és közegészségügyi jelentőségét növeli, hogy ugyanabban a vírusban egyesül a SARS-CoV-1 és MERS-CoV magas patogenitású vírusok alsó légutakban kiváltott letális megbetegítőképesége, valamint a felső légutakban szaporodó LPH-CoV-k gyors és hatékony terjedőképessége. Az LPH-CoV-kal szemben a HPH-CoV-k az alsó légutakban hatékonyan tudnak replikálódni, ezáltal képesek súlyos, akár letális kimenetelű betegséget okozni (4).

A COVID-19 kórlefordása a tünetmentes vírusürítéstől a fatális kimenetelű, többszervet érintő kritikus állapotig terjed, a betegség progresszióját befolyásoló rizikófaktorok és genetikai predisponáló tényezők számos kutatás tárgyát képezik (49). A pandémia kezdetén a betegség jelentős része (80%) volt enyhe lefordású, és az esetek közel 5%-ában alakult ki kritikus állapot (7, 70, 71). Ez az arány a későbbiekben számos más tényező által befolyásolva (pl. a vírus különböző variánsainak megjelenése, védőoltások elérhetősége) módosult.

A fertőzés korai fázisában enyhe, döntően felső légúti és szisztémás tünetek (pl. láz, köhögés, nátha-szerű tünetek, fejfájás, izomfájdalom stb.) dominálnak, az esetek többségében a betegség regressziója jellemző. Amennyiben progresszió következik be, a vírusfertőzés 6-7. napja körül megjelennek a tüdőérintettség tünetei (pl. nehézlégzés, mellkasi fájdalom), valamint felléphet újonnan megjelenő zavartság, cianózis, melynek oka a vírusfertőzés által kiváltott hipoxiás állapot. A legtöbb beteg ekkor – közepesúlyos/súlyos állapotban – kerül kórházba, jellemzően pneumónia klinikai képével. Amennyiben további állapotromlás következik be, a betegek többszervi elégtelenséggel intenzív osztályos ellátást és/vagy légzéstámogatást igénylő kritikus állapotba kerülhetnek (7).

Turk és munkatársai tanulmányukban a betegséget 3 klinikobiológiai szakaszra osztották: **1.** kezdeti fázis, aszimptómatikus vagy preszimptómatikus szakasz; **2.** propagációs fázis, enyhe/közepes/súlyos légúti tünetekkel; **3.** komplikációs fázis, multisisztémás klinikai szindróma károsodott és/vagy sérült immunrendszerrel. A többszervi elégtelenségben, septicus sokkban, ARDS-ben megnyilvánuló harmadik klinikai szakasz az összetett klinikai kép miatt COVID-19 szindrómának tekinthető. Tanulmányuk alapján a különböző fázisok genomikai jellemzői eltérnek egymástól, melyek eltérő mechanizmusok révén különböző klinikai tünetek kialakulásához vezetnek (71).

5.4. A betegség szövődményei

A COVID-19 számos szövődményét leírták. Súlyosabb esetben a vírus a tüdő alveoláris hámsejtjeibe jutva gyors replikációja által erős immunválaszt válthat ki, a kialakuló citokinvihar ARDS-t és légzési elégtelenséget okoz (64, 72). A 60 évnél idősebb, valamint súlyos társbetegségben szenvedő betegeknél nagyobb az ARDS kialakulásának

kockázata (73-75) de előfordulhat többszervi elégtelenség kialakulása is (76-78), melyet a COVID-19-ben szenvedő betegek fő halálozási okának tekintenek (79-81). A letális kimenetelhez hozzájárul az előbb említett túlzott citokintermelés, a vírus direkt sejt- és szövétkárosító hatása és mikrocirkulációs zavara (disszeminált intrvaszkuláris koaguláció – DIC) (4), valamint az egyén biológiai válaszkészsége.

Az lélegeztetett betegek állapotát súlyosbítja a lélegeztetéssel összefüggő, bakteriális és gomba eredetű szekunder pneumóniák és véráraminfekciók kialakulása (7). További súlyos szövődmények közé tartoznak a vénás tromboembóliák, beleértve a kiterjedt mélyvénás trombózist és a tüdőembóliát, ami gyakori a COVID-19-ben szenvedő, különösen az ITO-n fekvő kritikus állapotú betegeknél, akik között a tromboembóliás szövődmények aránya 10-40% közötti (82-85). Az előzőleg említetteken túl leírtak kardiológiai (szívritmuszavarok, szívizom sérülések, szívelégtelenség és sokk) (86), valamint neurológiai (pl. encephalopathia, ischaemiás stroke, görcsrohamok) szövődményeket is (86, 87). A súlyos légzési elégtelenségből felgyógyulók körében magas az intersticiális tüdőfibrózis kialakulásának kockázata (4).

A járvány előrehaladtával egyre világosabbá vált, hogy a betegségnek hosszú távú következményei is lehetnek, például szívizomgyulladás (76), valamint a poszt-COVID vagy hosszú-COVID szindróma (88). Poszt-COVID esetén a fertőzést követően, negatív virológiai lelet mellett elhúzódóan állnak fenn olyan tünetek, amelyek más okkal, betegséggel nem magyarázhatók, ilyen lehet a fejfájás, figyelemzavar, ködös tudat, mellkasi fájdalom, izom-ízületi fájdalom. Hosszú-COVID szindróma hátterében a kislégutak, valamint a tüdőszövet krónikus gyulladása áll (4).

6. A diagnózis felállítása

Ahogy az előző fejezetben már említést tettem róla, a betegségre jellemző specifikus tünet nincs, azonban minden olyan személynél fel kell merülnie a COVID-19 gyanújának, akinek újonnan fellépő láza és/vagy légúti tünetei vannak. Felmerül továbbá a COVID-19 gyanúja azoknál a betegeknél is, akiknél a SARS-CoV-2 fertőzéssel összefüggésbe hozható extrapulmonális szövődmények jelentkeznek, beleértve a szívinfarktust, az ischaemiás stroke-ot és más tromboembóliás vagy gyulladásos szövődményeket is (82-87).

Önmagában a klinikai kép alapján nem állítható fel a diagnózis, a fertőzés megerősítéséhez a vírus direkt kimutatása (nukleinsav, fehérje) szükséges: vagy nukleinsav alapú amplifikációs teszt (NAAT), leggyakrabban reverz transzkripció polimeráz láncreakció (RT-PCR) vizsgálat, vagy a vírus nukleokapszid fehérje antigénjének kimutatására képes in vitro immunkromatográfiás vizsgálat (antigén gyorsteszt) (89). Rendelkezésre állnak point-of-care testing (POCT) készülékek is, melyek szintén nukleinsav amplifikációs módszerrel megbízhatóan, gyorsan, helyben kivitelezve végeznek direkt vírus kimutatást. A leggyakrabban felhasznált minta a vírus kimutatására az orr- és garatváladék, nasopharyngeális minta, bronchoalveoláris lavage vagy trachealeszívás, melyeket RT-PCR vizsgálat esetén vírus transzport közegben (VTM) kell a laboratóriumba eljuttatni (4, 90). Az antigén gyorsteszt előnyösebb, könnyebben hozzáférhető, gyors és olcsóbb eljárás, valamint ágy mellett végezhető, azonnali eredményt adva, azonban kevésbé szenzitív a RT-PCR teszthez képest (89).

7. Megelőzés

7.1. Általános megelőzési lehetőségek

A légúti fertőzések általánosan elfogadott fertőzésmegelőzési ajánlásai közé tartozik a higiénés kézfertőtlenítés és légúti etikett mellett az orr-szájmaszk használat, távolságtartás, zárt térben gyakori szellőztetés, fertőzött személyek járványügyi elkülönítése és megfigyelése, valamint megbetegedés gyanúja esetén víruseszt elvégzése (91).

7.2. Infekciókontroll óvó-védő rendszabályok a betegellátás során

Az egészségügyi tevékenység során az általános, standard megelőzési eljárásokon túl az egészségügyi dolgozók és kórházban fekvő betegek védelme érdekében speciális, terjedés alapú intézkedések elrendelése és egyes munkafolyamatok szabályozása szükséges (35).

Meg kell szervezni az optimális betegutakat, biztosítani kell a fertőzött páciensek izolációját, valamint a dolgozók magas szintű védelmét szolgáló egyéni védőfelszereléseket, különösen az aeroszolképződéssel vagy annak lehetőségével járó beavatkozások során (35).

7.3. SARS-CoV-2 elleni védőoltás

A SARS-CoV-2 elleni vakcinákat tekintjük a legígéretesebb eszköznek a világjárvány megfékezésében. 2020 év végén két mRNS vakcina – a BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) és az mRNS-1273 (Moderna) – sürgősségi felhasználását engedélyezte az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA), majd az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) is, ami fontos mérföldkövet jelentett a pandémia elleni küzdelemben (92).

Az mRNS alapú vakcinák kezdeti alkalmazását követő hónapokban több tanulmány jelent meg a védőoltások hatékonyságáról, melyek biztató eredményeket közöltek, különösen a szövődmények okozta mortalitás tekintetében (93-96).

Hazánkban 2020. december 26-án kezdték el a Pfizer–BioNTech oltóanyagával védőoltásban részesíteni első körben az egészségügyi dolgozókat, majd a meghatározott nemzeti oltási kampányterv szerint a lakosságot (97). Magyarországon 2021-ben a harmadik és negyedik pandémiás hullám ideje alatt hat, az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) által engedélyezett SARS-CoV-2 elleni vakcina állt rendelkezésre, melyeket az 1. táblázat foglalja össze.

A védőoltások elérhetősége hazánkban is bizakodásra adott okot, feltételezve, hogy a vírusfertőzés átvészelésével és a védőoltások széles körű hozzáférhetővé tételével elérhető az a nyájimmunitási küszöb, ami a járvány terjedését lassíthatja és összességében a pandémia megfékezését segítheti. A védőoltások elérhetőségével párhuzamosan jelentek meg a különböző, aggodalomra okot adó variánsok, melyek gyorsabb terjedési képességgel bírtak, ennek következtében a nyájimmunitási küszöbérték kevésbé elérhető szintre emelkedett (91). A delta variáns esetében az alap reprodukciós szám 5-8 volt, mely mellett már csak a 80-88%-os nyájimmunitási küszöb elérése fékezhetne volna a járvány terjedését (98).

1. táblázat. Magyarországon alkalmazott SARS-CoV-2 elleni védőoltások

Vakcina neve/Gyártó neve	EMA által engedélyezett korosztály	Adagolás
mRNS alapú vakcina		
BNT162b2 Comirnaty/Pfizer -BioNTech (99)	6 hónapos kortól*	két adag, legalább 21 nap különbséggel beadva
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5mRNS vakcina/Pfizer – BioNTech (99)	12 éves és idősebb személyek	kizárólag olyan személyeknek adható, akik már kaptak korábban legalább egy elsődleges oltássorozatot COVID-19 ellen és a legutóbbi adag után legalább 3 hónap eltelt.
mRNA-1273 Spikevax/Moderna (100)	6 hónapos kortól**	két adag, legalább 28 nap különbséggel beadva
Nem replikálódó vektorvakcinák		
Gam-COVID-VAC-Sputnik V/Gamelaya Nemzeti Epidemiológiai és Mikrobiológiai Kutatóközpont (101)	18 éves és idősebb személyek	két adag (I. és II. komponens), legalább 21 nap különbséggel beadva
Vaxzevria- ChAdOx1-S/AstraZeneca (102)	18 éves és idősebb személyek	két adag, 4-12 hét különbséggel beadva
COVID-19 Vaccine Janssen (Ad26.COV2-S rekombináns)/ Johnson & Johnson (103)	18 éves és idősebb személyek	egy adag
Inaktivált vakcina		
HB02 Sinopharm-Vero Cell/Beijing Institute of Biological Products (104)	18 éves és idősebb személyek	két adag, 21-28 nap különbséggel beadva

*6 hónap-4 éves: Comirnaty 3 mikrogramm/adag koncentrátum; 5-11 évesek részére: Comirnaty 10 mikrogramm/adag koncentrátum

**6 hónapos–5 éves gyermekek: 2 dózis egyenként 0,25 ml, amely egyenként 25 mikrogramm mRNS-t tartalmaz; 6–11 éves gyermekek: 2 dózis (0,5 ml amelyek egyenként 50 mikrogramm mRNS-t tartalmaznak)

Az első magyarországi vakcina-hatékonyságot vizsgáló kutatást (HUN-VE) a pandémia harmadik hullám alatt végezték *Vokó* és munkatársai 3,7 millió teljes védőoltási sorozatban részesült személy bevonásával. Eredményeik alapján a vakcinák SARS-CoV-2 fertőzés elleni becsült hatékonysága 68,7% (Sinopharm-Vero Cell) és 88,7% (Spikevax-Moderna) között volt, a COVID-19 szövődményei okozta halálozás elleni védő hatást pedig 87,8% (Sinopharm-Vero Cell) és 97,5% (Sputnik V) közé becsülték, utóbbi hatékonyság a 16-44 éves korcsoportban 100% volt (97).

2022-ben *Kiss* és munkatársai országos reprezentatív tanulmányában (HUN-VE-2) az alapimmunizálás, az első emlékeztető, valamint a második emlékeztető oltás hatékonyságát vizsgálták a COVID-19 szövődményei okozta mortalitás megelőzésében. A vizsgálat a delta és az omikron pandémiás hullámok idejére terjedt ki, az oltottakat oltatlan kontroll csoporttal hasonlították össze. A delta variáns okozta pandémiás hullám alatt a halálozás kockázata az alapimmunizálásban részesültek csoportjában 74%-kal, az 1 emlékeztető oltást felvevők csoportjában pedig 96%-kal volt alacsonyabb az oltatlan csoporthoz képest. Az omikron hullám alatt a halálozás kockázata 40%-kal volt alacsonyabb az alapimmunizálásban részesültek körében és 82%-kal a booster oltást felvevők csoportjában, mely részben az oltás hatékonyságának, részben pedig az omikron variánsnál megfigyelt enyhébb kórlefolynak tudható be. A két emlékeztető oltásban részesülteknél a betegséggel összefüggő halálozás kockázata 93%-kal volt alacsonyabb az oltatlan csoporthoz képest, mely az idősebb korcsoportban volt jelentősebb (105).

8. COVID-19 okozta többlethalálozás

Annak ellenére hogy a 21. század elején két másik magas patogenitású koronavírus képes volt több országot érintő, súlyos légúti járványokat okozni, a 2019-es SARS-CoV-2 pandémia *felkészületlenül érte a világot*, számos veszteséggel járt és egy globális egészségügyi-és gazdasági válsághoz vezetett (106).

A járvány társadalomra gyakorolt hatásának egyik kiemelt mutatója a COVID-19 szövődményei okozta halálozás. A bejelentett halálesetek számszerűsítik a járvány mértékét és a védekezés hatékonyságát a különböző országokban és régiókban, ezáltal a járvány dinamikájának és társadalomra gyakorolt hatásának követésében megbízhatóbb mutató a bejelentett esetszámokhoz képest. Az elérhető halálozási adatokat azonban számos tényező torzítja, az adatok megbízhatósága országonként eltérő (107). A WHO

összesített adatai alapján 2023 februárig a vírusfertőzés több mint 6,8 millió ember halálát okozta, melyből 5,4 millió halálesetet 2021. december 31-ig regisztráltak (23).

A WHO mellett számos kutatócsoport foglalkozott a COVID-19 szövődményei okozta többlethalálozás becslésével régióként és globálisan is. Többlethalálozásnak számít a krízishelyzetben elhunyt összes halálozás és a normál körülmények között várható halálozás számának különbsége (106). A többlethalálozás átfogó mérőszáma a világjárvány halálozásokra gyakorolt teljes hatásának, mivel magába foglalja a nem megfelelően diagnosztizált és jelentett COVID-19 halálozásokat, valamint az általános kríziskörülményeknek tulajdonítható egyéb okokból eredő haláleseteket is (108).

Msemburi és munkatársai becslései szerint 2020. január 1. és 2021. december 31. között világszerte jelentős mértékű, 14,83 millió többlethalálozás történt, ami 2,74-szer több, mint a COVID-19 miatt bejelentett 5,4 millió haláleset ebben az időszakban. Évekre bontva, 2021-ben jelentősen magasabb volt a bejelentett és becsült többlethalálozás 2020-hoz képest (10,36 millió és 4,47 millió) (106).

Wang és munkatársai ugyanebben az időszakban vizsgálták a többlethalálozást globálisan. Becslésük alapján 18,2 millió többlethalálozást okozott a COVID-19 világszerte, mely 3,07-szeresével haladja meg a COVID-19-hez kapcsolódó bejelentett halálesetek számát. A globális többlethalálozási arány 120,3 haláleset volt 100.000 lakosra vetítve, 21 országban pedig ez az arány meghaladta a 300 haláleset/100.000 lakost. A többlethalálozások száma a dél-ázsiai, észak-afrikai, közel-keleti, valamint a kelet európai régióban volt a legmagasabb (107).

Egy magyar tanulmány a járvány első két hulláma alatt vizsgálta a kumulatív többlethalálozást Európában, kiemelten Magyarországon, a járványt megelőző 4 év adataihoz hasonlítva. Eredményeik alapján hazánkban a járvány első hullámának megjelenése ellenére 2020 első felében alacsonyabb volt a halálozási arány az előző 4 év átlagához képest. A kumulatív többlethalálozás azonban 2020. 52. hetére elérte a 9998 esetet, ami 7,73%-os többlethalálozásnak felelt meg a kontroll évekhez képest. A többlethalálozás alacsonyabb volt számos olyan európai országokhoz képest, ahol a járvány első két hulláma súlyosabb formában jelent meg, valamint több szomszédos országokhoz képest is (108).

A kutatások régiótól és járványhullámtól függően eltérő többlethalálozási mutatókról számoltak be, a heterogenitást számos tényező befolyásolta. Kezdetben a

betegség kezelésével kapcsolatos tapasztalatok hiánya, majd a járványügyi szigorítások lazítása, korlátozott kórházi-és lélegeztetési kapacitás, az egészségügyi szakszemélyzet hiánya, később pedig az új vírusvariánsok megjelenése és az általuk okozott súlyosabb megbetegedések eltérő többlethalálzási mutatókat eredményeztek (108).

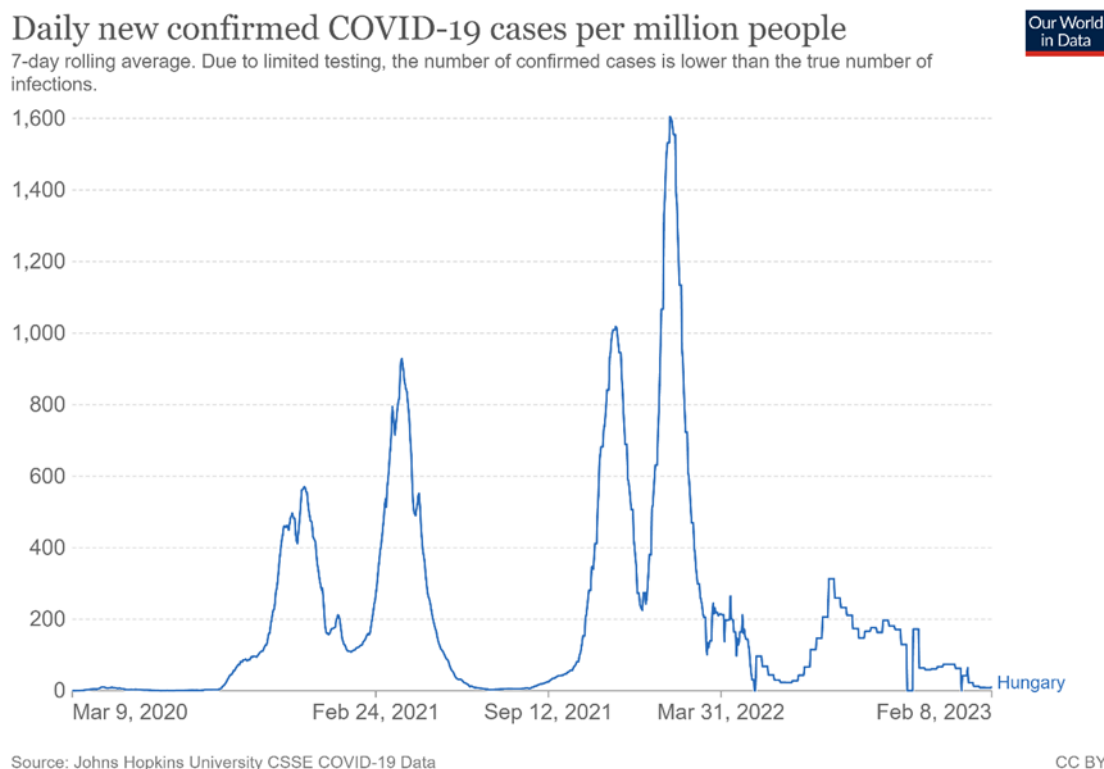
9. A SARS-CoV-2 járvány jellemzői Magyarországon

Magyarországon 2020. március 4-én jelentették be az első laboratóriumiilag igazolt fertőzést, egy 27 éves iráni tanulóánál mutatták ki a vírust, aki megbetegedését megelőzően Teheránban járt (109). Ezt követően vette kezdetét Magyarországon az első pandémiás hullám.

Magyarország az elsők között vezetett be szigorú járványügyi intézkedéseket 2020 tavaszán, beleértve a 2020. március 28-tól kezdődő országos zárlatot, az otthoni munkavégzés előnyben részesítését, az idősek védelmét szolgáló intézkedéseket, valamint az online oktatás bevezetését az általános iskolától a felsőoktatásig. A nyári alacsony fertőzési számok miatt enyhült a zárlat, őszre az általános iskolai oktatás visszatért a személyes oktatásra, a felsőoktatás viszont online maradt. Ennek eredményeként Magyarország a nyugat- és dél-európai országokhoz képest viszonylag enyhe első hullámot élt át esetszámban és a COVID-19 okozta halálzások tekintetében is, amit a járvány második, őszi hullámában a többlethalálzás meredek növekedése követett (108). Az igazolt megbetegedések jelentős része egészségügyi ellátással összefüggő, valamint idősotthonban kialakuló járványgócok részeként előforduló fertőzések voltak (109, 110). *Merkely* és munkatársai az első járványhullámban a járvány mértékének becslésére országos szeroprevalencia vizsgálatot végeztek, eredményeik alapján a szeropozitivitás becsült aránya 68/10.000 fő volt (111).

A szigorú intézkedések és lezárások elsősorban gazdasági okokból nem voltak fenntarthatók, ezért az enyhítések után és a nyári lappangó időszakot követően 2020. augusztusában elindult a második járványhullám hazánkban (1. ábra). A járvány erős mozgatórugója a majdnem teljes egészében fogékony lakosság volt, aminek következtében először a fiatalabb korosztály, majd a sérülékenyebb, társbetegségekkel rendelkező és idős populáció is érintett volt. Ennek eredményeképpen a fertőzesszámok 2020. októberében meredeken emelkedni kezdtek és ezzel egyidejűleg a kórházak kapacitásterhelése is megnőtt. A második járványhullámban, 2020 végén érkezett meg Magyarországra az első

SARS-CoV-2 elleni oltóanyag szállítmány, melyek beadását 2020. december 26-án kezdték meg első körben a frontvonalban dolgozó egészségügyi dolgozók részére (110).



1. ábra. Napi új igazolt COVID-19 esetek Magyarországon millió főre vetítve 7 napos mozgóátlagban feltüntetve az Our World in Data adatai (112) alapján.

A második hullám teljes lecsengése nélkül indult el a harmadik járványhullám 2021 január végén (1. ábra), melyet az új SARS-CoV-2 alfa-variáns indukált. Az eddig átélt hullámok közül a betegség morbiditását, mortalitását és az egészségügyi ellátórendszer terheit tekintve a harmadik hullám volt a legsúlyosabb (110). A lakossági kampányoltások során elsősorban a sérülékeny populációt kellett minél hamarabb védőoltásban részesíteni, miközben az egészségügyi ellátórendszer súlyponti kérdése volt a COVID-19 ellátási nehézségek megoldása.

A járvány negyedik hulláma a második hullámhoz hasonlóan az őszi hónapokban kezdődött (1. ábra). A vírus delta variánsa annak ellenére elő tudott idézni egy újabb hullámot, hogy a lakosság többsége a vírusfertőzés átvészelésével, vagy a védőoltás felvételével immunitást szerzett (110). Az áttöréssel fertőzések nagyszámú megjelenése aggodalomra adott okot a világjárvány további kezelésében, valamint új és hosszútávú

preventív intézkedések kidolgozását sürgette, köztük az emlékeztető oltási kampányok szervezését.

A deltát kiszorító omikron variáns 2022-ben elindította hazánkban az ötödik hullámot (1. ábra). Gyorsabb terjedés, rövidebb lappangási idő jellemezte, a megszerzett immunitás ellenére is képes volt betegséget okozni, ezáltal az eddigi járványhullámok közül ebben a hullámban regisztráltak a legtöbb megbetegedést, azonban ezek lefolyása enyhébb volt az alfa vagy delta variáns által okozott betegséghez képest (110).

A WHO adatbázisa alapján Magyarországon 2023. február 9. napjáig több mint 2 millió fertőzést regisztráltak és 48.603 fő halálát jelentették COVID-19 szövődményeivel összefüggésben (23).

10. A COVID-19 súlyosságát befolyásoló rizikótényezők

Több tanulmány is foglalkozott a SARS-CoV-2 fertőzés progresszióját befolyásoló rizikófaktorok azonosításával. Az FDA és az Egyesült Államok Nemzeti Egészségügyi Intézete (NIH) közös közleményében a súlyos koronavírus betegség kialakulásának kockázati tényezői közül az első 5 helyen a 65 év feletti életkort, az elhízást (BMI >30), a 2-es típusú diabetes mellitus-t, magasvérnyomást és egyéb kardiovaszkuláris betegségeket, valamint a krónikus tüdőbetegséget említik (113).

10.1. A kor és nem hatása a COVID-19 halálózásra és a kórlefolásra

Az életkor előrehaladtával emelkedik a társbetegségek kialakulásának esélye, csökken a szervezet védekezőképessége, ezáltal emelkedik a fertőzéseknek való kitettség mértéke. Az idősök számára komoly kockázatot jelentő fertőzések közé tartoznak a légúti fertőzések (pl. tüdőgyulladás, influenza), bakteriémia, valamint az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések (114).

A COVID-19 rizikófaktorainak hatását vizsgáló tanulmányokban gyakran az életkor és társbetegségek hatását együtt vizsgálják, ezért kevesebb adatot találunk az életkor közvetett hatásáról. *Romero Starke* és munkatársai 70 kutatást feldolgozó metaanalízisének eredményei alapján a COVID-19 kórházi mortalitás, eseti halálozás és kórházi kezelés életkorról összefüggő kockázatának növekedése életévenként 5,7%, 7,4% és 3,4% volt. (115).

A COVID-19 súlyosságában a nemek közötti különbségek bizonyítékai elsőként Kínában jelentek meg, ahol a kórházi felvételek és a halálozás magasabb arányait találták

férfiaknál (16, 77, 116). Az újabb bizonyítékok azt mutatják, hogy a férfi nem a COVID-19 okozta halálozás és a súlyosabb megbetegedés potenciális kockázati tényezője (117, 118). Szinte az összes ismert, nemek szerint lebontott adatokkal rendelkező országban férfi dominancia figyelhető meg a COVID-19 mortalitás tekintetében, a halálozási kockázat akár 1,7-szer is nagyobb lehet férfiakkal, mint nőknél (119).

10.2. Társbetegségek hatása a COVID-19-re

A krónikus betegségben szenvedők esendőbbek a vírushalálalással szemben, esetükben a fertőzés lefolyása gyakran súlyosabb, mint az egészséges populációban. Egyes krónikus betegségek, így a magasvérnyomás, cukorbetegség, szív-érrendszeri betegségek, légzőszervi megbetegedések növelik a COVID-19 súlyosságát és a halálozás kockázatát (120), melyek jelentőségét növeli, hogy nagy számú populációt érintő népbetegségekről van szó.

Egy Kínában végzett szisztematikus elemzés 1527 beteg bevonásával vizsgálta a súlyos COVID-19 megbetegedések esetében a társbetegségek prevalenciáját, eredményei alapján a leggyakoribb társbetegségek a magasvérnyomás (17,1%), szív- és érrendszeri betegségek (16,4%) és a cukorbetegség (9,7%) voltak (121). Egyéb társbetegségeket, így a légzőszervi betegségeket, krónikus vesebetegségeket, onkológiai betegségeket, krónikus neurológiai kórképeket szintén szignifikáns kockázati tényezőként azonosították a súlyos COVID-19 kialakulásában és a betegséggel összefüggő mortalitásban (80, 116, 118).

10.2.1. Magasvérnyomás

A magasvérnyomást a COVID-19 morbiditását és mortalitását befolyásoló rizikótényezőnek tekintik (113). A hipertónia világszerte jelentős népegészségügyi probléma, különösen az alacsony és közepes jövedelmű országok felnőtt lakosságának körében (122). Magyarországon a Központi Statisztikai Hivatal adatai alapján 2019-ben a magasvérnyomás-betegség a felnőtt magyar lakosság egyik leggyakoribb egészségi problémája volt (121).

Pranata és munkatársai 6560 beteget vizsgáló metaanalízisben azt találták, hogy a magas vérnyomás a COVID-19-ben szenvedő betegek megnövekedett mortalitásával, súlyos COVID-19 manifesztációval, ARDS kialakulásával, intenzív osztályos ellátás szükségességével és a betegség progressziójával járt együtt. Az összefüggés erősebb volt azokban a vizsgálatokban, amelyekben a férfi betegek alacsonyabb százaléka szerepelt

(123). Egy 1590 beteget vizsgáló kínai tanulmányban szintén a magasvérnyomás volt a leggyakoribb társbetegség, a súlyos COVID-19 kialakulásának szignifikáns rizikófaktora volt (124). A társbetegségek hatásait vizsgáló tanulmányok nagy része rizikófaktorként azonosította a magasvérnyomást, azonban vannak olyan tanulmányok, melyek nem találtak összefüggést a hipertónia és a súlyos COVID-19 kialakulása között (125).

10.2.2. Szív-érrendszeri betegségek

Már az első, Kínából származó jelentésekben beszámoltak a cukorbetegség és magasvérnyomás mellett a szív- és érrendszeri betegségek magas prevalenciájáról hospitalizált betegek körében és azonosították kockázati tényezőként a morbiditás súlyossága és a halálozás tekintetében (77, 121, 126).

Almeida-Pittito és munkatársai metaanalízisében a kardiovaszkuláris megbetegedések COVID-19 súlyosságával való összefüggését 15 vizsgálatban elemezték, az összesen 3983 beteg közül 505-nek volt korábban szív- és érrendszeri betegsége. Vizsgálatuk alapján a már meglévő szív-érrendszeri betegség a COVID-19-hez kapcsolódó súlyossági kockázatot 4,02-szeresére, a halálozási kockázatot pedig 6,34-szeresére növelik (70).

10.2.3. Cukorbetegség

A cukorbetegséget az egyik leggyakoribb társbetegséggént említik a COVID-19-ben szenvedők körében, prevalenciája a vizsgálatok szerint 7 és 30% között változik (127). Számos vizsgálatban szignifikáns kockázati tényezőnek bizonyult a betegség súlyossága, a kórházi felvétel szükségessége és a kedvezőtlen kimenetel szempontjából (70, 127, 128). A világjárvány kezdetén Olaszországban a COVID-19-hez kapcsolódó halálesetek több mint kétharmadát cukorbetegéknél figyelték meg (129).

A cukorbetegség és a halálozás közötti összefüggést más koronavírusok által okozott korábbi járványok is bizonyították, így például a 2002-ben zajlott SARS-CoV-1 és a 2012-ben megjelent közel-keleti akut légúti szindróma (MERS) járvány során is (130).

Egy 18.012 COVID-19 beteget vizsgáló metaanalízis kimutatta, hogy a diabetes mellitus a COVID-19 rossz prognosztikai tényezője, a cukorbetegség 2,3-szorosára növeli a COVID-19-hez kapcsolódó súlyossági kockázatot és 2,5-szeresére a halálozási kockázatot (70). Egyes kutatások a COVID-19 és a diabetes mellitus közötti kétirányú kapcsolatot feltételezik, eredményeik azt mutatták, hogy a SARS-CoV-2 képes a

hasnyálmirigy közvetlen károsodását előidézni és akár cukorbetegséget is kiválthat a korábban nem cukorbeteg alanyoknál (127).

A COVID-19-ben megfigyelt magas cukorbetegség prevalencia nem meglepő, a WHO adatai szerint a cukorbetegek száma az 1980-as években számon tartott 108 millióról 2014-re 422 millióra emelkedett, 2019-ben pedig a cukorbetegség volt a kilencedik vezető halálok, becslések szerint 1,5 millió haláleset közvetlenül a cukorbetegség miatt következett be (131). Magyarországon több mint 1,1 millió felnőtt és több mint 5 ezer gyermek élt 2019-ben cukorbetegséggel (132).

10.3. Az elhízás és túlsúly hatása a COVID-19-re

Az életmódbeli rizikófaktorok közül az elhízás, különösen a magas BMI (>30) esetében emelkedik a súlyos COVID-19 manifesztációjának kockázata (113). A túlsúly és az elhízás prevalenciája világszerte növekszik, előfordulása eléri a járvány mértékét (133).

Az elhízás több, nem fertőző krónikus betegség kockázatát növeli (134-137), ugyanakkor a fertőző betegségek független rizikófaktoraként is említik, különösen a 2009-es H1N1 influenza pandémia óta (138-140). Az elhízás gátolja a rekeszizom megfelelő működését, ezáltal nehezíti a lélegeztethetőséget, valamint csökkenti az immunválaszt a vírusfertőzéssel szemben (138). Az elhízottakban megfigyelhető a makrofágok, citokinek, proinflammatorikus adipokinek emelkedett szintje, krónikus gyulladós állapotot eredményezve (126). *Kass* és munkatársai szignifikáns, fordított összefüggést találtak az életkor és BMI között, a COVID-19 miatt kórházba került fiatalabb egyének nagyobb eséllyel voltak elhízottak. A szerzők azt a következtetést vonták le, hogy azokban a populációkban, ahol magasabb az elhízás prevalenciája, ott a fiatalabb korosztályt jobban érintheti a COVID-19 (141). Az obezitás egyre gyakrabban jelenik meg a betegség független rizikófaktoraként, ezáltal az elhízott populáció a SARS-CoV-2 járványban magas kockázatú csoportnak tekintendő (126, 141, 142).

Az elhízás, mint korunk egyik legnagyobb közegészségügyi problémája Magyarországot is jelentősen érinti, 2019-ben hazánkban a 18-34 éves korcsoport 39,3%-a, a 35-64 évesek 63,5%-a volt túlsúlyos vagy elhízott (143).

11. A COVID-19 kórlefordása kritikus állapotú betegekben és a szekunder véráramfertőzések előfordulási aránya

A COVID-19 legsúlyosabb formája az intenzív osztályos kezelést és légzéstámogatást igénylő kritikus állapot. A kutatásokban országonként és régióként jelentősen eltérő adatokat találhatunk az intenzív osztályos kezelés szükségességére (4% - 32%) és a mortalitásra (0,7% - 52,4%) vonatkozóan (79, 81, 144), de összességében kijelenthető, hogy az intenzív osztályos légzéstámogatást igénylő COVID-19 betegek halálózása magasabb a nem ITO-n kezelt betegekhez képest (79-81).

Egy 32 közleményt vizsgáló szisztematikus irodalmi áttekintésben 69.093 kritikus állapotú, intenzív ellátást igénylő beteg adatait áttekintve vizsgálták meg a tüdőgyulladás klinikai lefordását és kimenetelét. Az intenzív osztályos átlag ápolási napok száma 9 nap volt. A betegek 32,3%-a hunyt el a betegség szövődményeiben és több mint a fele (58%) igényelt invazív mechanikai lélegeztetést (IML). Az invazívan lélegeztetettek körében magasabb volt a mortalitás aránya (59%). A betegek 85%-nál diagnosztizáltak ARDS-t (9 közlemény eredményei alapján) és mindössze 2,4%-nál alkalmaztak extrakorporális membrán oxigenizáció (ECMO) szervtámogató kezelést, esetükben 90%-os volt a mortalitás (144).

Súlyos légúti infekció esetén gyakoribb a szekunder bakteriális véráramfertőzések előfordulása (145, 146), melyek növelhetik a halálos kimenetel kockázatát. A járvány korai szakaszában, egy olaszországi kórházban készült vizsgálatban felmérték az ITO-n kezelt betegek körében előforduló véráramfertőzések előfordulási arányait. Eredményeik alapján a betegek 67,4%-nál diagnosztizáltak véráramfertőzést, ami jelentősen magasabb arány volt a pandémiát megelőző évekhez képest. Esetükben magasabb volt a többszervi elégtelenség előfordulása, hosszabb volt az átlagos ápolási napok száma, és gyakrabban igényeltek invazív gépi lélegeztetést. Az első véráramfertőzés kialakulásáig eltelt medián idő 10 nap volt. Az véráramfertőzések közel 80%-ában Gram pozitív baktérium volt a kórokozó, leggyakrabban *Enterococcus sp.* (55,8%). Multirezisztens mikroorganizmust az estek 27,3%-ában izoláltak. A szerzők a magas véráramfertőzési gyakoriság háttérében elsősorban a COVID-19 betegek súlyosabb állapotát (magasabb SOFA score), valamint a magas invazív gépi lélegeztetési arányt feltételezik. A véráramfertőzések kialakulásának kockázatát növelték továbbá az járvány elején tapasztalt infekciókontroll hiányosságok (védőfelszerelések hiánya, felületfertőtlenítések elmaradása) is. (146).

Egy másik tanulmányban a COVID-19 kritikus állapotú betegek és nem COVID-19 betegek csoportjaiban kialakuló véráramfertőzések összehasonlítását végezték el. Eredményeik alapján a COVID-19 betegeknél nagyobb volt a véráramfertőzések kialakulásának valószínűsége, különösen 7 nappal az intenzív osztályos felvétel után. Szignifikánsan emelkedett a véráraminfekció kockázata azoknál a COVID-19 betegeknél, akik immunmoduláns terápiát (tocilizumab vagy anakinra) kaptak. A szerzők a COVID-19 mellett előforduló magasabb véráramfertőzési arány hátterében az alábbi okokat feltételezik: **1.** a vírus által előidézett immunszuprimált állapot bakteriális felülfertőződésre való fokozott érzékenységhez vezet; **2.** a COVID-19-asszociált koagulopátia befolyásolhatja a mikro-és makrokeringést, ami valószínűleg növeli a bakteriális transzlokáció kockázatát (pl. a gyomor-bél traktusban). Utóbbi magyarázhatja azt a megfigyelést, hogy a COVID-19-hez társuló szekunder véráramfertőzésekben gyakrabban figyelték meg a bélmikrobióta kórokozóit (145).

II. CÉLKITŰZÉSEK

A 2019 decemberében Kínában kezdődő akut légúti megbetegedést okozó új típusú koronavírus járvány nemzetközi aggodalomra okot adó globális közegészségügyi problémává vált. A fertőzés kórlefolyása az enyhe tünetektől a halálos kimenetelű súlyos légzési elégtelenségig terjed. A kórlefolyás súlyossága és a szövődmények okozta mortalitás a járvány különböző szakaszaiban eltérő volt. A vírus aggodalomra okot adó variánsai Magyarországon is megjelentek, melyek eltérő virulenciájuk miatt különböző súlyosságú járványhullámokat idéztek elő.

A járvány során tapasztaltak alapján az idősebb korosztály, a krónikus betegségben szenvedők, valamint elhízott/túlsúlyos páciensek gyakrabban szorultak kórházi ellátásra COVID-19 miatt, esetükben gyakoribb volt a súlyos lefolyású pneumónia kialakulása és magasabb volt a mortalitás aránya is. Az ITO-n fekvő kritikus állapotú betegek túlélési esélyeit az ARDS, a többszervi elégtelenség kialakulása, valamint a társfertőzések által kiváltott bakteriális és virális szepszis csökkentette.

Fentiekre tekintettel kutatásunk során a következő kérdésekre kerestük a választ:

1. Azonosítható-e különbség a különböző vírus variánsok által okozott és fenntartott járványhullámok között a betegség morbiditásában, mortalitásában, tünetek megjelenésében?
2. A társbetegségek és elhízás/túlsúly jelenléte, valamint a védőoltás befolyásolja-e a betegség szövődményei okozta mortalitást, morbiditás súlyosságát, intenzív osztályos kezelés szükségességét?
3. Mely tényezők, rizikófaktorok befolyásolják az ITO-n kezelt kritikus állapotú betegek mortalitását?
4. Az invazív mechanikai lélegeztetés, valamint a lélegeztetéssel összefüggő pneumónia (VAP) kialakulása befolyásolja-e a véráramfertőzések kialakulását kritikus állapotú COVID-19 betegek körében?

III. MÓDSZEREK

1. A vizsgálat típusa, helye és ideje

Egycentrikus, retrospektív, megfigyeléses vizsgálatot végeztünk a fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet azon betegek körében, akik SARS-CoV-2 fertőzés miatt kórházba kerültek. A kórház fekvőbeteg kapacitása 804 ágy, Intenzív Terápiás Osztálya 18 ágyas, azonban a pandémia második hullámától a COVID-19 betegek megnövekedett száma miatt a lélegeztetési kapacitást 38 ágyra kellett bővíteni. A kutatás vizsgálati időtartama 2020. március 15. és 2021. december 31. közötti időszak.

Az adatok gyűjtése és feldolgozása az Intézeti Kutatásetikai és Általános Etikai Bizottság (IKEAB) engedélyével történt (hiv.szám: BZSK/2/2022).

2. Adatgyűjtés

A COVID-19 miatt hospitalizált betegek adatait a laboratóriumi leletek alapján a kórház Intézményi Infekciókontroll Osztályának munkatársai járvány kezdete óta surveillance adatbázisba (Microsoft Excel 2016) gyűjtötték. A surveillance adatbázis a mikrobiológiailag megerősített esetek demográfiai adatait és a mintavételre vonatkozó információkat tartalmazta, mely a retrospektív vizsgálat alapjául szolgált.

A kutatás során valamennyi beteg esetében a kórház medikai informatikai rendszeréből gyűjtöttük ki az alábbi adatokat: társbetegségek, radiológiai vizsgálatok eredményei, kórházi felvételre és távozásra vonatkozó információk (ápolási napok), intenzív osztályos ellátás szükségessége, lélegeztetési mód, oltottsági státusz, védőoltás típusa, a fertőzéssel összefüggésbe hozható tünetek, valamint a betegség súlyossága és kimenetele. A társbetegségek egy részét betegcsoportokba kategorizálva gyűjtöttük (pl. szív-érrendszeri betegségek), ugyanakkor a leggyakrabban előforduló társbetegségeket egyedileg regisztráltuk (magas vérnyomás, cukorbetegség). Kizárólag a mellkasi képkalkotóval (röntgen és/vagy mellkas CT) igazolt tüdőgyulladást tekintettük SARS-CoV-2 okozta pneumóniának.

A tápláltsági állapotot a beteget felvevő orvos állapította meg a kórház Sürgősségi Betegellátó Osztályán. A SARS-CoV-2 járvány miatt megnövekedett sürgősségi betegellátási igény miatt nem volt lehetőség a BMI számolására alkalmas adatokat felvenni, ezért felvételkor az orvos által végzett fizikális vizsgálat és anamnézis felvételt követően a tápláltsági állapot alapján öt kategóriába sorolták a betegeket: **1.** alultáplált, **2.**

normál testsúlyú, **3.** túlsúlyos, **4.** elhízott, **5.** súlyosan elhízott. A tápláltsági állapot az orvosi dokumentációban rögzítésre került. A retrospektív adatgyűjtés során ez alapján kerültek besorolásra a betegek non-obes (**1.** és **2.** kategória), és obes csoportba (**2.**, **3.**, **4.** kategória).

A tünetek vonatkozásában regisztráltuk a felvételi panaszokat és a kórházi bentfekvés alatt jelentkező új tüneteket is, melyet az elektronikus orvosi dekurzus alapján rögzítettünk.

Az ITO-n fekvő kritikus állapotú betegek esetében kigyűjtöttük a COVID-19 mellett megjelenő koinfekciókra (véráramfertőzések, pneumónia, húgyúti fertőzések, műtéti sebfertőzések, stb.) vonatkozó adatokat is: pozitív mikrobiológiai eredmény mintavételi dátuma, valamint az identifikált baktérium vagy gomba. A mikrobiológiai mintavételek adataihoz a Mikrobiológiai Laboratóriumhoz kapcsolt Mikromeda programon keresztül férünk hozzá. Az adatgyűjtés nem terjedt ki laboratóriumi paraméterekre (vírusfertőzésre utaló laboratóriumi paraméterek, valamint koinfekciók esetén a gyulladásos paraméterek) és az alkalmazott terápiára.

2.1. Járványgörbék

A járvány dinamikájának szemléltetéséhez az újonnan felvett esetszám alapján járványgörbét készítettünk, melyhez a SARS-CoV-2 teszt pozitivitásának dátumát, a kórházi felvétel előtt igazolt fertőzések esetén pedig a kórházi felvétel dátumát rögzítettük. A kórházi ellátás kapacitásának terhelését szintén járványgörbén ábrázoltuk, külön feltüntetve a lélegeztetést igénylő betegek számának napi alakulását.

3. Beválasztási és kizárási kritériumok

A vizsgálatba azok a 18 év feletti felnőtt páciensek kerültek be, akiknél akut SARS-CoV-2 fertőzést diagnosztizáltak. Kizárásra kerültek azok a betegek, akik korábbi COVID-19 fertőzést követően kialakuló poszt-COVID tünetekkel kórházi felvételt igényeltek. Akut betegségnek tekintettük azokat az eseteket, amikor a mintavételtől számított 14 napon belül került be kórházba a páciens koronavírus fertőzés miatt. Amennyiben a vizsgálati periódus ideje alatt egy betegnél több akut fertőzések epizódja is volt, úgy az első, vagy a kórházi kezelést igénylő infekciós epizódot vettük be a vizsgálatba. A vizsgálatba bekerültek azok a páciensek is, akik megbetegedésük idejében az adott SARS-CoV-2 elleni vakcina alkalmazási előírásnak megfelelő dózissal teljes immunizációban részesültek.

A kizárási kritériumok alkalmazása után a vizsgálati időszakban 2873 fő igényelt legalább 24 órás fekvőbeteg ellátást betegsége miatt. Kórházi felvételt többségben a középsúlyos/súlyos/kritikus állapotú betegek, valamint az alapbetegségük miatt kórházi ellátásra szoruló SARS-CoV-2 fertőzött páciensek igényeltek. Intenzív osztályos légzéstartámogatásra 358 kritikus állapotú beteg esetében került sor.

4. Definíciók

4.1. SARS-CoV-2 laboratóriumi kritériumai

Megerősített esetnek tekintettük azokat a pácienseket, akik esetében a nasopharyngeális vagy alsó légúti mintából végzett RT-PCR molekuláris biológiai módszer vagy a vírus nukleokapszid fehérje antigénjének kimutatására képes in vitro immunkromatográfias vizsgálat (antigén gyorseszteszt) pozitív eredményt adott. Az RT-PCR vizsgálatokat akkreditált laborok végezték, az antigén alapú gyorseszteszteket engedélyezett tesztekkel orvosok végezték és dokumentálták.

4.2. A kórlefolyás súlyosságának kritériumrendszere

A betegség súlyosságának meghatározására az Emberi Erőforrások Minisztériuma által kiadott terápiás kézikönyv kritériumrendszerét alkalmaztuk (35). A betegség súlyossági fokát a tünetmentestől a kritikus állapotig 0-4 terjedő skálán határoztuk meg (2. táblázat).

2. táblázat. A COVID-19 súlyosságának kritériumrendszere

Súlyosság foka	Kritérium
0. TÜNEMENTES vírusürítő	A vírus kimutatható az alkalmazott tesztekkel, de fertőzéssel összefüggésbe hozható tünet nem jelentkezik.
1. ENYHE betegség (≥ 1 kritérium megléte esetén)	1. Nincs nyugalmi vagy fizikai terhelésre jelentkező nehézlégzés (<22/perc) 2. Nincs oxigén igény 3. Mellkasi képalkotó eljárással beszűrődés nem igazolható
2. KÖZÉPSÚLYOS betegség (≥ 1 kritérium megléte esetén)	1. Nehézlégzés / légzésszám emelkedés (22-29/perc) 2. Oxigén igény van 3. \pm mellkasi képalkotó eljárással beszűrődés igazolható
3. SÚLYOS betegség (≥ 1 kritérium megléte esetén)	1. Nehézlégzés / légzésszám emelkedés (≥ 30 /perc) 2. Fizikális vizsgálattal tüdők felett zörej hallható <u>ÉS</u> nyugalmi oxigén szaturáció (SpO_2) $\leq 93\%$ körlevegőn <u>VAGY</u> oxigénszükséglet: Venturi maszk $>50\%$ 3. Artériás parciális O_2 -tenzió (PaO_2) / belégzési O_2 -frakció (FiO_2) ≤ 300 Hgmm 4. CT-vel vizsgálva a tüdőben multilobuláris érintettség <u>VAGY</u> a beszűrődések 50%-os progressziója 24-48 óra alatt
4. KRITIKUS ÁLLAPOTÚ betegség (≥ 1 kritérium megléte esetén)	1. $SpO_2 \leq 90\%$, oxigénszükséglet: $FiO_2 >100\%$ mellett 2. $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ Hgmm. Gépi lélegeztetést igénylő akut légzési elégtelenség 3. ARDS radiomorfológiai képe 4. Sökk 5. Intenzív osztályos ellátást igénylő bármely szervi elégtelenség

Emberi Erőforrások Minisztériuma által kiadott terápiás kézikönyv besorolása alapján (35).

4.3. A betegség kimenetele

A szövődmények okozta halálozás tekintetében a kezelőorvos és a patológus által leírt klinikai és patológiai haláloki diagnózis szolgált alapként. A betegségből való járványügyi felszabadítás és gyógyulás megítéléséhez a Nemzeti Népegészségügyi Központ (NNK) aktuális eljárásrendjét vettük figyelembe, az eljárásrendben megfogalmazott kritériumrendszer alapján minősítettük a pácienseket gyógyultnak.

4.4. Korcsoportok meghatározása

A részletesebb elemzések elvégzéséhez a populációt 4 korcsoportra bontottuk az alábbiak szerint:

1. korcsoport: 18-39 évesek
2. korcsoport: 40-64 évesek
3. korcsoport: 65-74 évesek
4. korcsoport: 75 év felettek

4.5. A járványhullámok kezdeti és végdátumai

Az egyes járványhullámok kezdeti és végdátumát az NNK Járványügyi és Infekciókontroll Főosztályának iránymutatása alapján határoztuk meg:

1. hullám: 2020. március 15.* – 2020. július 20.
2. hullám: 2020. július 21. – 2021. január 21.
3. hullám: 2021. január 22. – 2021. július 7.
4. hullám: 2021. július 8. – 2021. december 31.

*Kórházunkban az első hullám kezdeti dátuma az első igazolt eset mintavételi dátuma.

4.6. SARS-CoV-2 elleni immunizáció

Magyarországon 2021-ben kezdődtek a SARS-CoV-2 elleni lakossági védőoltás kampányok, melynek keretében több millió ember kapott védőoltást.

Immunizálnak tekintettük azokat a pácienseket, akik a fertőződés idejében a SARS-CoV-2 elleni oltóanyag alkalmazási előirata szerinti számú és dozírozású, megfelelő immunitást előidéző védőoltást kapott, valamint az előírásban feltüntetett, klinikai hatásosság eléréséhez szükséges időtartam a védőoltási sorozat beadását követően eltelt. Mivel a védőoltás a lakosság számára 2021-től volt elérhető, a védőoltás hatékonyságát a 2021-ben diagnosztizált betegek körében külön is megvizsgáltuk.

2021-ben összesen 399 fő került be kórházunkba SARS-CoV-2 fertőzéssel úgy, hogy teljes immunizációban részesült.

4.7. Az Intenzív Terápiás Osztályon előforduló fertőzések esetdefiníciói

A véráramfertőzések, pneumóniák (lélegeztetéssel összefüggő, kórházban szerzett, területen szerzett), húgyúti fertőzések, valamint egyéb, ITO-n előforduló fertőzés-esetek

meghatározásához az Európai Unió Hivatalos Lapjában publikált epidemiológiai esetdefiníciókat alkalmaztuk (147).

Bőrkontaminánsok (koaguláz-negatív staphylococcus, *Micrococcus spp.*, *Cutibacterium acnes*, *Bacillus spp.*, *Corynebacterium sp.*) esetén akkor tekintettük laboratóriumiilag igazolt véráramfertőzésnek az esetet, ha a beteg 2 vagy több különböző alkalommal, de maximum 48 órán belül vett hemokultúrájából ugyanaz a bőrkontamináns tenyésztett ki és a betegnél fennállt legalább egy tünet az alábbiak közül: láz ($>38^{\circ}$), hidegrázás, hipotenzió (147).

4.8. Hemokultúrák és egyéb mikrobiológiai minták vétele és laboratóriumi feldolgozása

Minden kritikus állapotú beteg esetében hemokultúra vételre került sor az ITO felvételt követő 48 órán belül. A továbbiakban szepszis klinikai gyanúja esetén újbóli mintavételekre került sor. A vérmintákat BD Bactec hemokultúra palackokba vették, minden mintavétel esetén 1 aerob és 1 anaerob palackot küldtek a laborba. A Laboratóriumba érkezett palackokat BD-Bactec 9240 (Becton, Dickinson and Company) automatába helyezték, az inkubációs idő letelte vagy pozitivitás esetén elvégezték a baktériumok, gombák identifikálását.

A kritikus állapotú, invazívan lélegeztetett betegek esetében az intubálást követően akkor került sor légúti minta vételére, ha a beteg pulmonális státusza és/vagy lélegeztethetősége romlott, valamint a képalkotó vizsgálaton progresszió került leírásra. Minden egyéb klinikai minta vétele fertőzés gyanú vagy szepszis eredetének kutatása okán történt.

A rezisztencia meghatározást a hazánkban érvényben levő (148) és az European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ajánlásai szerint végezték (148, 149), a multirezisztens baktériumok meghatározására szintén az EUCAST guideline-t követték (150).

5. Statisztikai módszerek

A leíró statisztikai elemzés során a folytonos és kategorikus változókat százalékokban, valamint átlagban, mediánban, a szórás (SD) és interkvartilis tartomány (IQR) megadásával tüntettük fel.

A kategorikus változók közti különbségek egyedi vizsgálatához Fisher-féle egzakt tesztet és Pearson-féle khi négyzet tesztet (χ^2) alkalmaztunk. Az analitikus elemzések során a lineáris típusú változók pozitív bekövetkezési valószínűségét többváltozós logisztikus regresszió segítségével, a skála típusú változók modellezését lineáris regresszió számításokkal oldottuk meg.

A regressziós modell illeszkedését a Hosmer Lameshow tesztel vizsgáltuk meg. A logisztikus regressziós elemzés során a kockázat mértékének meghatározására esélyhányadost számoltunk 95%-os megbízhatósági tartomány feltüntetésével. A regressziós modell felépítésénél a backward módszert alkalmaztuk. Az eliminációs módszer alkalmazását követően összehasonlítottuk a kiinduló és végső modell eredményeit. Amennyiben az elimináció utolsó lépésében fennmaradó szignifikáns változók nem változtak jelentősen, akkor a kiinduló modell eredményeit közöltük, feltüntetve a nem szignifikáns változókat is.

Az analitikus statisztikai vizsgálatok elvégzéséhez az SPSS Statistics szoftver (IBM Corp., Armonk, New York, NY) 22-es verzióját használtuk. A 0,05-nél kisebb kétoldali α értéket tekintettük statisztikailag szignifikáns eredménynek.

IV. EREDMÉNYEK

1. A járványhullámok leíró epidemiológiai jellemzése

Magyarországon 2020. március 4. és 2021. december 31. között zajlott a pandémia első négy hulláma, ez idő alatt kórházunkban összesen 2873 igazolt SARS-CoV-2 fertőzött beteget láttak el, az ellátottak 12,5%-a (358 fő) igényelt intenzív osztályos lélegeztatót a betegség súlyossága miatt. A pandémiás hullámok összefoglaló, leíró epidemiológiai jellemzését a 3. táblázat foglalja össze. A harmadik hullámban látták el a legtöbb fertőzöttet és lélegeztetett beteget. Az első hullámban volt a legmagasabb a medián életkor ($75,5 \pm 12,67$). A COVID osztályos átlag ápolási napok száma az összes hullámban 10 nap felett volt, az ITO-n 6 és 11 nap között változott (3. táblázat).

3. táblázat. A járványhullámok leíró epidemiológiai jellemzése a Bajcsy-Zsilinszky Kórházban

	I. Hullám ^a	II. Hullám ^b	III. Hullám ^c	IV. Hullám ^d
SARS-CoV-2 esetek száma (n/%)	256 (8,9%)	785 (27,3%)	1116 (38,8%)	716 (24,9%)
Medián kor \pm szórás (IQR)	$75,5 \pm 12,67$ (66-84)	$71 \pm 15,14$ (61,5-80)	$67 \pm 15,64$ (54-76)	$69 \pm 15,94$ (57-79)
Férfi (n/%)	115 (44,9%)	391 (49,8%)	564 (50,5%)	355 (49,6%)
COVID-19 átlag ápolási napok \pm szórás (IQR)	$15,27 \pm 11,89$ (5-24)	$12,1 \pm 11,61$ (3-17)	$11,15 \pm 6,97$ (7-14)	$10,08 \pm 6,91$ (6-13)
ITO ellátásban részesültek (n/%)	12 (4,7%)	102 (13%)	161 (14,4%)	83 (11,6%)
COVID ITO átlag ápolási napok \pm szórás (IQR)	$6,58 \pm 5,50$ (2,25-10,25)	$11,57 \pm 11,50$ (3-15,25)	$9,96 \pm 7,42$ (4-13)	$10,27 \pm 8,87$ (4-14)

A járványhullámok kezdeti és vég dátumai: ^a2020. március 15.-2020. július 20. (128 nap);

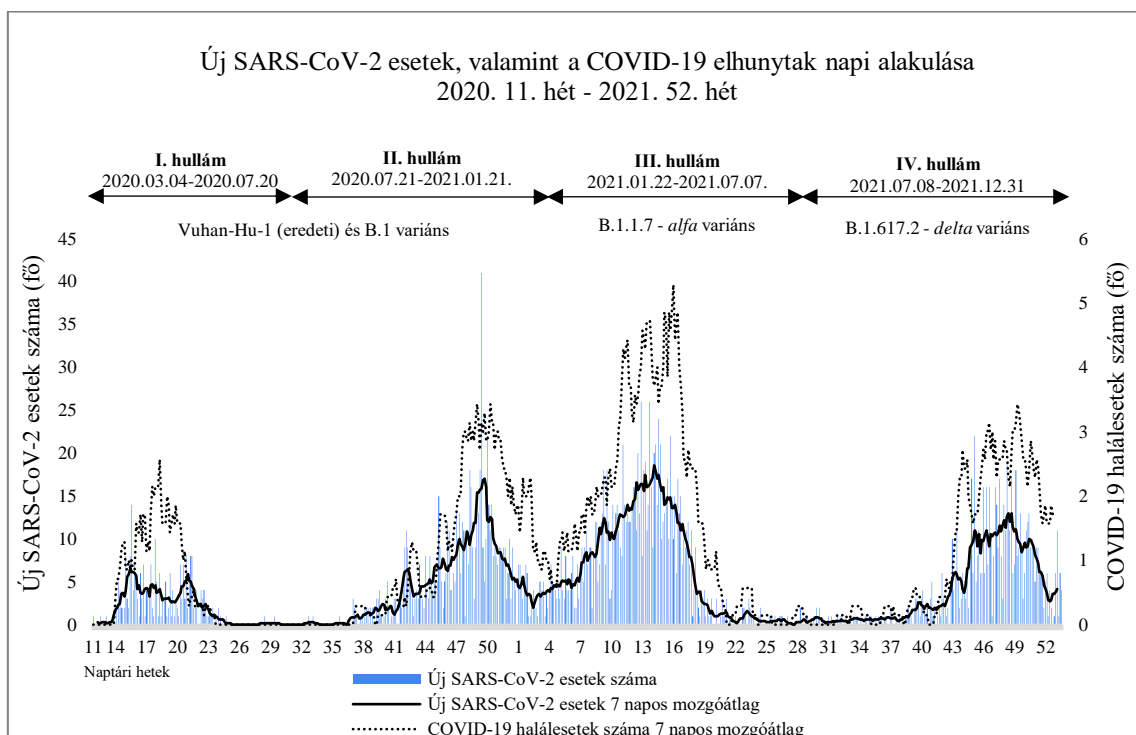
^b2020. július 21.-2021. január 21. (185 nap); ^c2021. január 22.-2021.július 7. (167 nap);

^d2021. július 08.-2021. december 31. (177 nap). Saját publikáció alapján (151).

1.1. A járvány dinamikája

A járvány dinamikáját az új esetek száma és 7 napos mozgóátlaga, valamint az elhunytak 7 napos mozgóátlaga szemlélteti (2. ábra). A koronavírus szövődményeiben

elhunytak számának változása 7 napos mozgóátlag értékeivel ábrázolva került feltüntetésre az ábrán (2. ábra).

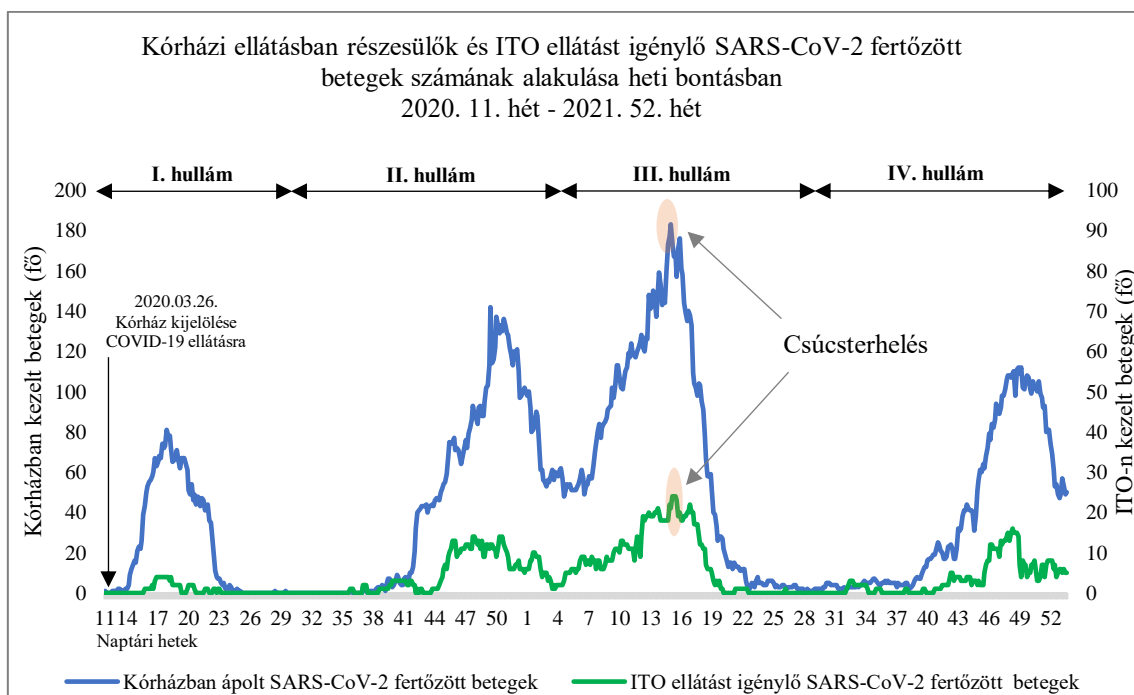


2. ábra. A járvány dinamikája a Bajcsy-Zsilinszky Kórházban a járványhullámok alatt a Magyarországon dominánsan jelen lévő vírus variánsok feltüntetésével (4, 110).

Saját publikáció alapján (151).

1.2. A kórház kapacitásterhelése

A kórház kapacitásterhelését a 3. ábra szemlélteti. A csúcsterhelés 2021. április 5-én volt, ezen a napon 183 beteget ápoltak a kórházban, ebből 24 beteget lélegeztettek Intenzív Terápiás Osztályon. Ez a szám az aznapi aktív betegellátás 48%-a volt.



3. ábra. A Bajcsy-Zsilinszky Kórház fekvőbeteg kapacitásának terheltsége az I.-IV. járványhullám alatt. *Saját publikáció alapján (151).*

1.3. Az első pandémiás hullám

Az első járványhullám kezdeti dátumának az első kórházunkban igazolt fertőzés időpontját, végdátumának pedig az NNK által megadott dátumot határoztuk meg. A járványhullám 128 napig tartott, ezáltal a legrövidebb is volt egyben. Összesen 256 páciens került felvételre koronavírus fertőzés miatt és mindössze 12 páciens került ITO-ra (4,7%). Az első pandémiás hullám 2020. április 26-án tetőzött (81 ápolat), az egy időben ITO-n fekvő betegek száma maximálisan 4 volt. A medián életkor ebben a hullámban volt a legmagasabb ($75,5 \pm 12,67$ év), és ebben az időszakban volt a legmagasabb a COVID-19 osztályos ápolási napok száma ($15,27 \pm 11,89$ nap). A betegek 44,9%-a volt férfi (3. táblázat).

2020. áprilistól folyamatosan emelkedtek a napi új fertőzött esetszámok, ezzel együtt a kórházban ápoltak száma is folyamatosan növekedett egészen 2020. április végéig, mely a 3. ábrán jól követhető. Az esetszámok május végén, a 22. héttől kezdtek lényegesen csökkenni, majd véget ért az első hullám (2. ábra).

1.4. A második pandémiás hullám

A 2020. évi nyári látens időszakot követően 2020. szeptember elején, a 37. héten kis esetszámmal, de növekedésnek indultak a fertőzési mutatók. A 42. héten, október közepén szignifikáns emelkedés volt észlelhető a járvány felfutó szakaszában, ekkor négyszeresére nőtt az ápoltak száma az előző héthez képest (3. ábra). A továbbiakban egészen 2020. december elejéig emelkedtek az újonnan diagnosztizált és kórházi felvételre kerülő betegek száma, valamint az intenzív osztályos ellátást igénylő betegek esetszáma is emelkedett (2. ábra, 3. ábra). Összesen 786 beteget láttak el, intenzív osztályos ellátást a betegek 13%-a (102 fő) igényelt (3. táblázat). A járványhullám csúcsa 2020. december 3-án volt (142 beteg), intenzív osztályos légzéstartogatást 2021. november 21-én igényeltek legtöbben (14 beteg; 3. ábra).

A medián életkor alacsonyabb volt az előző hullámhoz képest ($71 \pm 15,14$ év), a nemek közti megoszlás kiegyenlített volt (49,8% férfi). A COVID-19 osztályos átlag ápolási napok száma $12,1 \pm 11,61$ nap volt (3. táblázat).

1.5. A harmadik pandémiás hullám

A második járványhullám teljes lecsengése nélkül indult el a harmadik hullám 2021. január második felében. A 7 napos mozgóátlagot figyelve egészen 2021. március 30-ig emelkedő trend volt megfigyelhető, ezt követően kezdtek az esetszámok csökkenni (2. ábra). A COVID-19 osztályok csúcsterhelése 2021. április 5-én volt, ekkor 183 SARS-CoV-2 fertőzöttet ápoltak a COVID-19 osztályokon egy időben, egyben ez volt a teljes vizsgált időszak csúcsterhelése is (3. ábra). A hullám 24 hete alatt összesen 1116 COVID-19 beteget láttak el a kórházban, ez az összes COVID-19 beteg 38,8%-át tette ki. A súlyos és kritikus, emelt szintű légzéstartogatást igénylő páciensek száma is ebben a hullámban volt a legmagasabb (161 fő), az egy időben lélegeztetett betegek maximális száma 24 beteg volt (3. ábra).

A medián életkor ebben a hullámban volt a legalacsonyabb ($67 \pm 15,54$ év), a nemek közti megoszlás kiegyenlített volt (50,5% férfi). Az előző hullámhoz képest alacsonyabb volt a COVID-19 osztályos ($11,15 \pm 6,97$ nap) és a COVID intenzív osztályos ápolási napok száma is ($9,96 \pm 7,42$ nap; 3. táblázat).

1.6. A negyedik pandémiás hullám

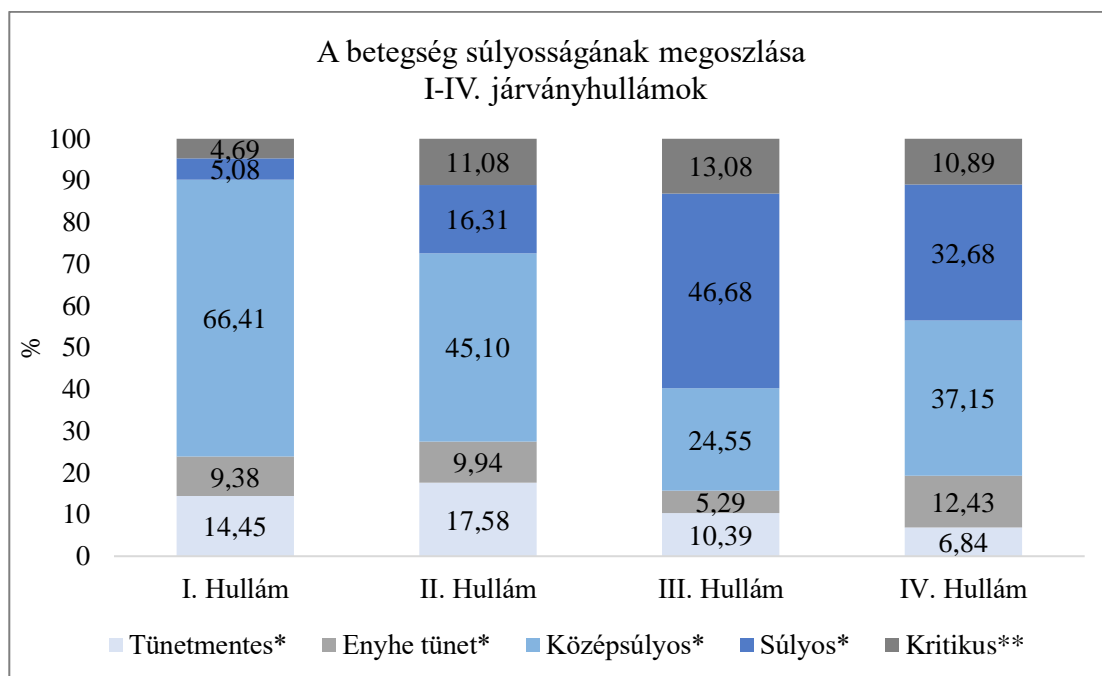
2021-es őszi hullámban szeptember második felében, a 39. héten kezdtek emelkedni a fertőzési mutatók. Az emelkedő trend végül egy lapos görbévé alakult. A 7 napos mozgóátlag a 45. héttől 4-5 héten keresztül stagnált, majd csökkenni kezdett, ugyanakkor az 3. ábrán látható, hogy a kórházi kapacitásterhelés a 45. hétre megduplázódott az előző héthez képest. A kapacitásterhelésben észlelhető növekvő trend egészen 2021. november 30-ig tartott, ekkor 112 beteg feküdt a COVID-19 osztályokon. Az egyidőben lélegeztetett betegek maximális száma 16 beteg volt 2021. november 24-én (3. ábra).

A negyedik hullám alatt összesen 716 beteget láttak el, a medián életkor $69 \pm 15,94$ év volt. A betegek 11,6%-a (83 fő) került intenzív osztályos ellátást igénylő kritikus állapotba. A COVID-19 osztályos átlagos ápolási napok száma $10,08 \pm 6,91$ nap volt. A betegek 49,6%-a volt férfi (3. táblázat).

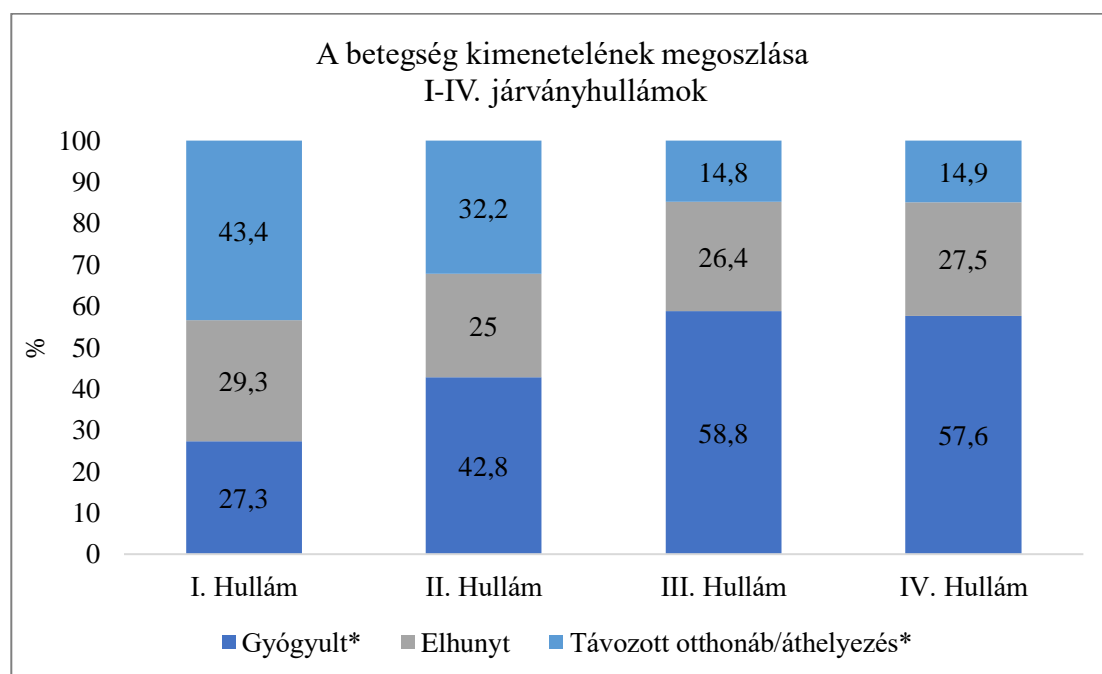
2. A COVID-19 súlyossága és a betegség kimenetele

Valamennyi súlyossági kategória megoszlása szignifikáns eltérést mutatott a járványhullámok alatt. Többségében a közepsúlyos kategória dominált, mindössze a harmadik hullám ideje alatt tolódott el az arány a súlyos állapot felé. A betegség szövődményei okozta mortalitásban nem azonosítottunk szignifikánsan eltérést a járványhullámok időszakai alatt ($p=0,504$; 4 b ábra).

A belgyógyászati COVID-19 osztályon ápolott betegek közel fele (1372 fő, 47,8%) igényelt oxigénpótlást bentfekvése alatt, ez a szám az esetszámot tekintve a harmadik hullámban (545 fő, 48,8%), arányait tekintve pedig a negyedik hullámban volt a legmagasabb (359 fő, 50,1%; $p<0,001$).



(a)



(b)

4. ábra. (a) A betegség súlyosságának és (b) kimenetelének megoszlása az I-IV. járványhullámok ideje alatt a Bajcsy-Zsilinszky Kórházban százalékos értékekkel ábrázolva. * $p < 0,001$, ** $p < 0,05$ -szignifikáns eltérés a hullámok között (khi-négyzet teszt). Saját publikáció alapján (151).

3. COVID-19 tünetek megjelenése a járványhullámok alatt

A járványhullámok alatt észlelt változatos tüneteket részletesen a 4. táblázat foglalja össze. A teljes kutatási időszak alatt a nehézlégzés, láz/hőemelkedés, gyengeség, köhögés tartozott a vezető tünetek közé. Kritikus állapotot előidéző légzési elégtelenséget az esetek 11,2%-ában írtak le. A gasztrointesztinális tünetek közül a hasmenés volt a leggyakoribb, szintén szignifikánsan eltérő arányú megjelenéssel a pandémiás hullámok időszakai között ($p < 0,001$; 4. táblázat).

4. táblázat. Az I-IV. járványhullámok alatt regisztrált SARS-CoV-2 fertőzéssel összefüggésben leírt tünetek esetszámában és százalékban feltüntetve a Bajcsy-Zsilinszky Kórházban

	I. Hullám	II. Hullám	III. Hullám	IV. Hullám	<i>P</i> <i>érték*</i>
Gyengeség, fáradékonyság	100 (39,1%)	330 (42%)	480 (43%)	336 (46,9%)	0,1
Láz	121 (47,3%)	336 (42,8%)	508 (45,5%)	280 (39,1%)	0,028
Hőemelkedés	29 (11,3%)	116 (14,8%)	98 (8,8%)	68 (9,5%)	<0,001
Köhögés	111 (43,4%)	312 (39,7%)	484 (43,4%)	321 (44,8%)	0,223
Nehézlégzés	105 (41%)	332 (42,3%)	610 (54,7%)	335 (46,8%)	<0,001
Vérköpés	0	8 (1%)	12 (1,1%)	5 (0,7%)	0,356
Légzési elégtelenség	13 (5,1%)	93 (11,8%)	139 (12,5%)	77 (10,8%)	0,008
Hátfájdalom	4 (1,6%)	58 (7,4%)	497 (44,5%)	355 (49,6%)	<0,001
Hidegrázás	12 (4,7%)	31 (3,9%)	37 (3,3%)	26 (3,6%)	0,726
Fejfájás	5 (2%)	43 (5,5%)	79 (7,1%)	39 (5,4%)	0,014
Ízületi/izomfájdalom	0	33 (4,2%)	67 (6%)	27 (3,8%)	<0,001
Mellkasi fájdalom	12 (4,7%)	47 (6%)	88 (7,9%)	63 (8,8%)	0,057
Torokfájás	9 (3,5%)	21 (2,7%)	26 (2,3%)	15 (2,1%)	0,613
Orrfolyás	2 (0,8%)	6 (0,8%)	3 (0,3%)	6 (0,8%)	0,352
Szag-ízérvés vesztes	3 (1,2%)	38 (4,8%)	36 (3,2%)	24 (3,4%)	0,036
Hányás	7 (2,7%)	42 (5,4%)	70 (6,3%)	48 (6,7%)	0,102
Hányinger	11 (4,3%)	46 (5,9%)	52 (4,7%)	41 (5,7%)	0,538
Hasmenés	14 (5,5%)	101 (12,9%)	185 (16,6%)	87 (12,2%)	<0,001
Étvágytalanság	12 (4,7%)	105 (13,4%)	156 (14%)	126 (17,6%)	<0,001
Hasi fájdalom	8 (3,1%)	24 (3,1%)	20 (1,8%)	25 (3,5%)	0,122
Kontaktusképtelen állapot	24 (9,4%)	48 (6,1%)	37 (3,3%)	17 (2,4%)	<0,001
Szédülés	1 (0,4%)	58 (7,4%)	54 (4,8%)	33 (4,6%)	<0,001
Zavartság	21 (8,2%)	39 (5%)	46 (4,1%)	32 (4,5%)	0,05
GM roham, konvulzív rosszullét	1 (0,4%)	5 (0,6%)	6 (0,5%)	9 (1,3%)	0,283

*khi-négyzet teszt; $p < 0,05$ szignifikáns. *Saját publikáció alapján (151).*

4. A társbetegségek és elhízás hatása a COVID-19 súlyosságára és kimenetelére

4.1. A társbetegségek prevalenciája korcsoporti bontásban, valamint a betegség kimenetelének és súlyosságának korcsoportonkénti megoszlása

Az alapbetegségek és elhízás hatását a teljes vizsgálati kohorszban és korcsoportonként is vizsgáltuk. Az összesen 2873 beteg 49,6%-a volt férfi (1425 fő). A betegek medián életkora $69 \pm 15,57$ év volt (IQR: 58-79), 13,89%-uk részesült SARS-CoV-2 elleni védőoltásban megbetegedésüket megelőzően. A vizsgált populációban átlagosan 2,4 alapbetegsége volt egy páciensnek [$2,36 \pm 1,48$ (1-3)], a magasvérnyomás prevalenciája volt a legmagasabb (1912 fő; 66,55%), ezt követte az egyéb szív-érrendszeri betegségek csoportja (1287 fő; 44,8%), valamint a cukorbetegség (867 fő; 30,18%), de az elhízás aránya is magas volt (770 fő; 26,8%). Mindössze 365 főnek (12,7%) nem volt ismert krónikus betegsége a SARS-CoV-2 fertőzés időpontjában.

A korcsoporti megoszlást vizsgálva legtöbben a 75 éven felüliek voltak (1023 fő, 35,6%), legkisebb számban az 1. korcsoport volt jelen a vizsgálatban (167 fő, 5,8%). A vizsgálat korcsoportonként részletezett leíró epidemiológiai jellemzőit az 5. táblázat mutatja be.

A 18-39 éves korcsoportban a magasvérnyomás és cukorbetegség azonos arányban a leggyakoribb társbetegség volt (14,37%), ugyanakkor az elhízás aránya meghaladta ezt (20,36%). A többi korcsoportban a hipertónia volt a leggyakoribb társbetegség, a 65 éven felüliek esetében 70% feletti prevalenciával. A kardiovaszkuláris betegségek előfordulása a kor előrehaladtával nőtt, a 75 éven felüliek 65%-ának volt említve az anamnézisében egyéb szív-érrendszeri betegség. Az elhízás aránya a 2. korcsoportban volt a legmagasabb (31,48%) és 75 éves kor felett a legalacsonyabb (20,23%; 5. táblázat).

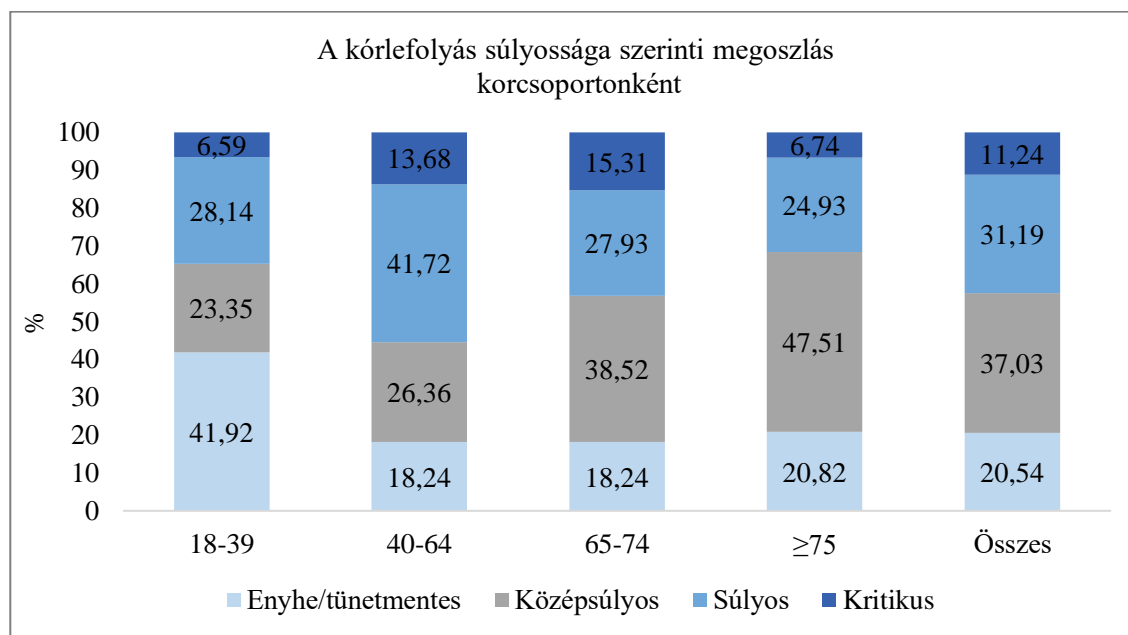
5. táblázat. A betegek demográfiai adatai és a társbetegségek prevalenciája korcsoportonként a Bajcsy Zsilinszky Kórházban

<i>Demográfiai adatok</i>	18-39 év	40-64 év	65-74 év	≥75 év
Esetszám	167 (5,8%)	899 (31,3%)	784 (27,3%)	1023 (35,6%)
Férfi	76 (45,51%)	575 (63,96%)	414 (52,81%)	360 (35,19%)
Medián kor ± SD (IQR)	33 ± 5,7 (27-37)	55 ± 7,17 (48-61)	69 ± 2,79 (67-72)	82 ± 5,54 (78-86)
Védőoltást kapott	14 (8,38%)	95 (10,57%)	105 (13,39%)	185 (18,08%)
<i>Társbetegségek</i>				
Magasvérnyomás	24 (14,37%)	455 (50,61%)	579 (73,85%)	854 (83,48%)
Cukorbetegség	24 (14,37%)	208 (23,14%)	285 (36,35%)	350 (34,21%)
Szív-érrendszeri betegség	5 (2,99%)	236 (26,25%)	374 (47,70%)	672 (65,69%)
Krónikus légzőszervi betegség	13 (7,78%)	100 (11,12%)	117 (14,92%)	144 (14,08%)
Daganatos betegség	6 (3,59%)	106 (11,79%)	117 (14,92%)	163 (15,93%)
Gyomor-bélrendszeri betegség	13 (7,78%)	121 (13,46%)	139 (17,73%)	182 (17,79%)
Endokrin-és anyagcsere betegség	10 (5,99%)	77 (8,57%)	72 (9,18%)	118 (11,53%)
Krónikus vesebetegség	3 (1,80%)	50 (5,56%)	81 (10,33%)	171 (16,72%)
Nincs társbetegség	92 (55,09%)	213 (23,69%)	39 (4,97%)	21 (2,05%)
Elhízás és túlsúly	34 (20,36%)	283 (31,48%)	246 (31,38%)	207 (20,23%)

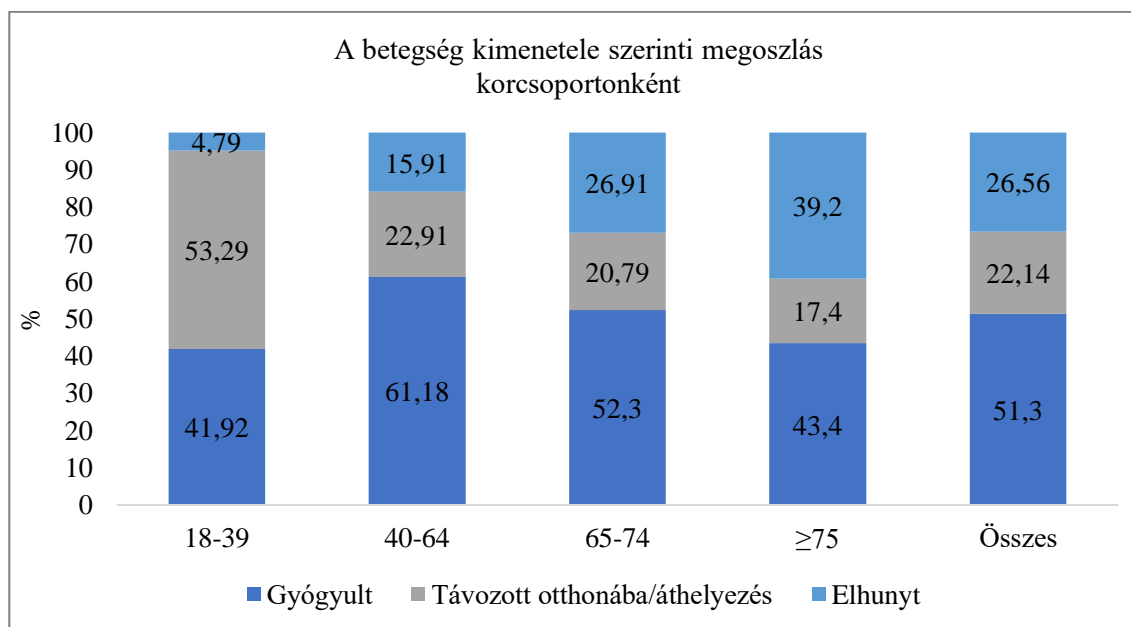
Az életkort mediánban a szórás és interkvartilis tartomány feltüntetésével adtuk meg. A kategorikus változókat abszolút számban és százalékban tüntettük fel. A gyakoriságot a korcsoport populációhoz viszonyítottuk. *Saját publikáció alapján (152).*

A teljes vizsgálati populációban a középsúlyos lefolyású fertőzés volt leggyakoribb (1064 fő, 37,03%), ugyanakkor az esetek 31,19%-nál (896 fő) súlyos megbetegedés alakult ki, valamint a betegek 11,24%-a (323 fő) került kritikus állapotba. 1940 beteg (67,53%) esetében igazolódott pneumónia, többségében CT-vel igazolt, COVID-19-re jellemző képet mutató multilobuláris tüdőérintettség került leírásra. A vizsgált időszak alatt 358 beteget (12,46%) kezeltek új típusú koronavírus fertőzéssel ITO-n, legtöbbször a 40-64 éves

korosztályból, azonban a fiatal felnőtt korcsoport 10,78%-ának állapota is emelt szintű ellátást kívánt. A 65-74 éves korcsoportból a betegek 16,71%-a, a 75 éven felüli páciensek 6,74%-a került ITO-ra. A betegség súlyossága szerinti megoszlását korcsoporti bontásban az 5 a ábra szemlélteti.



(a)



(b)

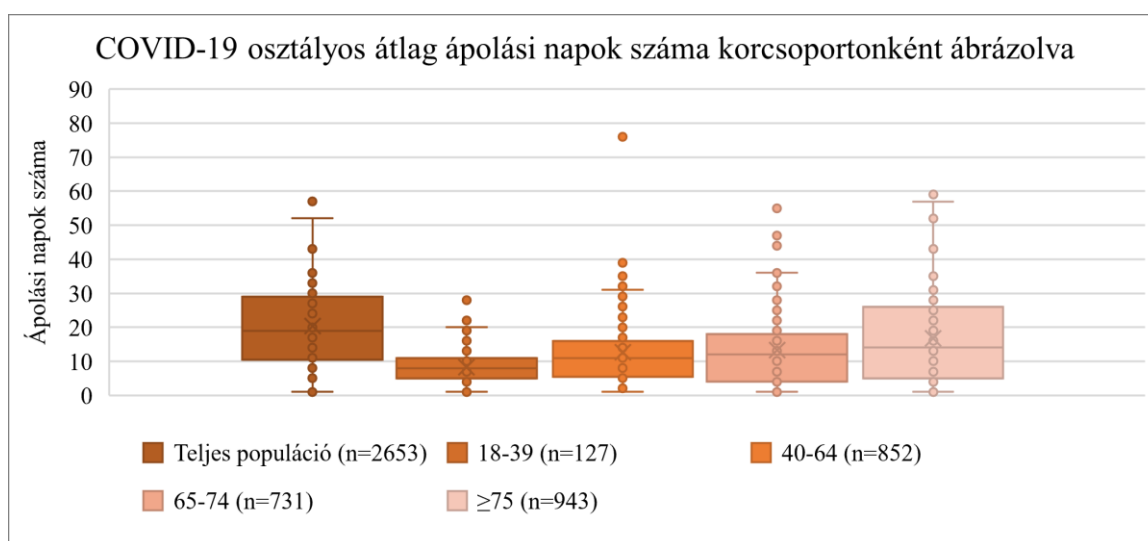
5. ábra. (a) A kórlefolyás súlyossága, valamint (b) a betegség kimenetele szerinti megoszlás korcsoportonként a Bajcsy-Zsilinszky Kórházban. Az értékek százalékot jelölnek. *Saját publikáció alapján* (152).

A betegség kimenetelét tekintve a teljes vizsgálati populáció 51,3%-a (1474 ápolat) gyógyultan távozott a COVID-19 osztályról, 636 beteget (22,14%) pedig a felszabadítást megelőzően jó általános állapotban otthonukba emittálták, vagy áthelyezésre került más intézménybe, ezért további állapotukról, a betegség kimeneteléről nincs információnk.

A 2873 SARS-CoV-2 fertőzött közül 763 fő (26,56%) hunyt el, ebből 227 beteget Intenzív Terápiás Osztályon kezeltek, ezáltal az intenzív osztályos ösztályos mortalitás 63,41% volt. Az 1. korcsoportban 27,78% volt az intenzív osztályos mortalitás, ugyanez az arány a 2., 3. és 4. korcsoportban jelentősen magasabb volt és a kor előrehaladtával emelkedett (62,86%, 65,65% és 69,57%). Az elhunytak 52,5%-a 75 éven felüli volt, egyben ezen korcsoporton belül volt a legmagasabb a mortalitás (39,2%) is (5 b ábra). Az elhunytak medián életkora $75 \pm 12,25$ (67-83) év volt. A betegség kimenetele szerinti megoszlást a vizsgált korcsoportokban az 5 b ábra szemlélteti.

4.2 COVID-19 ápolási napok száma korcsoporti bontásban

A vizsgált időszak alatt 2653 beteg feküdt COVID-ellátásra kijelölt osztályon. A COVID-19 osztályon töltött átlag ápolási napok száma korcsoporttól és az ellátás típusától függően 8 és 13 nap között változott. A teljes populációban az átlag COVID ápolási napok száma $12,47 \pm 8,77$ (7-15) nap volt, ami egyenes arányosan nőtt az életkor emelkedésével, a 75 éven felüliek esetében átlagosan $13,69 \pm 10,03$ nap volt (6. ábra).



6. ábra. COVID-19 belgyógyászati osztályos átlag napok száma a Bajcsy-Zsilinszky Kórházban a teljes vizsgálati populációban és korcsoportonként vizsgálva, a kiugró értékek ábrázolásával.

4.3. A társbetegségek és elhízás hatása a COVID-19 szövődményei okozta halálózásra, valamint a kórlefolyás súlyosságára

A teljes populációban az életkor előrehaladtával szignifikánsan emelkedett a halálos kimenetel kockázata, a 65 éven felüliek esetében a betegség szövődményei okozta halálozás szignifikánsan magasabb volt a 65 éven aluli páciensekhez képest [OR: 3,1 (MT: 2,55-3,78); $p < 0,001$]. A férfi nemet szintén a COVID-19 halálozás független kockázati tényezőjeként azonosítottuk, a korral korrigált esélyhányados értéke 1,55 volt ($p < 0,001$).

A mortalitás kockázati tényezőinek azonosítására többváltozós regressziós modellt alkalmaztunk, ahol az alapbetegségek és elhízás rizikóhatását nemre, korra és immunizáltságra korrigálva vizsgáltuk. A védőoltás szignifikáns védőfaktoroként volt jelen ($p = 0,025$; 6. táblázat). A halálozást szignifikánsan befolyásolta az alapbetegség megléte [aOR: 2,37 (MT: 1,55-3,66); $p < 0,001$], valamint az alapbetegségek száma is [aOR: 1,18 (MT: 1,10-1,26); $p < 0,001$]. Szignifikánsan emelte a halálozás bekövetkezési valószínűségét a kardiovaszkuláris betegség ($p = 0,04$), daganatos alapbetegség ($p < 0,001$), krónikus vesebetegség ($p = 0,001$), valamint az elhízás ($p < 0,001$) jelenléte a fertőzés időpontjában (6. táblázat).

A kórlefolyás súlyosságát a tünetmentestől a kritikus állapotig 0-4-ig terjedő skálán mértük, az átlagos súlyossági fok $2,2 \pm 1,13$ volt, ami a középsúlyos kategóriának felel meg. Összefüggést találtunk a férfi nem és a kórlefolyás súlyossága között, a férfiak esetében a koronavírus fertőzés súlyossági foka 0,37 századdal magasabb volt, mint a nőknél ($p < 0,001$). Az elhízás jelenléte 0,56 századdal ($p < 0,001$), az endokrin és anyagcsere betegség jelenléte pedig 0,14 századdal ($p = 0,041$) növelte az állapot súlyossági fokát. Azon páciensek esetében, akiknél jelen volt szív-érrendszeri betegség a fertőzés időpontjában, a betegség súlyossági foka alacsonyabb volt ($p < 0,001$) azokhoz képest, akiknek nem volt kardiovaszkuláris megbetegedése (6. táblázat).

6. táblázat. A társbetegségek és az elhízás hatása a szövődmények okozta halálra és a kórlefolyás súlyosságára a Bajcsy-Zsilinszky Kórházban

	aOR [95% MT]	B [95% MT]
<i>Változók</i>	Modell 1	Modell 2
Kor	1,05** [1,04-1,06]	0,00* [0,00-0,01]
Férfi	1,65** [1,37-1,99]	0,37** [0,28-0,45]
Védőoltást kapott	0,75* [0,58-0,96]	-0,11 [-0,23-0,00]
Elhízás és túlsúly	1,52** [1,24-1,86]	0,56** [0,46-0,65]
Magasvérnyomás	0,92 [0,74-1,14]	0,00 [-0,10-0,10]
Cukorbetegség	1,00 [0,82-1,22]	0,03 [-0,06-0,12]
Szív-érrendszeri betegség	1,22* [1,01-1,47]	-0,35** [-0,43- -0,26]
Krónikus légzőszervi betegség	1,10 [0,86-1,41]	0,08 [-0,04-0,20]
Daganatos betegség	1,83** [1,44-2,32]	-0,09 [-0,21-0,03]
Gyomor-bélrendszeri betegség	1,21 [0,96-1,52]	-0,11 [-0,22-0,00]
Endokrin-és anyagcsere betegség	1,14 [0,85-1,52]	0,14* [0,01-0,28]
Krónikus vesebetegség	1,53* [1,18-1,98]	0,01 [-0,13-0,14]
Egyéb társbetegség	1,28* [1,06-1,54]	-0,05 [-0,14-0-03]

aOR—adjusted odds ratio-korrigált esélyhányados; B—unstandardized coefficients—lineáris regressziós együttható; MT-megbízhatósági tartomány. *Modell 1*: összefüggés a társbetegségek, elhízás és a szövődmények okozta mortalitás között. *Modell 2*: összefüggés a társbetegségek, elhízás és a kórlefolyás súlyossága között. A *modell 1* korrelációt logisztikus regressziós modellben teszteltük, a *modell 2-t* lineáris regressziós modellben. Mindkét korrelációs modellt kora, nemre és oltottsági státuszra korrigáltuk. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$. Saját publikáció alapján (152).

A halálozás kockázati tényezőit megvizsgáltuk a 65 éven aluliak és 65 évnél idősebb korcsoportok viszonylatában is. A 65 éven aluliaknál szignifikáns kockázati tényező volt a daganatos megbetegedés ($p < 0,001$), az elhízás ($p < 0,001$), egyéb

alapbetegségek megléte ($p<0,001$), azonban a férfi nem, a kardiovaszkuláris betegség és a krónikus vesebetegség rizikóhatása nem volt statisztikailag szignifikáns. A 65 éven felüliek esetében a kardiovaszkuláris betegség ($p=0,003$), a daganatos betegség ($p=0,002$), valamint a krónikus vesebetegség ($p=0,004$) növelte a halálos kimenetel esélyét, az elhízás azonban nem volt szignifikáns rizikótényező az idősebb populációban (7. táblázat).

A 65 éven aluliak csoportjában a túlsúlyosság jelentősen emelte a kórlefolyás súlyosságát ($p<0,001$), valamint a férfiak súlyosabb állapotba kerültek a nőkhöz képest ($p<0,001$), ugyanakkor lineáris, negatív összefüggést találtunk a kardiovaszkuláris betegség ($p<0,001$), valamint a daganatos betegség jelenléte és a súlyossági szint között ($p=0,026$). A 65 éven felüliek esetében a férfi nem ($p<0,001$), az elhízás ($p<0,001$) és endokrin-anyagcsere betegség ($p=0,037$) emelte a súlyossági szintet, azonban a kardiovaszkuláris vagy gasztronintesztinális betegségben szenvedők esetében a kórlefolyás kritikussági foka alacsonyabb volt ($p<0,001$ és $p=0,033$; 7. táblázat).

7. táblázat. Összefüggés az életkor, nem, oltottsági státusz, társbetegségek, elhízás és a szövődmények okozta halálozás, valamint a kórlefolyás súlyossága között 65 éven aluli felnőttek és 65 év felettek körében a Bajcsy-Zsilinszky Kórházban

Változók	aOR [95% MT]		B [95% MT]	
	Modell 1		Modell 2	
	18-64 év	≥ 65 év	18-64 év	≥ 65 év
Kor	1,06** [1,03-1,08]	1,05** [1,03-1,06]	0,02** [0,01-0,03]	-0,01 [-0,02-0,00]
Férfi	1,47 [0,98-2,20]	1,72** [1,39-2,14]	0,26** [0,12-0,41]	0,35** [0,24-0,45]
Védőoltást kapott	0,76 [0,41-1,41]	0,76 [0,57-1,00]	-0,34* [-0,57- -0,12]	-0,01 [-0,14-0,13]
Elhízás és túlsúly	2,95** [1,98-4,39]	1,14 [0,89-1,46]	0,73** [0,57-0,88]	0,40** [0,28-0,52]
Magasvérnyomás	1,02 [0,67-1,54]	0,84 [0,65-1,09]	0,06 [-0,09-0,22]	-0,10 [-0,22-0,03]
Cukorbetegség	1,16 [0,74-1,80]	0,97 [0,77-1,2]	0,07 [-0,24-0,11]	0,09 [-0,02-0,19]
Szív-érrendszeri betegség	0,66 [0,42-1,03]	1,39* [1,12-1,72]	-0,63** [-0,8- -0,45]	-0,21** [-0,31- -0,11]
Krónikus légzőszervi betegség	0,68 [0,37-1,26]	1,21 [0,92-1,61]	0,05 [-0,17-0,27]	0,12 [-0,02-0,25]
Daganatos betegség	2,95** [1,80-4,82]	1,54* [1,17-2,02]	-0,25* [-0,47- -0,03]	-0,07 [-0,20-0,07]
Gyomor-bélrendszeri betegség	1,25 [0,74-2,10]	1,18 [0,91-1,53]	-0,08 [-0,29-0,12]	-0,14* [-0,27- -0,01]
Endokrin-és anyagcsere betegség	1,08 [0,57-2,03]	1,12 [0,80-1,56]	0,05 [-0,2-0,3]	0,17* [0,01-0,33]
Krónikus vesebetegség	2,01 [1,00-4,07]	1,52* [1,14-2,01]	0,17 [-0,15-0,49]	-0,01 [-0,15-0,13]
Egyéb társbetegség	2,32** [1,55-3,47]	1,09 [0,88-1,34]	-0,12 [-0,28-0,05]	-0,01 [-0,11-0,09]

aOR—adjusted odds ratio-korrigált esélyhányados; B—unstandardized coefficients-lineáris regressziós együttható; MT-megbízhatósági tartomány. *Modell 1*: összefüggés a társbetegségek, elhízás és a szövődmények okozta mortalitás között 65 év alattiak és felettek csoportjában. *Modell 2*: összefüggés a társbetegségek, elhízás és a kórlefolyás súlyossága között 65 év alatti felnőttek és 65 év felettek csoportjában. A *modell 1* korrelációt logisztikus regressziós modellben teszteltük, a *modell 2-t* lineáris regressziós modellben. Mindkét korrelációs modellt kora, nemre és oltottsági státuszra korrigáltunk. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$. Saját publikáció alapján (152).

Az elhízás hatását részletesen vizsgálva, a COVID-19 halálozás tekintetében a különböző korcsoportokban eltérő eredményeket kaptunk. Az obezitás rizikóhatását három logisztikus regressziós modellben teszteltük. A legmarkánsabb hatást a 18-39 évesek korcsoportjában azonosítottuk, ahol a korra, nemre, immunizáltságra és társbetegségekre korrigált esélyhányadost számolva eredményül azt kaptuk, hogy az elhízás több mint 14-szeresére ($p=0,028$) emeli a halálos kimenetel esélyét a normál testsúlyú páciensekhez képest. Ez az érték a 40-64 évesek körében 2,84 ($p<0,001$), ugyanakkor a 3. és 4. korcsoportban egyik regressziós modell sem mutatott szignifikáns korrelációt az elhízás és COVID-19 halálozás között (8. táblázat).

8. táblázat. Az elhízás és túlsúly hatása a COVID-19 szövődményei okozta halálozásra korcsoportok szerinti bontásban a Bajcsy-Zsilinszky Kórházban

	Elhízás/túlsúly prevalenciája (n/%)	aOR [95% MT]		
		Modell 1	Modell 2	Modell 3
Összes	770 (26,80%)	1,47** [1,21-1,79]	1,47** [1,21-1,79]	1,52** [1,24-1,86]
18-39	34 (20,36%)	6,9* [1,54-30,85]	7,87* [1,57-39,46]	14,83* [1,34-164,51]
40-64	283 (31,48%)	2,67** [1,83-3,90]	2,69** [1,85-3,93]	2,84** [1,88-4,30]
65-74	246 (31,38%)	1,02 [0,72-1,45]	1,03 [0,72-1,46]	1,16 [0,80-1,68]
≥75	207 (20,23%)	1,20 [0,87-1,65]	1,20 [0,87-1,65]	1,16 [0,83-1,61]

aOR—adjusted odds ratio-korrigált esélyhányados; MT-megbízhatósági tartomány. A korrelációt logisztikus regressziós modellekben teszteltük. *Modell 1*: korrall, nemmel korrigált logisztikus regressziós modell. *Modell 2*: korrall, nemmel, oltottsággal korrigált regressziós modell. *Modell 3*: korrall, nemmel, oltottsággal és társbetegségekkel korrigált regressziós modell. * $p<0,05$; ** $p<0,001$. *Saját publikáció alapján (152)*.

4.4. SARS-CoV-2 elleni védőoltás hatása

Magyarországon 2021-től volt elérhető a lakosság részére a COVID-19 elleni védőoltás. 2021-ben 1903 beteg került kórházba koronavírus fertőzéssel, ebből 399 páciens (20,97%) kapott védőoltást a fertőzést megelőzően. A teljes vizsgálati mintában a védőoltás szignifikáns védő hatása igazolódott a szövődmények okozta halálozást vizsgálva ($p=0,027$). A 65 éven aluliak körében a mortalitás tekintetében nem volt statisztikailag kimutatható védő hatás, de a kritikusság fokát szignifikánsan csökkentette

($p < 0,001$). A 65 évnél idősebbek esetében az aktív immunizáció védő hatása mindkét vizsgált végpont esetében szignifikánsnak bizonyult ($p = 0,002$ és $p = 0,008$; 9. táblázat).

9. táblázat. A SARS-CoV-2 elleni védőoltás hatása a betegség kórlefolására és a mortalitásra a Bajcsy-Zsilinszky Kórházban 2021-ben kezelt betegek körében ($n = 1903$)

	aOR [95% MT]	B [95% MT]
	Modell 1	Modell 2
Teljes populáció	0,73 * [0,56–0,97]	–0,07 [–0,2–0,06]
18–64 év	0,70 [0,37–1,33]	–0,52 ** [–0,73 – –0,30]
≥65 év	0,61 * [0,45–0,83]	–0,31 * [–0,54 – –0,08]

aOR—adjusted odds ratio-korrigált esélyhányados; B—unstandardized coefficients-lineáris regressziós együttható; MT-megbízhatósági tartomány. *Modell 1:* összefüggés a SARS-CoV-2 elleni oltás és a szövődmények okozta mortalitás között. *Modell 2:* összefüggés a SARS-CoV-2 elleni oltás és a kórlefolás súlyossága között. A *modell 1* korrelációt logisztikus regressziós modellben teszteltük, a *modell 2-t* lineáris regressziós modellben. Mindkét korrelációs modellt kora, nemre társbetegségekre és elhízásra korrigáltunk. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$. Saját publikáció alapján (152).

Az áttöréssel fertőzések többsége a IV. hullámban fordult elő, ekkor a COVID-19-cel kórházba kerülő betegek 49,9%-a volt immunizált a fertőzés időpontjában, szemben a harmadik hullám 3,8%-os arányával. A harmadik hullámban az immunizáció védő hatása statisztikailag jelentős volt mind a mortalitás, mind pedig az intenzív osztályos kezelés szükségességének csökkentésében [aOR: 0,39 (MT: 0,18-0,84); $p = 0,016$ és aOR: 0,11 (MT:0,02-0,84); $p = 0,033$]. A negyedik hullámban a védőoltás kisebb mértékben, de szignifikánsan csökkentette az ITO felvételt [aOR: 0,69 (MT: 0,48-0,98); $p = 0,039$], a mortalitást azonban már nem befolyásolta szignifikánsan [aOR: 0,94 (MT: 0,56-1,56); $p = 0,80$].

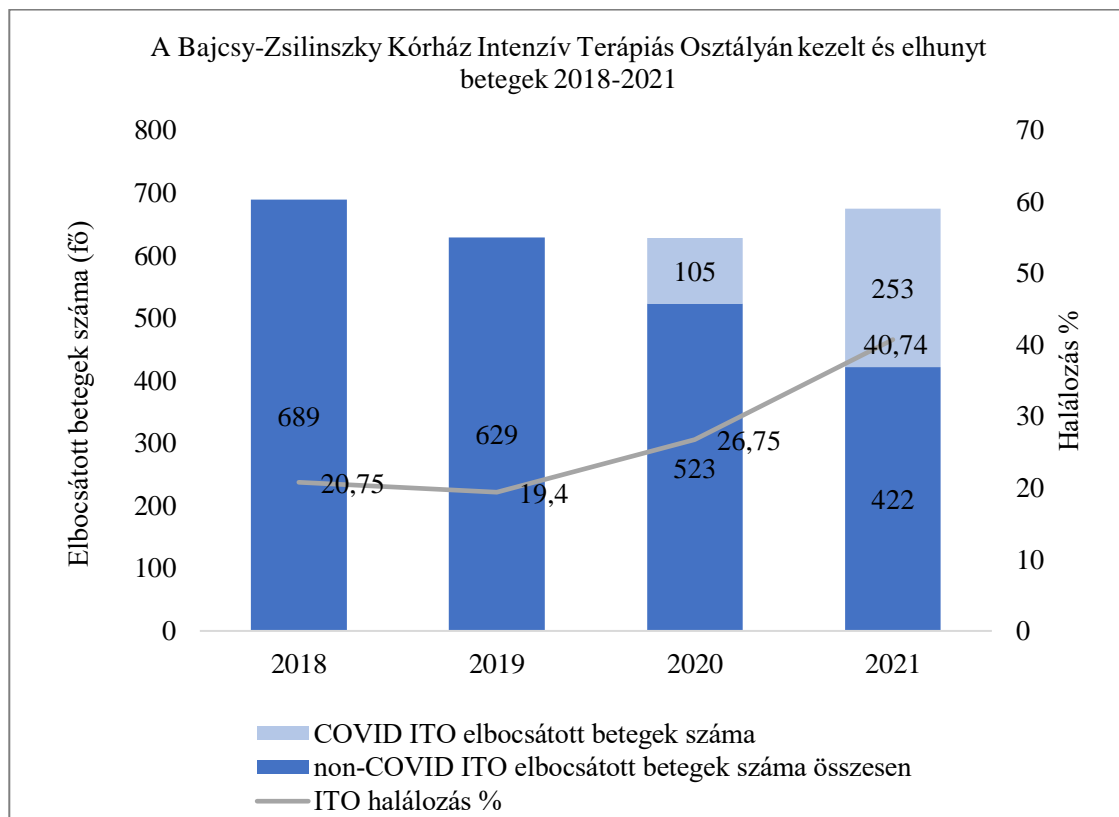
5. Kritikus állapotú betegek megoszlása és mortalitása

5.1 Az intenzív osztályos kezelés szükségessége

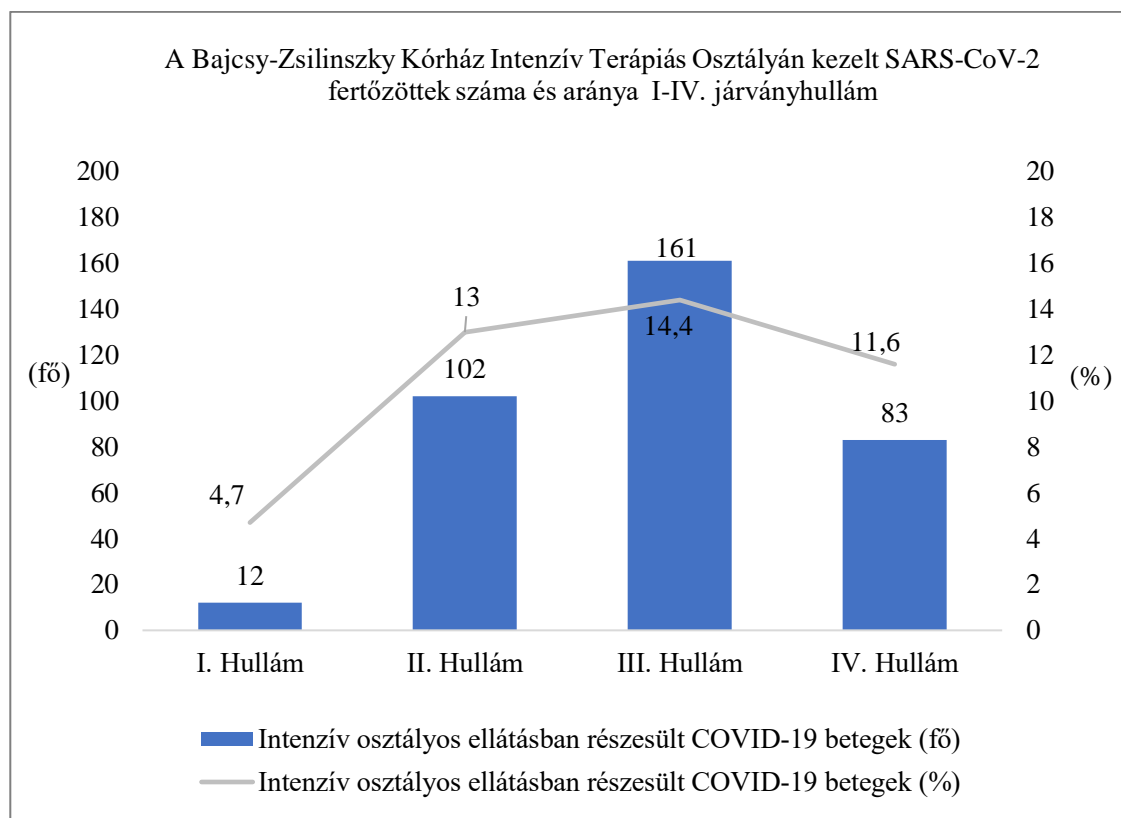
A pandémia első két évében az ITO-n ellátott betegszámokban nem volt lényeges különbség a megelőző évekhez képest, ugyanakkor a mortalitás emelkedő tendenciát

mutatott (7 a ábra). 2020-ban az ITO ellátást igénylő betegek 16,7%-a volt igazolt SARS-CoV-2 fertőzött, ez az arány 2021-ben már 37,5% volt (7 a ábra).

Az emelt szintű ellátást igénylő betegek arányát az összes esetszámhoz képest az 7 b ábra szemlélteti. A harmadik hullámban volt a legmagasabb a lélegeztetettek aránya és száma (14,4%, 161 fő). A második hullámban a betegek 13%-át (102 fő), a negyedik hullámban 11,6%-át (83 fő), az első hullámban pedig 4,7%-át (12 fő) lélegeztették ITO-n ($p < 0,001$; 7 b ábra).



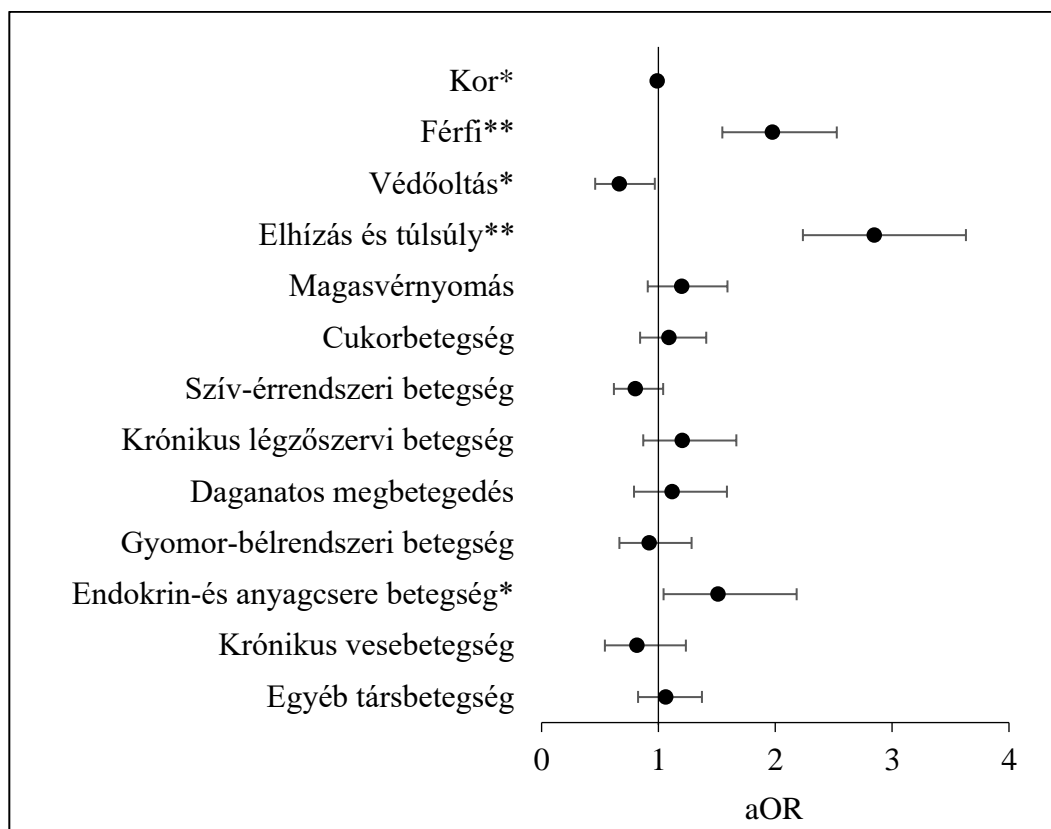
(a)



7. ábra. (a) A Bajcsy-Zsilinszky Kórház Intenzív Terápiás Osztályán kezelt betegek száma és halálozási aránya 2018-2021. között. (b) Az ITO-n ellátott COVID-19 betegek száma és aránya. *Saját publikáció alapján (151).*

5.2. A társbetegségek és elhízás hatása az intenzív osztályos kezelés szükségességére

A vizsgálati periódus alatt a betegek 12,46%-a került Intenzív Terápiás Osztályra állapotuk súlyossága miatt. A teljes populációban az életkor előrehaladtával nem nőtt szignifikánsan az ITO-ra kerülés esélye, azonban a férfi nem közel kétszeresére növelte ennek esélyét [aOR: 1,98 (MT: 1,55-2,53); $p < 0,001$]. Legalább egy társbetegség jelenléte emelte [aOR: 1,8 (MT: 1,20-2,71); $p = 0,004$] a légzéstámogatás szükségességének esélyét azokhoz képest, akiknél nem volt ismert egyetlen társbetegség sem a fertőződés időpontjában. Az elhízás [aOR: 2,85 (MT: 2,34-3,63); $p < 0,001$], valamint az endokrin-és anyagcsere betegségek jelenléte [aOR: 1,51 (MT: 1,04-2,18); $p = 0,029$] növelte annak esélyét, hogy a koronavírus fertőzött páciens emelt szintű légzéstámogatásra szorult. A védőoltás szignifikánsan csökkentette az intenzív osztályos kezelés szükségességét [aOR: 0,67 (MT: 0,46-0,97); $p = 0,034$; 8. ábra].



8. ábra A társbetegségek és elhízás hatása az intenzív osztályos kezelés szükségességére a Bajcsy-Zsilinszky Kórházban.

aOR: adjusted odds ratio – korrigált esélyhányados. A hibasávok a 95%-os megbízhatósági tartományt jelzik; * $p < 0,05$ és ** $p < 0,001$.

Saját publikáció alapján (152).

Összehasonlítva a 65 év alattiak és felettiak csoportját, a 65 éven aluliak esetében a férfi nem ($p=0,007$) és az elhízás ($p < 0,001$) jelentettek szignifikáns kockázati tényezőt, ugyanakkor a szív-érrendszeri betegség jelenléte pozitívan befolyásolta az intenzív osztályos állapot kialakulásának esélyét ($p=0,011$). 65 év felett a férfi nem ($p=0,001$) mellett az elhízás volt az egyetlen statisztikailag szignifikáns kockázati tényező ($p < 0,001$), azonban a kor előrehaladtával kisebb volt az esélye az intenzív osztályos kezelés szükségességének ($p < 0,001$), és a SARS-CoV-2 elleni oltás is szignifikáns védő faktorként volt jelen ($p=0,017$; 10. táblázat). A 2021-ben kezelt betegek körében külön is megvizsgáltuk a védőoltás hatását az intenzív osztályos kezelés szükségességére, a védő hatás szignifikáns volt [aOR: 0,47 (MT: 0,27–0,80); $p=0,005$].

10. táblázat. Összefüggés a kor, nem, oltottsági státusz, társbetegségek, elhízás és az intenzív osztályos kezelés szükségessége között 65 éven aluli felnőttek és 65 év felettek körében a Bajcsy-Zsilinszky Kórházban

<i>Változók</i>	aOR [95% MT]	
	18-64	≥ 65
Kor	1,02 [1,00-1,04]	0,92** [0,90-0,94]
Férfi	1,72* [1,16-2,54]	1,77* [1,28-2,46]
Védőoltást kapott	0,98 [0,55-1,73]	0,53* [0,32-0,89]
Elhízás és túlsúly	3,49** [2,40-5,09]	2,08** [1,49-2,90]
Magasvérnyomás	1,22 [0,82-1,82]	0,95 [0,64-1,39]
Cukorbetegség	1,07 [0,70-1,65]	1,04 [0,75-1,45]
Szív-érrendszeri betegség	0,54* [0,34-0,87]	1,05 [0,76-1,45]
Krónikus légzőszervi betegség	0,92 [0,51-1,63]	1,32 [0,88-1,98]
Daganatos betegség	1,37 [0,79-2,37]	0,85 [0,53-1,36]
Gyomor-bélrendszeri betegség	0,94 [0,55-1,61]	0,85 [0,56-1,31]
Endokrin-és anyagcsere betegség	1,50 [0,83-2,7]	1,48 [0,91-2,42]
Krónikus vesebetegség	0,83 [0,35-1,97]	0,91 [0,56-1,47]
Egyéb társbetegség	1,39 [0,92-2,10]	0,92 [0,67-1,28]

aOR-adjusted odds ratio-korrigált esélyhányados; MT-megbízhatósági tartomány. Az összefüggéseket logisztikus regressziós modellben teszteltük, korra, nemre és oltottsági státuszra korrigálva. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$. *Saját publikáció alapján (152).*

5.3. A kritikus állapotú betegek mortalitása és a mortalitást befolyásoló rizikótényezők

A COVID ITO-n összességében 63,4% volt a mortalitás, aminek okait tovább elemeztük, a lehetséges rizikótényezők előfordulását a 11. táblázatban foglaltuk össze. A betegek 90,2%-nak volt valamilyen társbetegsége a fertőzés időpontjában és 46,6%-uk volt elhízott vagy túlsúlyos. A betegek 10,1%-a részesült SARS-CoV-2 elleni védőoltásban, többségük a negyedik hullám ideje alatt. A véráramfertőzés (VÁF) relatív gyakorisága

38% volt. Az invazívan lélegeztetett betegek 28,5%-ánál (73 fő) igazolódott VAP. További 5 beteg esetében kórházban szerzett pneumónia (HAP) 6 esetben húgyúti fertőzés (HÚF) és 14 betegnél egyéb, többségében műtéti sebfertőzés és bőr-lágyrész infekció súlyosbította a betegek állapotát (11. táblázat).

11. táblázat. Az ITO-n fekvő betegek demográfiai adatai, mortalitása és a mortalitást lehetségesen befolyásoló tényezők előfordulása a Bajcsy-Zsilinszky Kórházban

	I. Hullám	II. Hullám	III. Hullám	IV. Hullám	Összes
Esetszám	12	102	161	83	358
Férfi	8 (66,7%)	71 (69,6%)	95 (59%)	46 (55,4%)	220 (61,5%)
Medián kor \pm SD (IQR)	68 \pm 9,57 (58,75-73,75)	68 \pm 10,99 (62-75)	67 \pm 12,57 (58-72)	62 \pm 14,16 (51-71)	66 \pm 12,65 (58-73)
Mortalitás	5 (41,7%)	52 (51%)	117 (72,7%)	53 (63,9%)	227 (63,4%)
Védőoltást kapott	0	0	1 (0,6%)	35 (42,2%)	36 (10,1%)
≥ 1 társbetegség	12 (100%)	95 (93,1%)	148 (91,9%)	68 (81,9%)	323 (90,2%)
Elhízás/túlsúly	6 (50%)	41 (40,2%)	79 (49,1%)	41 (49,4%)	167 (46,6%)
VÁF	1 (8,3%)	34 (33,3%)	73 (45,3%)	28 (33,7%)	136 (38,0%)
VAP*	0	20 (29%)	33 (26,4%)	20 (37,7%)	73 (28,5%)
HAP	0	1 (1,0%)	2 (1,2%)	2 (2,4%)	5 (1,4%)
HÚF	0	4 (3,9%)	1 (0,6%)	2 (2,4%)	7 (2%)
Egyéb fertőzés [#]	0	5 (4,9%)	8 (5,0%)	1 (1,2%)	14 (3,9%)

VÁF-véráramfertőzés; VAP-ventilator-associated pneumonia-lélegeztetéssel összefüggő pneumónia; HAP-hospital-acquired pneumonia-kórházban szerzett pneumónia; HÚF-húgyúti fertőzés. *A százalékos arány az invazívan lélegeztettekhez viszonyítva; [#]Egyéb fertőzés: műtéti sebfertőzés, bőr-lágyrész infekció, tályog, parotitis, peritonitis, empyema, intraabdominális infekció, Fournier gangraena, stb. *Saját publikáció alapján (151).*

Többváltozós logisztikus regressziós modellt alkalmazva megvizsgáltuk a lehetséges rizikótényezők hatását az intenzív osztályos mortalitásra. Eredményeinket a 12. táblázatban foglaltuk össze. A VÁF és VAP rizikóhatását külön elemeztük, a többi fertőzés típusát azonban az alacsony esetszám miatt összeadva 'egyéb fertőzések' kategóriába sorolva vizsgáltuk. Az első és második hullámban nem volt azonosítható statisztikailag szignifikáns kockázati tényező. A negyedik hullámban a kor kis mértékben emelte a

mortalitást ($p=0,005$), a harmadik hullámban pedig az életkor mellett szignifikáns rizikótényező volt a VÁF is, mely jelentősen, több mint kilencszeresére növelte a mortalitást ($p<0,001$). A teljes kutatási időszakban a VÁF csoportban magasabb volt a mortalitás aránya a non-VÁF csoporthoz képest (78,7% vs. 54,1%; $p<0,001$) és összességében a véráraminfekció kialakulás több, mint háromszorosára emelte a mortalitás kockázatát ($p<0,001$; 12. táblázat). A lélegeztetéssel összefüggő pneumónia kialakulása a III. hullámban magas kockázati értéket mutatott, az eredmény azonban nem volt statisztikailag szignifikáns ($p=0,064$). Az egyéb fertőzések egyik hullámban sem bizonyultak szignifikáns rizikótényezők a COVID-19 szövődményei okozta mortalitásban (12. táblázat).

12. táblázat. Összefüggés az életkor, nem, oltottsági státusz, elhízás/túlsúly, társbetegség jelenléte, az egyes koinfekciók és az intenzív osztályos mortalitás között a Bajcsy-Zsilinszky Kórházban

	aOR [95% MT]				
	I. Hullám	II. Hullám	III. Hullám	IV. Hullám	Összes
Kor	1,04 [0,90-1,19]	0,99 [0,96-1,04]	1,04* [1,01-1,08]	1,06* [1,02-1,11]	1,03* [1,01-1,05]
Férfi	0,73 [0,05-9,92]	2,03 [0,83-4,99]	0,88 [0,38-2,03]	2,48 [0,78-7,9]	1,18 [0,73-1,93]
Védőoltást kapott	N.A.	N.A.	N.A.	0,47 [0,17-1,31]	0,76 [0,36-1,58]
Társbetegség jelenléte	N.A.	3,73 [0,61-22,71]	1,88 [0,44-8,15]	1,48 [0,38-5,72]	1,59 [0,74-3,44]
Elhízás/ túlsúly	2,35 [0,16-34,19]	1,02 [0,44-2,38]	1,59 [0,68-3,76]	1,97 [0,65-5,98]	1,41 [0,88-2,28]
VÁF	N.A.	1,90 [0,79-4,53]	9,72** [3,68-25,67]	1,06 [0,37-3,05]	3,32** [2,01-5,48]
VAP	N.A.	1,98 [0,55-7,11]	7,38 [0,89-64,41]	0,75 [0,12-4,77]	1,86 [0,87-3,98]
Egyéb fertőzések [#]	N.A.	0,61 [0,16-2,36]	1,22 [0,31-4,91]	1,65 [0,26-10,64]	0,89 [0,41-1,94]

aOR—adjusted odds ratio-korrigált esélyhányados; MT-megbízhatósági tartomány; VÁF-véráramfertőzés; VAP- ventilator-associated pneumonia-lélegeztetéssel összefüggő pneumónia; N.A.-nem alkalmazható. [#]Egyéb fertőzések: húgyúti fertőzés, kórházban szerzett pneumónia, műtéti sebfertőzés, bőr-légyszív fertőzés, intraabdominális fertőzés stb. * $p<0,05$; ** $p<0,001$ Saját publikáció alapján (151).

5.4. Véráramfertőzések előfordulása

Az ITO-n fekvő betegeknél a véráramfertőzés volt a leggyakoribb koinfekció, a betegek 38%-ánál alakult ki, legmagasabb arányban a harmadik hullámban (45,3%). A véráramfertőzés esetek közül 84 monomikróbás volt, 52 polimikróbás. A VÁF csoportban hosszabb volt az intenzív osztályos átlag ápolási napok száma a non-VÁF csoporthoz képest ($12 \pm 11,3$ vs. $7,6 \pm 5,8$).

A kórokozók megoszlását, valamint a multirezisztens patogének előfordulási arányait a 13. táblázat foglalja össze. A kórokozó-pozitív hemokultúrákból relatív gyakoriság alapján 39%-ban Gram pozitív és 56,5%-ban Gram negatív baktériumot azonosítottak 4,5% gomba izolátum mellett. Az izolátumok 22%-a multirezisztens baktérium volt (MRSA, vancomycin rezisztens *Enterococcus*, széles spektrumú béta laktamáz termelő *Enterobacterales*, multirezisztens *Acinetobacter sp.*). Ugyanakkor az izolált kórokozók további 53,4%-a nem multirezisztens, de a nehezen kezelhető kórokozók közül került ki (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*).

13. táblázat. A kórokozók megoszlása a Bajcsy-Zsilinszky Kórház Intenzív Terápiás Osztályán kialakult véráramfertőzésekben (n=136) és a kontaminánsként azonosított baktériumok előfordulása

<i>Véráramfertőzésekben azonosított kórokozók (n=223)</i>	Mikroorganizmusok száma (n/%)	Multirezisztens (n/%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	26 (11,7%)	12 (46,2%)
Koaguláz-negatív staphylococcusok*	7 (3,1%)	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (0,9%)	-
Egyéb <i>Streptococcus sp.</i>	5 (2,2%)	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	27 (12,1%)	-
<i>Enterococcus faecium</i>	16 (7,2)	6 (37,5%)
<i>Escherichia coli</i>	6 (2,7%)	2 (33,3%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22 (9,9%)	13 (59,1%)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	7 (3,1%)	3 (42,9%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	13 (5,8%)	5 (38,5%)
Egyéb <i>Enterobacter sp.</i>	9 (4,0%)	3 (33,3%)
<i>Citrobacter sp.</i>	2 (0,9%)	-
<i>Proteus sp.</i>	4 (1,8%)	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	11 (4,9%)	4 (36,4%)
Egyéb <i>Acinetobacter sp.</i>	5 (2,2%)	1 (20%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18 (8,1%)	-
<i>Serratia marcescens</i>	6 (2,7%)	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	20 (9,0%)	-
Egyéb Gram-pozitív	4 (1,8%)	-
Egyéb Gram-negatív	3 (1,3%)	-
<i>Candida albicans</i>	5 (2,2%)	-
Egyéb <i>Candida sp.</i>	4 (1,8%)	-
<i>Kontaminánsként azonosított baktériumok (n=171)</i>		
Koaguláz-negatív staphylococcusok	157 (91,8%)	-
<i>Corynebacterium sp.</i>	6 (3,5%)	-
<i>Micrococcus sp.</i>	3 (1,8%)	-
<i>Peptococcus sp.</i>	1(0,6%)	-
<i>Cutibacterium sp. (Propionibacterium sp.)</i>	3 (1,8%)	-
Gram-pozitív pálca	1(0,6%)	-

*Koaguláz-negatív staphylococcus véráramfertőzés: ≥ 2 pozitív, 48 órán belül, különböző alkalommal vett hemokultúrából ugyanaz a koaguláz-negatív staphylococcus tenyésztett ki és a betegnek legalább egy tünete volt az alábbiak közül: láz (>38 °C), hidegrázás, hipotenzió, ami más okkal nem magyarázható. *Saját publikáció alapján (151).*

A véráramfertőzés esetek 23,5%-a szekunder eredetű volt, 8,8%-ban érkatéterrel összefüggő és az esetek 67,7%-ában nem volt bizonyítható mikrobiológiailag a VÁF eredete (14. táblázat).

14. táblázat. A véráramfertőzés (n=136) eredete szerinti megoszlás a Bajcsy-Zsilinszky Kórház Intenzív Terápiás Osztályán

	Esetszám	%
Pneumónia ^a	29	21,3%
Húgyúti fertőzés ^b	1	0,7%
Sebfertőzés/bőr-lágyrész fertőzés ^c	2	1,5%
Érkatéterrel összefüggő ^d	12	8,8%
Ismeretlen ^e	92	67,7%

^aLégúti mintában azonos kórokozó a hemokultúrával; ^bvizelet mintában azonos kórokozó a hemokultúrával; ^csebváladék mintában azonos kórokozó a hemokultúrával; ^deltávolított kanülből ugyanaz a kórokozó, mint a hemokultúrában; ^enincs egyéb releváns minta, vagy a pozitív minta eredménye nem azonos a hemokultúra izolátummal.

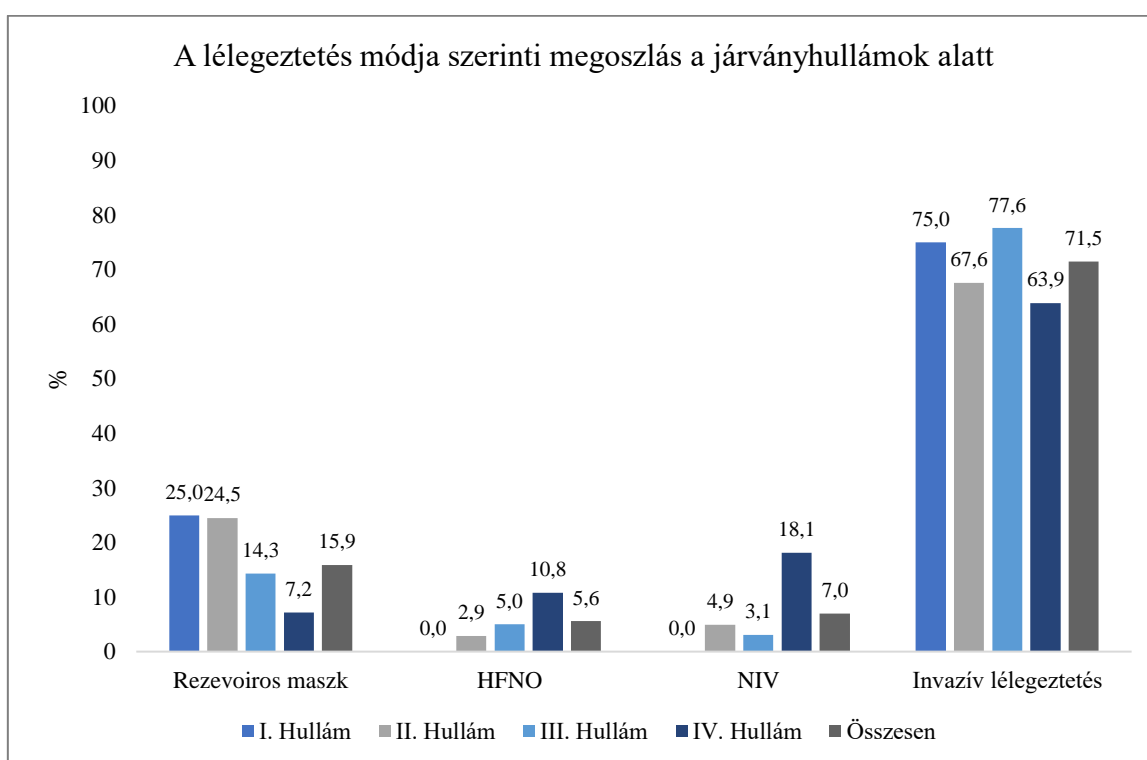
Az ismeretlen eredetű véráramfertőzésekben izolált kórokozók megoszlását a 15. táblázat foglalja össze.

15. táblázat. Ismeretlen eredetű véráraminfekciókban (n=92) előforduló baktériumok a Bajcsy-Zsilinszky Kórház Intenzív Terápiás Osztályán

<i>Ismeretlen eredetű véráramfertőzés kórokozók (n=139)</i>	Mikroorganizmusok száma (n/%)	Multirezisztens (n/%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	12 (8,6%)	6 (50%)
Koaguláz-negatív staphylococcusok	5 (3,6%)	-
Egyéb <i>Streptococcus sp.</i>	2 (1,4%)	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	18 (13%)	-
<i>Enterococcus faecium</i>	11 (7,9%)	5 (45,5%)
<i>Escherichia coli</i>	3 (2,2%)	1 (33,3%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12 (8,6%)	6 (50%)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	3 (2,2%)	2 (66,7%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	11 (7,9%)	5 (45,5%)
Egyéb <i>Enterobacter sp.</i>	8 (5,8%)	3 (37,5)
<i>Proteus sp.</i>	3 (2,2%)	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	7 (5%)	2 (28,6%)
Egyéb <i>Acinetobacter sp.</i>	4 (2,9%)	1 (25%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12 (8,6%)	-
<i>Serratia marcescens</i>	4 (2,9%)	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	12 (8,6%)	-
Egyéb Gram-pozitív	4 (2,9%)	-
Egyéb Gram-negatív	2 (1,4%)	-
<i>Candida albicans</i>	2 (1,4%)	-
Egyéb <i>Candida sp.</i>	4 (2,9%)	-

5.5. A lélegeztetés módja szerinti megoszlás és az invazív lélegeztetés hatása a véráramfertőzés kialakulására

Az Intenzív Terápiás Osztályon fekvő betegeknél alkalmazott lélegeztetési módok megoszlását a pandémiás hullámok ideje alatt az 9. ábra szemlélteti. A betegek 71,5%-át (256 beteg) kellett invazív lélegeztetésben részesíteni, de az összes járványhullámban 60% feletti volt az invazívan lélegeztetettek aránya. A betegek 34,1%-át kellett APRV üzemmódban lélegeztetni, melynek aránya a harmadik hullámban volt a legmagasabb (45,3%). Szervpótló ECMO kezelésre összesen 7 főt helyeztek át másik intézménybe.



9. ábra. A Bajcsy-Zsilinszky Kórház Intenzív Terápiás Osztályán alkalmazott légzéstartámogatás módja szerinti megoszlás a pandémiás hullámok alatt.

Saját publikáció alapján (151).

HFNO-High-Flow Nasal Oxygen- nagyáramlású nazális oxigén; NIV-Noninvasive ventilation-non-invazív lélegeztetés; APRV-Airway Pressure Release Ventilation- légúti nyomásmentesítő lélegeztetés; ECMO-Extracorporeal Membrane Oxygenation- extrakorporális membrán oxigenizáció.

Mivel a kritikus állapotú betegek körében magas volt az invazív lélegeztetési arány, megvizsgáltuk, hogy statisztikailag emeli-e a VÁF kialakulásának kockázatát az IML alkalmazása. Összehasonlítva a VÁF és non-VÁF csoportot azt találtuk, hogy a VÁF csoportban a betegek több mint 92,6%-át kellett invazívan lélegeztetni, szemben a non-VÁF csoporttal, ahol ugyanez az arány 58,6% volt (16. táblázat). Az ismeretlen eredetű VÁF esetek csoportjában szintén magas volt az IML arány (91,3%).

Az invazívan lélegeztetett csoportban magasabb volt a véráramfertőzés aránya a non-invazívan lélegeztetett csoporthoz képest (49,2% vs. 9,8%; $p < 0,001$). A VAP előfordulási aránya 28,5% volt (11. táblázat).

Az invazívan lélegeztetett betegek között előforduló véráramfertőzések arányait a pandémiás hullámok alatt a 16. táblázat foglalja össze. A két csoport közti szignifikáns eltérés az első hullám kivételével valamennyi pandémiás hullám alatt tapasztalható volt.

16. táblázat. Invazív lélegeztetés megoszlása a VÁF és non-VÁF csoportban a Bajcsy-Zsilinszky Kórház Intenzív Terápiás Osztályán

	Invazív mechanikai lélegeztetés (IML)		<i>p</i> érték [†]
	VÁF-csoport*	non-VÁF csoport**	
I. hullám	1/1 (100%)	8/11 (72,7%)	1,0
II. hullám	29/34 (85,3%)	40/68 (58,8%)	0,007
III. hullám	72/73 (98,6%)	53/88 (60,2%)	<0,001
IV. hullám	24/28 (85,7%)	29/55 (52,7%)	0,003
Összesen	126/136 (92,6%)	130/222 (58,6%)	<0,001

VÁF-véráramfertőzés; [†]Khi-négyzet és Fisher exact teszt. $*(n_{VÁF-IML} / n_{\Sigma VÁF} \%)$; $** (n_{nonVÁF-IML} / n_{\Sigma non-VÁF} \%)$, Saját publikáció alapján (151).

Korrigált regressziós modellel teszteltük az invazív lélegeztetési mód hatását a véráramfertőzés kialakulására, mely alapján jelentős kockázati tényezőként azonosítottuk az összes beteget vizsgálva [aOR: 8,92 (MT: 4,44-17,95); $p < 0,001$]. A lélegeztetéssel összefüggő pneumónia kialakulása szintén jelentősen növelte az egészségügyi ellátással összefüggő véráraminfekció kialakulásának kockázatát [aOR: 7,95 (4,19-15,09); $p < 0,001$].

V. MEGBESZÉLÉS

Számos hazai tanulmány foglalkozott a SARS-CoV-2 fertőzés epidemiológiájával, klinikai jellemzőivel, az alkalmazott terápiák és védőoltás hatékonyságának vizsgálatával (97, 108, 109, 111, 153-172), ugyanakkor tudomásunk szerint jelen kutatáshoz hasonló, nagyszámú, kórházban kezelt COVID-19 betegpopuláció rizikófaktorainak hatását vizsgáló tanulmány nem készült.

Jelen vizsgálatunk egy kiterjedt időszakot lefedve elemzi a hazánkban megjelenő SARS-CoV-2 járvány első négy hullámának jellegzetességeit kórházban ápoltság körében. Eredményeink igazolják, hogy a morbiditás súlyossága, az intenzív osztályos ellátás szükségessége és intenzív osztályos mortalitás tekintetében szignifikáns különbség volt a hullámok között. A kórházi mortalitásban nem volt statisztikailag jelentős eltérés a vizsgált időszakok között. A tünetek megjelenésében más hazai tanulmányokhoz hasonló eredményeket találtunk (166, 173).

Igazolni tudtuk továbbá, hogy a társbetegségek és az elhízás jelenléte a vizsgált időszakban, a Bajcsy-Zsilinszky Kórházban kezelt betegek esetében növelte a szövődmények okozta halálozást, a légzéstámogatás szükségességét, valamint a betegség súlyosságát. Az ITO-n kezelt kritikus állapotú betegek jelentős részét kellett invazív gépi lélegeztetésben részesíteni, mely emelte a véráramfertőzés kialakulásának esélyét, ami összességében szignifikánsan növelte a kritikus állapotú betegek mortalitását.

1. A vírus variánsai által előidézett pandémiás hullámok közti különbségek

Az első két járványhullámban az eredeti vírus törzs, a harmadikban az alfa, a negyedikben a delta variáns volt dominánsan jelen hazánkban (110). Az első két hullám több szempontból is eltért egymástól, melynek oka feltehetően az eltérő járványkezelési stratégia volt. Az első járványhullámban központilag rendelték el kiterjedt lezárásokat és járványügyi intézkedéseket. A szigorú járványügyi intézkedések eredményeként 2020 első felében többségében az előrehaladott életkorú, számos társbetegségben szenvedő, idősoththonban élő beteg került kórházba. Ennek eredményeként ebben a hullámban volt a legmagasabb a betegek medián életkora (3. táblázat). A magas mortalitáshoz hozzájárult az előzőekben említett betegpopuláció átlagéletkorából, valamint társbetegségeikből fakadó fokozott fogékonyság és csökkent védekezőképesség a vírusfertőzéssel szemben.

A járvány második hulláma alatt háromszor több beteget kellett ellátni, az ITO-n pedig 8,5-szer több beteget lélegeztettek az első hullámhoz képest (3. táblázat). A betegek medián életkora, az átlagos ápolási napok száma és a halálozás is alacsonyabb volt (3. táblázat; 4 *b* ábra). A járványkezelést nehezítette a nagy esetszámú kórházi járványok előfordulása és az egészségügyi dolgozókat érintő nagyszámú megbetegedések.

A vírus alfa variánsának (SARS-CoV-2 B.1.1.7) megjelenésével indult el a harmadik hullám felszálló ága 2021. 4. hetében (110, 172). A kórház kapacitásterhelését és a betegség progresszióját tekintve a harmadik járványhullám volt a legsúlyosabb (3. ábra). A betegek átlagéletkora 70 év alá csökkent és közel 60%-uk került súlyos vagy kritikus állapotba (3. táblázat; 4 *a* ábra). Az egészségügyi dolgozók megbetegedési aránya alacsonyabb volt, melynek oka feltehetően az év elején megkezdett védőoltási kampány, valamint az előző hullámban a fertőzés átvészelésével szerzett immunitás hatása volt.

A negyedik járványhullámot a vírus delta variánsa uralta, melyre az alfa variánshoz képest gyorsabb terjedés volt jellemző és súlyosabb megbetegedéseket okozott, különösen az oltatlanok esetében (110). A kórházi kapacitásterhelés csökkent, mely valószínűsíthetően a SARS-CoV-2 elleni védőoltás széles körű elérhetőségének hatása volt (3. ábra). Kevesebb volt a kritikus állapotú, lélegeztetést igénylők aránya, a kórházi és intenzív osztályos halálozási mutató azonban továbbra is magas volt (3. táblázat; 4 *a-b* ábra). Ebben az időszakban észleltük a legtöbb áttöréssel fertőzést, a kórházba került betegek fele részesült aktív immunizálásban megbetegedését megelőzően. Vizsgálatunkban a delta variáns okozta IV. hullámban az aktív immunizáció már nem volt szignifikáns védőfaktor a kórházi mortalitás tekintetében, ami további preventív intézkedések kidolgozását és az emlékeztető oltások beadását sürgette különösen a sérülékeny és idős populáció, valamint az egészségügyi dolgozók számára.

2. A társbetegségek és elhízás/túlsúly hatása a betegség kórlefolyására, az intenzív osztályos kezelés szükségességére és a szövődmények okozta mortalitásra

A kórházba került COVID-19 betegek több mint fele 65 éven felüli páciens volt, a 40 év alatti fiatal felnőtt korosztályból mindössze 167 fő szorult kórházi ellátásra (5. táblázat), ami megerősíti a tényt, hogy az idősebbek, különösen a 65 év feletiek esendőbbek a fertőzéssel szemben. A jelenség részben a meglévő társbetegségekkel, részben pedig a vírusfertőzéssel szembeni csökkent védekezőképességükkel magyarázható. A 65 éven felüli életkor a halálozás tekintetében bizonyult szignifikáns

kockázati tényezőnek, a férfi nem pedig valamennyi végpontot vizsgálva független rizikófaktorként volt jelen (6. táblázat; 7. táblázat; 8. ábra). Utóbbi jelenség ismert, a férfiak fogékonyabbak a fertőzésekre, melynek oka az immunrendszer működését befolyásoló nemek közt jelentkező hormonális és genetikai különbségekre vezethető vissza (174-176). A SARS-CoV-2 elleni védőoltást szignifikáns védő faktorként identifikáltuk mind a mortalitás, mind pedig a légzéstámogatási igény vonatkozásában, és habár a kórlefolyás súlyosságát is csökkentette, az eredmény nem volt szignifikáns (6. táblázat; 8. ábra).

A már azonosított rizikófaktorokra (kor és férfi nem), valamint védő faktorra (védőoltás) korrigálva vizsgáltuk a társbetegségek és az elhízás rizikóhatását. Legalább egy társbetegség jelenléte rizikófaktornak számított, de az alapbetegségek számának növekedésével is nőtt a mortalitás kockázata.

A regisztrált társbetegségek rizikóhatását egyenként is megvizsgáltuk. Több, hasonló témában végzett kutatással egybehangzóan a magasvérnyomás volt leggyakoribb társbetegség a teljes populációban, valamint a 40 év felettek körében, ugyanakkor más tanulmányokkal szemben (70, 120, 123, 126), jelen vizsgálati mintában nem bizonyult szignifikáns kockázati tényezőnek (6. táblázat, 7. táblázat; 8. ábra). Ennek hátterében vélhetően az állhat, hogy azokban a vizsgálatokban, ahol a magasvérnyomás szignifikáns rizikófaktor volt, a statisztikai analízis során nem korrigáltak a lehetséges zavaró tényezőkre (kor, egyéb társbetegségek). Az egyéb szív-érrendszeri betegségek is jelentős arányban voltak jelen, különösen a 65 éven felüliek körében (5. táblázat). A magas prevalencia ismert a magyar lakosság egészségi állapotát tekintve, ugyanis a szív-érrendszeri betegségek a vezető halálokok közé tartoznak. Hasonlóan más tanulmányokhoz (70, 120, 126), a kardiovaszkuláris betegségek növelték a halálozás kockázatának esélyét a COVID-19 miatt hospitalizált betegek körében, de a korcsoportonkénti elemzés igazolta, hogy ez csak a 65 éven felüliek esetében szignifikáns (6. táblázat; 7. táblázat). A cukorbetegség rizikóhatását a nemzetközi adatokkal szemben jelen vizsgálatban nem sikerült statisztikailag igazolni, ugyanakkor a harmadik leggyakoribb társbetegségként azonosítottuk, ami minden korcsoportban dominánsan jelen volt (5. táblázat). A légzőszervi megbetegedés valamennyi végpontot vizsgálva magasabb esélyhányadost eredményezett, azonban ez sem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak (6. táblázat; 8. ábra). Az endokrin és anyagcsere betegségek emelték az intenzív osztályos kezelés szükségességét és a morbiditás súlyosságát, utóbbit a 65 éven felüliek esetében (8. ábra; 7. táblázat). A daganatos

megbetegedés és krónikus vesebetegség a mortalitás rizikófaktora volt, utóbbi ugyancsak a 65 éven felüliek csoportjában volt szignifikáns (6. táblázat; 7. táblázat).

Az elhízás bizonyítottan növeli a betegség mortalitását és a morbiditás súlyosságát, mely jelenség háttérében a korábban részletezett patofiziológiai okok és mechanizmusok is szerepet játszanak (177-188). Vizsgálatunkban az elhízás a betegség mortalitásában és morbiditásában betöltött szerepe váratlan eredményekkel igazolódott, valamennyi vizsgált paraméter közül az obezitás volt a legnagyobb hatással az eredmény változókra. Az obezitás aránya a 40-64 évesek körében volt a legmagasabb, de a fiatalok több, mint 20%-a is obes volt (5. táblázat). Az elhízott SARS-CoV-2 fertőzött betegek betegségprognózisa rosszabb, a kor és férfi nem mellett az elhízás az egyetlen olyan kockázati tényező, mely valamennyi végpontot vizsgálva szignifikánsan emeli a morbiditást és mortalitást, ezért a tanulmány eredményei alapján a legmarkánsabb rizikófaktornak tekintjük. A teljes vizsgálati mintában az elhízás több mint másfélszeresére növelte a betegség szövődményei okozta halálozás esélyét, közel háromszorosára emelte a légzéstámogatás szükségességét és 0,5 súlyossági ponttal növelte a betegség progresszióját a non-obes csoporthoz képest (6. táblázat, 8. ábra). A korcsoport specifikus vizsgálatokat elvégezve figyelemreméltó eredmény, hogy az elhízás negatív hatása a betegség mortalitására már nem volt megfigyelhető az idősebbeknél, 65 év felett az előrehaladott kor és az idősebb korban gyakori társbetegségek potenciálisabb rizikótényezőnek bizonyultak, ugyanakkor az intenzív osztályos lélegeztetési szükségességet és a súlyossági fokot szignifikánsan emeli a 65 éven felüliek körében is (7. táblázat; 10. táblázat). A 65 éven aluliak esetében az intenzív osztályos kezelés szükségességének esélyét közel három és félszeresére növelte (10. táblázat), de a halálozás kockázatát és a súlyossági fokot is kimagaslóan emelte (7. táblázat), ezért az elhízás/túlsúly rizikóhatását további korcsoporti bontásban is elemeztük.

A legfiatalabb (18-39 év) és legidősebb (≥ 75 év) korcsoportban az elhízás aránya megegyező volt, azonban míg a fiatalok körében a mortalitás kockázatát jelentősen növelte az elhízás, a legidősebbek esetében ez már nem volt szignifikáns kapcsolat (8. táblázat). Kohorszunkban a 18-39 éves fiatal felnőtt populáció körében az elhízás több mint 14-szeresére növelte a halálozást a normál testsúlyú fiatal betegek túléléséhez képest, de a 2. korcsoportban is közel háromszoros a kockázat (8. táblázat). Ez az eredmény korrelál a Kass és munkatársai által kimutatott fordított összefüggéssel az életkor és BMI között (141). A 18-39 éves korcsoport alacsony esetszáma és alacsony halálozási száma miatt a

kapott magas kockázati érték statisztikai ereje alacsony, ugyanakkor felhívja a figyelmet a 40 év alatti felnőtt elhízottak magas mortalitási kockázatára. Mivel Magyarországon a felnőtt lakosság több mint fele elhízott vagy túlsúlyos (143), az elhízással kapcsolatos eredményünk meghatározó jelentőségű.

A COVID-19 elleni védőoltás hatékonyságát jelen vizsgálatban is igazolni tudtuk. A teljes védőoltási sorozat jelentősen csökkentette a szövődmények okozta halálozást, a légzéstámogatás szükségességét kórházunkban kezelt betegek körében (6. táblázat; 8. ábra). Fontos eredménynek tartjuk, hogy a 65 éven felüliek esetében a társbetegségekkel, elhízással, korrall és nemmel korrigált regressziós modellekben valamennyi végpontot vizsgálva igazolódott a SARS-CoV-2 elleni vakcina jelentős védő hatása (9. táblázat). A védőoltással kapcsolatos eredményeink megerősítik a *Vokó* és munkatársai által, országos reprezentatív mintán végzett tanulmányának eredményeit, miszerint a SARS-CoV-2 elleni vakcinák magas hatékonysággal bírnak a szövődmények okozta halálozás megelőzésében (97, 170).

Kutatásunk eredményei felhívják a figyelmet arra, hogy a fogékonyság csökkentése a krónikus betegségek kezelésével, az életmódbeli rizikófaktorok elhagyásával, valamint a fizikai aktivitás fokozásával kiemelt jelentőségű a betegség súlyos lefolyásának és a mortalitás megelőzésének érdekében. A magyar lakosság jelentős része szenved krónikus betegségben és/vagy magas a BMI értéke, mely miatt a témában érintett személyek tájékoztatása és edukálása fontos úgy az ismétlődő vakcinák felvételének előmozdításában, mint a rizikótényezők csökkentésében. A közösségi járványok hatékony kezelése mellett hangsúlyt kell fektetni a lakosság egészségügyhöz való hozzáféréseinek biztosítására oly mértékben, hogy a krónikus betegségek kezelése is hatékony és folyamatos legyen. A kezeltelen krónikus betegségek (cukorbetegség, magasvérnyomás, endokrin betegségek stb.), vagy egy későn felfedezett tumoros betegség önmagában is egészségromláshoz vezet, de SARS-CoV-2 fertőzés esetén hozzájárulhat a COVID-19 progressziójához is.

Meghatározó eredményünk, hogy az elhízás kortól függetlenül jelentős rizikófaktort jelent a súlyos lefolyású SARS-CoV-2 fertőzés kialakulására, valamint a betegséggel összefüggő halálozásra, ezért esetükben a bizonyítottan hatékony farmakológiai és nem farmakológiai megelőzési módszerek alkalmazása elengedhetetlen. Fontosnak tartjuk, hogy az elhízást/túlsúlyt, valamint a statisztikailag kimutatott kockázati tényezőnek számító társbetegségek jelenlétét vegyék figyelembe olyan döntések

meghozatalában, mint a kórházi ellátás szükségessége, vagy a megfelelő antivirális terápia kiválasztása és időben történő megkezdése. A vizsgálat eredményei alapján a jövőben fontosnak tartjuk az antropometriai adatok pontos leírását az orvosi anamnézis felvétel során, mely által meghatározható a pontos BMI, valamint az elhízás fenotípusa, ezáltal az elhízás és túlsúly kockázati hatását pontosabban és részletesebben lehetne vizsgálni. Eredményeink alapján a jövőben, a vírusok okozta légúti pandémiák során az elhízott egyéneket a fertőzés kórlefolyása szempontjából a klinikailag veszélyeztetett csoportok közé javasolt sorolni. A fokozott rizikójú csoportok alap immunizálása, valamint az emlékeztető védőoltások beadása által a kórházi kezelést igénylő súlyos és kritikus állapotú betegek száma csökkenthető, ami mérsékelheti az egészségügyi ellátórendszer terheit, valamint az új típusú koronavírus fertőzéssel összefüggő többlethalálózást.

3. A kritikus állapotú betegek mortalitását befolyásoló rizikófaktorok

Különbséget észleltünk az összpulációban és intenzív osztályos populációban azonosított mortalitást befolyásoló rizikótényezőkben. Az összes vizsgálatba bevont betegnél szignifikáns kockázati tényező volt a kor és férfi nem mellett az elhízás és egyes társbetegségek jelenléte (pl. szív-érrendszeri, daganatos betegség, krónikus veseelégtelenség; 6. táblázat). Annak ellenére, hogy az ITO-ra került betegek 90%-ának volt társbetegsége és közel fele volt elhízott, ezek jelenléte nem rontotta statisztikailag a túlélési esélyüket (12. táblázat). A 2873 beteg 12,5%-a került ITO-ra állapotának súlyossága és/vagy légzéstartogatási igénye miatt, 71,5%-uk igényelt invazív mechanikai lélegeztetést, esetükben 80,5%-os volt a mortalitás aránya. Összességében az invazív gépi lélegeztetés rizikóhatását a mortalitás tekintetében statisztikailag is bizonyítani tudtuk. Vizsgálatunkban magas volt a kritikus állapotú betegek véráramfertőzés incidenciája (11. táblázat), mely szintén növelte a mortalitás kockázatát, hasonló eredményekről más tanulmányok is beszámoltak (145, 146, 189, 190).

Az intenzív osztályos magas mortalitás több okkal magyarázható. Számos magyarországi kórházhoz hasonlóan az intenzív osztályos ápolási napok száma jelentősen emelkedett a COVID ellátás alatt (191), ami az ellátás típusára jellemző magas invazív eszközhasználati aránnyal együtt jelentősen növeli a fertőzések előfordulási kockázatát. Valamennyi járványhullámban magas volt az invazív lélegeztetési szükséglet (9. ábra), ami a tüdő bakteriális felülfertőződésének és a következményes véráramfertőzés

kialakulásának ismert rizikófaktora. Vizsgáltunkban az IML alkalmazását és a VAP kialakulását statisztikailag jelentős kockázati tényezőként azonosítottuk az egészségügyi ellátással összefüggő véráramfertőzések kialakulásában. Ugyanakkor, mikrobiológiailag nem sikerült ugyanezt alátámasztani, mivel az esetek mindössze 21,3%-ában izoláltak légúti mintából hemokultúrával megegyező kórokozót, valamint az esetek 67,7%-ában nem volt egyik klinikai mintában sem azonos kórokozó a pozitív hemokultúrával. Ennek háttérében álláspontunk szerint két ok állhatott: **1.** tekintettel arra, hogy az ismeretlen véráramfertőzés esetek 91,3%-ában alkalmaztak IML-t, a súlyos COVID pneumónia bakteriális felülfertőződése történhetett és ennek talaján alakult ki a véráraminfekció (különösen tipikus légúti kórokozók esetében: *Pseudomonas sp.*, *Stenotrophomonas sp.*, *Acinetobacter sp.*), azonban légúti mintából nem sikerült azonosítani a kórokozót; **2.** az invazívan lélegeztetett betegek kritikus állapotban voltak, ezért felmerül, hogy a súlyos COVID infekció asszociált mikro-és makrocirkulációs zavar fokozhatta a bélbaktériumok transzlokációját a véráramba, mintegy endogén forrásból kialakuló fertőzés. Ez utóbbi lehetséges azokban az esetekben, amikor *Enterococcus* speciesek és az *Enterobacterales* csoport speciesei tenyészték ki a vérből (15. táblázat). Megjegyzendő, hogy a véráraminfekciók egy része (14,5%) az invazív lélegeztetést megelőzően alakult ki. Ennek alapján nem zárható ki, hogy az elsődlegesen kialakuló véráramfertőzések növelték a betegség súlyosságát, ezáltal ezekben az esetekben a gépi lélegeztetés alkalmazása kényszerű és másodlagos volt. Azonban tekintettel arra, hogy az esetek többségében a VÁF az invazív lélegeztetést követően alakult ki, álláspontunk szerint az IML statisztikailag kimutatott kockázati szerepe helytálló.

A súlyos SARS-CoV-2 fertőzés által kiváltott immunrendszeri zavar és a COVID-19 terápia részeként alkalmazott elhúzódó szteroid kezelés – mely intézményünkben is a bázisterápia része volt – immunszupprimáló hatása hajlamosítja a betegeket egyidejű fertőzésekre (72, 192, 193). Az ITO kapacitásterhelése magas volt, különösen a harmadik hullámban. A fokozott terhelés hatására az egy egészségügyi dolgozóra jutó ellátandó betegek száma emelkedett, melynek következtében feltételezhetően csökkent az egészségügyi dolgozók infekciókontroll compliance-e, ami hozzájárulhatott a véráramfertőzés emelkedett incidenciájához. Egy közelmúltban publikált közlemény eredményei alapján a SARS-CoV-2 a bél mikrobiom diszbiózist okozva fokozza a bélbaktériumok transzlokációját a véráramba, súlyos, életet veszélyeztető szekunder

szepszist okozva (194). A jelenség magyarázatot adhat azon megfigyelésünkre, hogy az ITO-n kialakult véráramfertőzés kórokozóinak magas aránya a bélmikrobióta állományából került ki.

A pandémia valamennyi hulláma alatt észlelt infekció-többlet az ITO-n súlyos szekunder infekciók formájában jelent meg, gyakran többszervi elégtelenséget okozva. Az invazívan lélegeztetett SARS-CoV-2 fertőzött betegeknél magasabb a véráramfertőzés kialakulásának esélye, mely növeli a halálozás kockázatát, ezért a betegek szoros megfigyelése és a higiénés rendszabályok fokozott betartása javíthatja a betegek túlélését.

4. A kutatás korlátai

Az adatgyűjtést és kutatást kórházban kezelt COVID-19 betegek körében végeztük, ezáltal a vizsgálat nem ad választ arra vonatkozóan, melyek azok az alapbetegségek, rizikófaktorok, amik befolyásolták a kórházi kezelést igénylő megbetegedés kialakulását. A kutatás és statisztikai analízis a kórházban kezelt koronavírus betegség progresszióját és kimenetelét vizsgálta. A tanulmány egycentrikus volt, így a kapott eredmények nem reprezentatívak a teljes magyar lakosságra, valamint a magyarországi COVID-19 egészségügyi ellátás jellemzőire. Vizsgálataink a vírus eredeti, valamint alfa és delta variánsai által okozott koronavírus betegség kórlefolyását, mortalitását mutatják be, az ezt követően megjelenő variánsok által okozott betegség tüneti manifesztációja, súlyossága, halálozása ettől eltérhet.

Az alapbetegségek anamnézisbe történő felvétele esetenként a betegek önbevallásán alapult, így előfordulhat, hogy egyes társbetegségek nem kerültek diagnosztizálásra. A 18-39 éves korcsoportban az alacsonyabb esetszám miatt a kapott értékek statisztikailag korlátozottan értékelhetők a többi korcsoportéhoz képest. 2020-ban a lakosság részére még nem volt elérhető a koronavírus elleni vakcina, ezért a védőoltás védőhatása csak a 2021-ben kórházba került betegek esetén vizsgálható.

A BMI értékek hiánya miatt előfordulhat, hogy alulbecsült az elhízás/túlsúly prevalenciája, valamint a kockázat nem vizsgálható a BMI értékek alapján. Az elhízás meghatározásának fő paramétere a BMI, azonban ennek számítására nem álltak rendelkezésre antropometriai adatok, ezért nem volt lehetőség az elhízással kapcsolatos pontosabb statisztikai számítások elvégzésére. Megjegyzendő, hogy a kevés izomzattal rendelkező embernek normális BMI érték mellett is lehet kóros a testzsírszázaléka, illetve

komolyabb fizikai aktivitás mellett a normálisnál magasabb BMI oka lehet a nagyobb izomtömeg is. Emiatt az orvosi fizikális vizsgálat és a beteg paramétereinek alapján történő tápláltsági állapot besorolás esetenként előnyösebb lehet a BMI meghatározásához képest. Ezen túlmenően, a legveszélyesebb hasi, vagy más néven zsigeri zsír felhalmozódása szintén fizikális vizsgálatokkal határozható meg adekvátnan, ezért véleményünk szerint az orvos által leírt testalkattípus szakmailag elfogadható a tápláltsági állapot és elhízott/nem elhízott csoportok meghatározására.

Az elhízás mellett gyakran más életmódbeli rizikófaktorok – különösen a dohányzás és krónikus alkoholfogyasztás – is jelen lehetnek, befolyásolva a fertőzés kimenetelét, azonban információ hiányában nem volt lehetőségünk a hatásukat vizsgálni.

A véráramfertőzések kialakulásának esélyét az invazív lélegeztetésen és VAP-on kívül az invazív eszközök használata (pl, centrális véna katéter, perifériás érkatéter) is emelhetette, azonban jelen vizsgálat az adatok korlátozott elérhetősége miatt nem terjedt ki az eszközhasználati arány felmérésére és kockázati hatásuk meghatározására. Az első járványhullám adatainak statisztikai elemzése korlátozottan értékelhető az alacsony esetszám miatt, különösen az intenzív osztályos mortalitás tekintetében.

A tanulmány nem terjedt ki a terápia és laboratóriumi paraméterek követésére, ezáltal nem vizsgálható, hogy a tartós szteroid és immunmoduláns kezelés milyen mértékben befolyásolta a véráramfertőzés kialakulásának esélyét.

A korlátok ellenére vizsgálatunk előremutató eredményeket közöl a statisztikailag kimutatható, – a vírusfertőzés súlyosságára és mortalitására vonatkozó – prediszponáló tényezők azonosításában. Kutatásunk erősségét adja a hosszú vizsgálati periódus és nagy esetszámú vizsgálati kohorsz, mely ellensúlyozza a retrospektív vizsgálati módszer hátrányait.

VI. KÖVETKEZTETÉSEK

Kutatásunk során a következő kérdésekre kerestük a választ:

1. Azonosítható-e különbség a különböző vírus variánsok által okozott és fenntartott járványhullámok között a betegség morbiditásában, mortalitásában, tünetek megjelenésében?

Igen, statisztikailag szignifikáns különbséget azonosítottunk a morbiditás valamennyi súlyossági kategóriájában, az intenzív osztályos ellátás szükségessége és az intenzív osztályos mortalitásában a hullámok között. A teljes vizsgálati populációt vizsgálva nem találtunk szignifikáns eltérést a szövődmények okozta mortalitásában.

A tünetek vonatkozásában valamennyi hullámban a láz/hőemelkedés, köhögés, gyengeség, nehézlégzés voltak a vezető tünetek, illetve a III. és IV. pandémiás hullámban szignifikánsan magasabb arányban fordult elő a hátfájdalom a korábbi hullámokhoz képest.

2. A társbetegségek és elhízás/túlsúly jelenléte, valamint a védőoltás befolyásolja-e a betegség szövődményei okozta mortalitást, morbiditás súlyosságát, intenzív osztályos kezelés szükségességét?

A teljes vizsgálati kohorszban a betegség mortalitását tekintve az életkor és férfi nem mellett a szív-érrendszeri betegségek, krónikus vesebetegség, daganatos betegség, egyéb társbetegségek és az elhízás bizonyult szignifikáns kockázati tényezőnek. A legmarkánsabb rizikófaktornak az elhízás/túlsúlyt találtuk, mely 65 éven aluli populációban volt a legjelentősebb.

A morbiditás súlyosságát és az intenzív osztályos légzéztámogatás szükségességét szignifikánsan emelte a férfi nem, az endokrin- és anyagcsere-betegség mellett az elhízás/túlsúly is, utóbbi szintén a legmarkánsabb rizikófaktor volt.

A SARS-CoV-2 elleni védőoltás védő hatását a mortalitás és intenzív osztályos kezelés szükségessége tekintetében a teljes populációban, valamint a 65 éven felüliek csoportjában tudtuk igazolni, a morbiditás vonatkozásában korcsoportonként vizsgálva volt szignifikáns védőfaktor.

3. *Mely tényezők, rizikófaktorok befolyásolják az ITO-n kezelt kritikus állapotú betegek mortalitását?*

A teljes kutatási időszakot vizsgálva az életkor mellett a véráramfertőzés kialakulása jelentett rizikófaktort a mortalitásra, mely a harmadik hullámban jelentős mértékű volt.

4. *Az invazív mechanikai lélegeztetés, valamint a lélegeztetéssel összefüggő pneumónia (VAP) kialakulása befolyásolja-e a véráramfertőzések kialakulását kritikus állapotú COVID-19 betegek körében?*

Igen, az invazívan lélegeztetett kritikus állapotú betegek csoportjában szignifikánsan magasabb volt a véráramfertőzés aránya a non-invazívan lélegeztetett csoporthoz képest. Statisztikailag bizonyítani tudtuk, hogy az invazív mechanikai lélegeztetés jelentősen, közel kilencszeresére növelte a véráramfertőzések kialakulásának esélyét, ami összességében növelte az intenzív osztályos mortalitást. A VAP szintén jelentősen, közel nyolcszorosára emelte a VÁF kialakulásának kockázatát kritikus állapotú, invazívan lélegeztetett betegek esetében.

VII. ÖSSZEFOGLALÁS

A súlyos akut légúti szindrómát okozó SARS-CoV-2 különböző, aggodalomra okot adó variánsai Magyarországon is megjelentek, melyek eltérő virulenciájuk miatt eltérő súlyosságú járványhullámokat idéztek elő. Tudományos kutatások eredményei beszámoltak arról, hogy a krónikus betegségben szenvedő, valamint elhízott páciensek gyakrabban szorulnak kórházi ellátásra COVID-19 miatt, esetükben gyakoribb a súlyos lefolyású pneumónia kialakulása és magasabb a mortalitás aránya is. Egyközpontú, retrospektív, megfigyeléses vizsgálatunkban célunk volt a járvány I.-IV. hulláma alatt felmérni és összehasonlítani a betegség morbiditását, kórházi mortalitását, kiemelve a kritikus állapotú betegeket. Célunk volt továbbá, hogy megvizsgáljuk a krónikus betegségek és rizikófaktorok hatását a COVID-19 súlyosságára, intenzív osztályos ellátást igénylő állapot kialakulására, és a halálózásra. A vizsgált időszakokban szignifikáns eltérést találtunk a COVID-19 morbiditásban és az intenzív osztályos mortalitásban, a kórházi halálózásban azonban nem volt jelentős különbség. Eredményeink alapján az invazívan lélegeztetett betegeknél magasabb volt a véráramfertőzés előfordulása, ami a mortalitást szignifikánsan növelte. Vizsgálatunkban igazoltuk a krónikus betegségek, valamint az elhízás rizikónövelő hatását a valamennyi végpont esetében. Független rizikófaktorként azonosítottuk a 65 éven felüli életkort, a férfi nemet, valamint szignifikáns kockázati tényezőnek bizonyult a szív-érrendszeri betegség, daganatos betegség, endokrin- és anyagcsere betegség, krónikus vesebetegség, valamint az elhízás. Az elhízást találtuk a legmarkánsabb rizikótényezőnek, mely a 65 éven aluliak esetében közel háromszoros kockázatot jelent a halálózásban. A SARS-CoV-2 elleni védőoltás csökkentette a mortalitást, valamint az intenzív osztályos kezelés szükségességét. Eredményeink alapján a klinikusoknak számolniuk kell a súlyos állapotú betegek véráramfertőzés rizikójával az ITO-n, különösen, ha invazív lélegeztetést alkalmaznak. Kutatásunk során olyan rizikótényezőket azonosítottunk, amelyek kórházban kezelt betegek körében emelték a mortalitást és morbiditást, amelyek ismerete támogathatja a terápiás döntéshozatalt, a védőoltási kampányok célcsoportjainak meghatározását és összességében a COVID-19 járvány hatékony kezelését, beleértve az egészségügyi ellátórendszer terheinek csökkentését.

VIII. SUMMARY

Different variants of SARS-CoV-2 caused several epidemic waves in Hungary. Due to the different virulence of the variants the severity course varied between the pandemic waves. Based on the results of scientific researches, comorbidities and obesity increase the risk of hospitalisation with COVID-19, and patients have a higher chance of severe pneumonia and mortality rates are also higher. A single-center, retrospective, observational study was conducted to assess and compare mortality and morbidity of COVID-19 in the epidemic waves I to IV with special regard to critically ill patients. We further aimed to investigate the impact of comorbidities and lifestyle risk factors on mortality, the need for intensive care unit admission and the severity of the disease among these patients. We found a significant difference between the waves with regard to morbidity and intensive care unit mortality. There was no statistically significant difference in in-hospital mortality rates. Invasive mechanical ventilation of critically ill patients increased the risk of developing bloodstream infections, which in turn significantly increased mortality. Furthermore, regarding to the results of the study comorbidities and obesity increased the risk for mortality and morbidity of COVID-19 and also the need of ICU admission. We identified 65+ age and male sex as independent risk factors. Chronic kidney disease, cancer, cardiovascular diseases, endocrine and metabolic diseases, and obesity were identified as statistically significant risk factors. In this study obesity was identified as a most considerable risk factor in COVID-19 mortality. Vaccination against SARS-CoV-2 reduced mortality and the need for intensive care unit admission. Regarding to our results, clinicians should be acquainted with the risk of bloodstream infection in critically ill ICU patients, particularly when invasive mechanical ventilation is used. The statistically proven risk factors should be considered by clinicians in decision making, such as the need for hospitalisation or the need of antiviral therapy. The identified risk factors should also be taken into account when organizing vaccination campaigns and the effective epidemiological management of the pandemic, thus reducing the burden of healthcare system.

IX. HIVATKOZÁSJEGYZÉK

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Coronaviruses. 2023.
2. Brant AC, Tian W, Majerciak V, Yang W, Zheng ZM. (2021) SARS-CoV-2: from its discovery to genome structure, transcription, and replication. *Cell Biosci*, 11: 136.
3. Channappanavar R, Perlman S. (2017) Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*, 39: 529-539.
4. Takács M, Minárovits J. Részletes virológia-Coronaviridae. In: Takács M (szerk.), *Orvosi Virologia*. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2023: 154:162.
5. Li P, Liu J, Ma Z, Bramer WM, Peppelenbosch MP, Pan Q. (2020) Estimating Global Epidemiology of Low-Pathogenic Human Coronaviruses in Relation to the COVID-19 Context. *J Infect Dis*, 222: 695-696.
6. Yin Y, Wunderink RG. (2018) MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*, 23: 130-137.
7. Szabó BG, Bobek I, Réti M, Gopcsa L, Mathiász D, Lakatos B, Bekő G, Pető M, Sinkó J, Mikala G, Kis Z, Szlávik J, Reményi P, Vályi-Nagy I. (2020) Az új típusú koronavírus okozta megbetegedés (COVID–19): összefoglaló hematológusoknak I. – virológia, molekuláris patogenezis és klinikum. *Hematológia–Transzfuziológia*, 53: 68-80.
8. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, Rabenau H, Panning M, Kolesnikova L, Fouchier RA, Berger A, Burguière AM, Cinatl J, Eickmann M, Escriou N, Grywna K, Kramme S, Manuguerra JC, Müller S, Rickerts V, Stürmer M, Vieth S, Klenk HD, Osterhaus AD, Schmitz H, Doerr HW. (2003) Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*, 348: 1967-1976.
9. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, Guan Y, Yam LY, Lim W, Nicholls J, Yee WK, Yan WW, Cheung MT, Cheng VC, Chan KH, Tsang DN, Yung RW, Ng TK, Yuen KY. (2003) Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*, 361: 1319-1325.
10. Kuiken T, Fouchier RA, Schutten M, Rimmelzwaan GF, van Amerongen G, van Riel D, Laman JD, de Jong T, van Doornum G, Lim W, Ling AE, Chan PK, Tam

- JS, Zambon MC, Gopal R, Drosten C, van der Werf S, Escriou N, Manuguerra JC, Stöhr K, Peiris JS, Osterhaus AD. (2003) Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*, 362: 263-270.
11. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. (2012) Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*, 367: 1814-1820.
 12. Zeidler A, Karpinski TM. (2020) SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 Comparison of Three Emerging Coronaviruses. 13: e103744.
 13. He C, Qin M, Sun X. (2020) Highly pathogenic coronaviruses: thrusting vaccine development in the spotlight. *Acta Pharm Sin B*, 10: 1175-1191.
 14. Li J, Lai S, Gao GF, Shi W. (2021) The emergence, genomic diversity and global spread of SARS-CoV-2. *Nature*, 600: 408-418.
 15. Lu H, Stratton CW, Tang YW. (2020) Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol*, 92: 401-402.
 16. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395: 507-513.
 17. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. (2016) SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, 14: 523-534.
 18. Perlman S. (2020) Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med*, 382: 760-762.
 19. (2020) The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*, 5: 536-544.
 20. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. 2020.
 21. Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC., Treasure Island (FL), 2022.
 22. La Rosa G, Mancini P, Bonanno Ferraro G, Veneri C, Iaconelli M, Bonadonna L, Lucentini L, Suffredini E. (2021) SARS-CoV-2 has been circulating in northern

- Italy since December 2019: Evidence from environmental monitoring. *Sci Total Environ*, 750: 141711.
23. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. WHO, 2023.
 24. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. 2022.
 25. Our World in Data. SARS-CoV-2 variants in analyzed sequences. 2023.
 26. Pulliam JRC, van Schalkwyk C, Govender N, von Gottberg A, Cohen C, Groome MJ, Dushoff J, Mlisana K, Moultrie H. (2022) Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of Omicron in South Africa. *Science*, 376: eabn4947.
 27. Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. (2022) Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. *Jama*, 327: 583-584.
 28. Ulloa AC, Buchan SA, Daneman N, Brown KA. (2022) Estimates of SARS-CoV-2 Omicron Variant Severity in Ontario, Canada. *Jama*, 327: 1286-1288.
 29. Bouzid D, Visseaux B, Kassassey C, Daoud A, Fémy F, Hermand C, Truchot J, Beaune S, Javaud N, Peyrony O, Chauvin A, Vaittinada Ayar P, Bourg A, Riou B, Marot S, Bloom B, Cachanado M, Simon T, Freund Y. (2022) Comparison of Patients Infected With Delta Versus Omicron COVID-19 Variants Presenting to Paris Emergency Departments : A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med*, 175: 831-837.
 30. Ward IL, Bermingham C, Ayoubkhani D, Gethings OJ, Pouwels KB, Yates T, Khunti K, Hippisley-Cox J, Banerjee A, Walker AS, Nafilyan V. (2022) Risk of covid-19 related deaths for SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) compared with delta (B.1.617.2): retrospective cohort study. *Bmj*, 378: e070695.
 31. Jassat W, Abdool Karim SS, Mudara C, Welch R, Ozougwu L, Groome MJ, Govender N, von Gottberg A, Wolter N, Wolmarans M, Rousseau P, Blumberg L, Cohen C. (2022) Clinical severity of COVID-19 in patients admitted to hospital during the omicron wave in South Africa: a retrospective observational study. *Lancet Glob Health*, 10: e961-e969.

32. Faust JS, Du C, Liang C, Mayes KD, Renton B, Panthagani K, Krumholz HM. (2022) Excess Mortality in Massachusetts During the Delta and Omicron Waves of COVID-19. *Jama*, 328: 74-76.
33. Barcs I. (2022) Örökösödési háborúk a mikrovilágban II. – A Neander-völgytől az omikronig. *Orvosok Lapja*, 19: 30-33.
34. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. (2021) Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*, 174: 69-79.
35. Emberi Erőforrások Minisztériuma. 2020. évben azonosított új koronavírus (SARS-CoV-2) okozta fertőzések (COVID-19) megelőzésének és terápiájának kézikönyve. 2021.
36. Cevik M, Marcus JL, Buckee C, Smith TC. (2021) Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Transmission Dynamics Should Inform Policy. *Clin Infect Dis*, 73: S170-s176.
37. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. (2020) Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *Jama*, 323: 1843-1844.
38. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, Xie G, Lin S, Wang R, Yang X, Chen W, Wang Q, Zhang D, Liu Y, Gong R, Ma Z, Lu S, Xiao Y, Gu Y, Zhang J, Yao H, Xu K, Lu X, Wei G, Zhou J, Fang Q, Cai H, Qiu Y, Sheng J, Chen Y, Liang T. (2020) Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *Bmj*, 369: m1443.
39. Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordi L, Marsella P, Nicastrì E, Bevilacqua N, Giancola ML, Corpolongo A, Ippolito G, Capobianchi MR, Castilletti C. (2020) SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Ann Intern Med*, 173: 242-243.
40. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. (2020) Early Transmission

- Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*, 382: 1199-1207.
41. Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. (2022) Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*, 5: e2228008.
 42. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U, Feruglio S, Bragstad K, Hungnes O, Ødeskaug LE, Hagen F, Hanch-Hansen KE, Lind A, Watle SV, Taxt AM, Johansen M, Vold L, Aavitsland P, Nygård K, Madslie EH. (2021) Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Euro Surveill*, 26.
 43. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, Lau YC, Wong JY, Guan Y, Tan X, Mo X, Chen Y, Liao B, Chen W, Hu F, Zhang Q, Zhong M, Wu Y, Zhao L, Zhang F, Cowling BJ, Li F, Leung GM. (2020) Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*, 26: 672-675.
 44. Jones TC, Biele G, Mühlemann B, Veith T, Schneider J, Beheim-Schwarzbach J, Bleicker T, Tesch J, Schmidt ML, Sander LE, Kurth F, Menzel P, Schwarzer R, Zuchowski M, Hofmann J, Krumbholz A, Stein A, Edelmann A, Corman VM, Drosten C. (2021) Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course. *Science*, 373.
 45. Ke R, Martinez PP, Smith RL, Gibson LL, Mirza A, Conte M, Gallagher N, Luo CH, Jarrett J, Zhou R, Conte A, Liu T, Farjo M, Walden KKO, Rendon G, Fields CJ, Wang L, Fredrickson R, Edmonson DC, Baughman ME, Chiu KK, Choi H, Scardina KR, Bradley S, Gloss SL, Reinhart C, Yedetore J, Quicksall J, Owens AN, Broach J, Barton B, Lazar P, Heetderks WJ, Robinson ML, Mostafa HH, Manabe YC, Pekosz A, McManus DD, Brooke CB. (2022) Daily longitudinal sampling of SARS-CoV-2 infection reveals substantial heterogeneity in infectiousness. *Nat Microbiol*, 7: 640-652.
 46. Boucau J, Marino C, Regan J, Uddin R, Choudhary MC, Flynn JP, Chen G, Stuckwisch AM, Mathews J, Liew MY, Singh A, Lipiner T, Kittilson A, Melberg M, Li Y, Gilbert RF, Reynolds Z, Iyer SL, Chamberlin GC, Vyas TD, Goldberg MB, Vyas JM, Li JZ, Lemieux JE, Siedner MJ, Barczak AK. (2022) Duration of

- Shedding of Culturable Virus in SARS-CoV-2 Omicron (BA.1) Infection. *N Engl J Med*, 387: 275-277.
47. Bouton TC, Atarere J, Turcinovic J, Seitz S, Sher-Jan C, Gilbert M, White L, Zhou Z, Hossain MM, Overbeck V, Doucette-Stamm L, Platt J, Landsberg HE, Hamer DH, Klapperich C, Jacobson KR, Connor JH. (2022) Viral dynamics of Omicron and Delta SARS-CoV-2 variants with implications for timing of release from isolation: a longitudinal cohort study. *Clin Infect Dis*, doi:10.1093/cid/ciac510.
 48. Fontana LM, Villamagna AH, Sikka MK, McGregor JC. (2021) Understanding viral shedding of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2): Review of current literature. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 42: 659-668.
 49. Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, Pryce R, Williamson BN, Anzick SL, Barbian K, Judson SD, Fischer ER, Martens C, Bowden TA, de Wit E, Riedo FX, Munster VJ. (2020) Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. *Cell*, 183: 1901-1912.e1909.
 50. Choi B, Choudhary MC, Regan J, Sparks JA, Padera RF, Qiu X, Solomon IH, Kuo HH, Boucau J, Bowman K, Adhikari UD, Winkler ML, Mueller AA, Hsu TY, Desjardins M, Baden LR, Chan BT, Walker BD, Lichterfeld M, Brigl M, Kwon DS, Kanjilal S, Richardson ET, Jonsson AH, Alter G, Barczak AK, Hanage WP, Yu XG, Gaiha GD, Seaman MS, Cernadas M, Li JZ. (2020) Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med*, 383: 2291-2293.
 51. Aydillo T, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, van de Guchte A, Khan Z, Obla A, Dutta J, van Bakel H, Aberg J, García-Sastre A, Shah G, Hohl T, Papanicolaou G, Perales MA, Sepkowitz K, Babady NE, Kamboj M. (2020) Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer. *N Engl J Med*, 383: 2586-2588.
 52. Tarhini H, Recoing A, Bridier-Nahmias A, Rahi M, Lambert C, Martres P, Lucet JC, Rioux C, Bouzid D, Lebourgeois S, Descamps D, Yazdanpanah Y, Le Hingrat Q, Lescure FX, Visseaux B. (2021) Long-Term Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infectiousness Among Three

- Immunocompromised Patients: From Prolonged Viral Shedding to SARS-CoV-2 Superinfection. *J Infect Dis*, 223: 1522-1527.
53. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Malek JA, Ahmed AA, Mohamoud YA, Younuskuju S, Ayoub HH, Al Kanaani Z, Al Khal A, Al Kuwari E, Butt AA, Coyle P, Jeremijenko A, Kaleeckal AH, Latif AN, Shaik RM, Abdul Rahim HF, Yassine HM, Al Kuwari MG, Al Romaihi HE, Al-Thani MH, Bertollini R. (2021) Assessment of the Risk of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Reinfection in an Intense Reexposure Setting. *Clin Infect Dis*, 73: e1830-e1840.
 54. Leidi A, Koegler F, Dumont R, Dubos R, Zaballa ME, Piumatti G, Coen M, Berner A, Darbellay Farhoumand P, Vetter P, Vuilleumier N, Kaiser L, Courvoisier D, Azman AS, Guessous I, Stringhini S. (2022) Risk of Reinfection After Seroconversion to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A Population-based Propensity-score Matched Cohort Study. *Clin Infect Dis*, 74: 622-629.
 55. Lawandi A, Warner S, Sun J, Demirkale CY, Danner RL, Klompas M, Gundlapalli A, Datta D, Harris AM, Morris SB, Natarajan P, Kadri SS. (2022) Suspected Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-COV-2) Reinfections: Incidence, Predictors, and Healthcare Use Among Patients at 238 US Healthcare Facilities, 1 June 2020 to 28 February 2021. *Clin Infect Dis*, 74: 1489-1492.
 56. Slezak J, Bruxvoort K, Fischer H, Broder B, Ackerson B, Tartof S. (2021) Rate and severity of suspected SARS-Cov-2 reinfection in a cohort of PCR-positive COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect*, 27: 1860.e1867-1860.e1810.
 57. Altarawneh HN, Chemaitelly H, Ayoub HH, Hasan MR, Coyle P, Yassine HM, Al-Khatib HA, Smatti MK, Al-Kanaani Z, Al-Kuwari E, Jeremijenko A, Kaleeckal AH, Latif AN, Shaik RM, Abdul-Rahim HF, Nasrallah GK, Al-Kuwari MG, Butt AA, Al-Romaihi HE, Al-Thani MH, Al-Khal A, Bertollini R, Tang P, Abu-Raddad LJ. (2022) Protective Effect of Previous SARS-CoV-2 Infection against Omicron BA.4 and BA.5 Subvariants. *N Engl J Med*, 387: 1620-1622.
 58. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX,

- Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. (2020) A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579: 270-273.
59. Salamanna F, Maglio M, Landini MP, Fini M. (2020) Body Localization of ACE-2: On the Trail of the Keyhole of SARS-CoV-2. *Front Med (Lausanne)*, 7: 594495.
 60. Gralinski LE, Menachery VD. (2020) Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*, 12.
 61. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W. (2020) A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, 382: 727-733.
 62. Cholankeril G, Podboy A, Aivaliotis VI, Tarlow B, Pham EA, Spencer SP, Kim D, Hsing A, Ahmed A. (2020) High Prevalence of Concurrent Gastrointestinal Manifestations in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Early Experience From California. *Gastroenterology*, 159: 775-777.
 63. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. (2020) Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*, 158: 1831-1833.e1833.
 64. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395: 497-506.
 65. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. (2020) Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 323: 1061-1069.
 66. Zayet S, Kadiane-Oussou NJ, Lepiller Q, Zahra H, Royer PY, Toko L, Gendrin V, Klopfenstein T. (2020) Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes Infect*, 22: 481-488.
 67. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MM, Spijker R, Hooft L, Emperador D, Dittrich S, Domen J, Horn SRA, Van den Bruel A. (2020) Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or

- hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 7: Cd013665.
68. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, Tie Y, Fullerton KE. (2020) Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 69: 759-765.
 69. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, Louca P, May A, Figueiredo JC, Hu C, Molteni E, Canas L, Österdahl MF, Modat M, Sudre CH, Fox B, Hammers A, Wolf J, Capdevila J, Chan AT, David SP, Steves CJ, Ourselin S, Spector TD. (2022) Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet*, 399: 1618-1624.
 70. de Almeida-Pititto B, Dualib PM, Zajdenverg L, Dantas JR, de Souza FD, Rodacki M, Bertoluci MC. (2020) Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*, 12: 75.
 71. Turk C, Turk S, Malkan UY, Haznedaroglu IC. (2020) Three critical clinicobiological phases of the human SARS-associated coronavirus infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 24: 8606-8620.
 72. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. (2020) COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 395: 1033-1034.
 73. Liu Y, Mao B, Liang S, Yang JW, Lu HW, Chai YH, Wang L, Zhang L, Li QH, Zhao L, He Y, Gu XL, Ji XB, Li L, Jie ZJ, Li Q, Li XY, Lu HZ, Zhang WH, Song YL, Qu JM, Xu JF. (2020) Association between age and clinical characteristics and outcomes of COVID-19. *Eur Respir J*, 55.
 74. Tian J, Yuan X, Xiao J, Zhong Q, Yang C, Liu B, Cai Y, Lu Z, Wang J, Wang Y, Liu S, Cheng B, Wang J, Zhang M, Wang L, Niu S, Yao Z, Deng X, Zhou F, Wei W, Li Q, Chen X, Chen W, Yang Q, Wu S, Fan J, Shu B, Hu Z, Wang S, Yang XP, Liu W, Miao X, Wang Z. (2020) Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*, 21: 893-903.

75. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. (2020) Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*, 180: 934-943.
76. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, Shchendrygina A, Escher F, Vasa-Nicotera M, Zeiher AM, Vehreschild M, Nagel E. (2020) Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*, 5: 1265-1273.
77. Wu Z, McGoogan JM. (2020) Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*, 323: 1239-1242.
78. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, Mou HM, Wang LH, Zhang HR, Fu WJ, Luo T, Liu F, Guo QN, Chen C, Xiao HL, Guo HT, Lin S, Xiang DF, Shi Y, Pan GQ, Li QR, Huang X, Cui Y, Liu XZ, Tang W, Pan PF, Huang XQ, Ding YQ, Bian XW. (2020) [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 49: 411-417.
79. Armstrong RA, Kane AD, Kursumovic E, Oglesby FC, Cook TM. (2021) Mortality in patients admitted to intensive care with COVID-19: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia*, 76: 537-548.
80. Bennett KE, Mullooly M, O'Loughlin M, Fitzgerald M, O'Donnell J, O'Connor L, Oza A, Cuddihy J. (2021) Underlying conditions and risk of hospitalisation, ICU admission and mortality among those with COVID-19 in Ireland: A national surveillance study. *Lancet Reg Health Eur*, 5: 100097.
81. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, Aaron JG, Claassen J, Rabbani LE, Hastie J, Hochman BR, Salazar-Schicchi J, Yip NH, Brodie D, O'Donnell MR. (2020) Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*, 395: 1763-1770.

82. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. (2020) Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*, 191: 145-147.
83. Moll M, Zon RL, Sylvester KW, Chen EC, Cheng V, Connell NT, Fredenburgh LE, Baron RM, Cho MH, Woolley AE, Connors JM. (2020) VTE in ICU Patients With COVID-19. *Chest*, 158: 2130-2135.
84. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Fagot Gandet F, Fafi-Kremer S, Castelain V, Schneider F, Grunebaum L, Anglés-Cano E, Sattler L, Mertes PM, Meziani F. (2020) High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*, 46: 1089-1098.
85. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Jerndal H, Lundevaller EH, Sund M, Lindmark K, Fors Connolly AM. (2022) Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. *Bmj*, 377: e069590.
86. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, Ma K, Xu D, Yu H, Wang H, Wang T, Guo W, Chen J, Ding C, Zhang X, Huang J, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. (2020) Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *Bmj*, 368: m1091.
87. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, Korálnik IJ. (2020) Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol*, 7: 2221-2230.
88. Yong SJ. (2021) Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*, 53: 737-754.
89. Infectious Disease Society of America (IDSA). IDSA Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Molecular Diagnostic Testing. 2020.
90. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting and Handling of Clinical Specimens for COVID-19 Testing. 2021.
91. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19-How to Protect Yourself and Others. 2023.

92. Daniel W, Nivet M, Warner J, Podolsky DK. (2021) Early Evidence of the Effect of SARS-CoV-2 Vaccine at One Medical Center. *New England Journal of Medicine*, 384: 1962-1963.
93. Pawlowski C, Lenehan P, Puranik A, Agarwal V, Venkatakrishnan AJ, Niesen MJM, O'Horo JC, Virk A, Swift MD, Badley AD, Halamka J, Soundararajan V. (2021) FDA-authorized mRNA COVID-19 vaccines are effective per real-world evidence synthesized across a multi-state health system. *Med (N Y)*, 2: 979-992.e978.
94. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, Brooks N, Smaja M, Mircus G, Pan K, Southern J, Swerdlow DL, Jodar L, Levy Y, Alroy-Preis S. (2021) Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet*, 397: 1819-1829.
95. Tenforde MW, Olson SM, Self WH, Talbot HK, Lindsell CJ, Steingrub JS, Shapiro NI, Ginde AA, Douin DJ, Prekker ME, Brown SM, Peltan ID, Gong MN, Mohamed A, Khan A, Exline MC, Files DC, Gibbs KW, Stubblefield WB, Casey JD, Rice TW, Grijalva CG, Hager DN, Shehu A, Qadir N, Chang SY, Wilson JG, Gaglani M, Murthy K, Calhoun N, Monto AS, Martin ET, Malani A, Zimmerman RK, Silveira FP, Middleton DB, Zhu Y, Wyatt D, Stephenson M, Baughman A, Womack KN, Hart KW, Kobayashi M, Verani JR, Patel MM. (2021) Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Among Hospitalized Adults Aged ≥ 65 Years - United States, January-March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 70: 674-679.
96. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, Simmons R, Cottrell S, Roberts R, O'Doherty M, Brown K, Cameron C, Stockton D, McMenamin J, Ramsay M. (2021) Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *Bmj*, 373: n1088.
97. Vokó Z, Kiss Z, Surján G, Surján O, Barcza Z, Pályi B, Formanek-Balku E, Molnár GA, Herczeg R, Gyenesei A, Miseta A, Kollár L, Wittmann I, Müller C, Kásler M.

- (2022) Nationwide effectiveness of five SARS-CoV-2 vaccines in Hungary-the HUN-VE study. *Clin Microbiol Infect*, 28: 398-404.
98. Veress G. Általános virológia-A vírusok terjedése. In: Mária T (szerk.), *Orvosi Virologia*. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2023: 28:34.
 99. European Medicines Agency. Alkalmazási előírás-Comirnaty. 2021.
 100. European Medicines Agency. Alkalmazási előírás-Spikevax. 2021.
 101. Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet. Alkalmazási előírás-Gam-COVID-Vac. 2021.
 102. European medicines Agency. Alkalmazási előírás-Vaxzevria. Vol. 04 February 2023, 2021.
 103. European Medicines Agency. Alkalmazási előírás-JCOVDEN. 2021.
 104. Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet. Alkalmazási előírás-Vero Cell. 2021.
 105. Kiss Z, Wittmann I, Polivka L, Surján G, Surján O, Barcza Z, Molnár GA, Nagy D, Müller V, Bogos K, Nagy P, Kenessey I, Wéber A, Pálosi M, Szlávik J, Schaff Z, Szekanez Z, Müller C, Kásler M, Vokó Z. (2022) Nationwide Effectiveness of First and Second SARS-CoV2 Booster Vaccines During the Delta and Omicron Pandemic Waves in Hungary (HUN-VE 2 Study). *Front Immunol*, 13: 905585.
 106. Msemburi W, Karlinsky A, Knutson V, Aleshin-Guendel S, Chatterji S, Wakefield J. (2023) The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. *Nature*, 613: 130-137.
 107. (2022) Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet*, 399: 1513-1536.
 108. Bogos K, Kiss Z, Kerpel Fronius A, Temesi G, Elek J, Madurka I, Cselkó Z, Csányi P, Abonyi-Tóth Z, Rokszin G, Barcza Z, Moldvay J. (2021) Different Trends in Excess Mortality in a Central European Country Compared to Main European Regions in the Year of the COVID-19 Pandemic (2020): a Hungarian Analysis. *Pathol Oncol Res*, 27: 1609774.
 109. Röst G, Bartha FA, Bogya N, Boldog P, Dénes A, Ferenci T, Horváth KJ, Juhász A, Nagy C, Tekeli T, Vizi Z, Oroszi B. (2020) Early Phase of the COVID-19 Outbreak in Hungary and Post-Lockdown Scenarios. *Viruses*, 12.

110. Horváth JK, Komlós K, Krisztalovics K, Röst G, Oroszi B. (2022) A COVID-19 világvjárvány első két éve Magyarországon. *Népegészségügy*, 1: 6:19.
111. Merkely B, Szabó AJ, Kosztin A, Berényi E, Sebestyén A, Lengyel C, Merkely G, Karády J, Várkonyi I, Papp C, Miseta A, Betlehem J, Burián K, Csóka I, Vásárhelyi B, Ludwig E, Prinz G, Sinkó J, Hankó B, Varga P, Fülöp G, Mag K, Vokó Z. (2020) Novel coronavirus epidemic in the Hungarian population, a cross-sectional nationwide survey to support the exit policy in Hungary. *Geroscience*, 42: 1063-1074.
112. Our World in Data. COVID-19 Data Explorer. 2023.
113. Atluri K, Aimlin I, Arora S. (2022) Current Effective Therapeutics in Management of COVID-19. *J Clin Med*, 11.
114. Institute of Medicine Division of Health P, Disease P. In: Berg RL, Cassells JS (szerk.), *The Second Fifty Years: Promoting Health and Preventing Disability*, doi:10.17226/1578. National Academies Press (US) Copyright © 1990 by the National Academy of Sciences., Washington (DC), 1992.
115. Romero Starke K, Reissig D, Petereit-Haack G, Schmauder S, Nienhaus A, Seidler A. (2021) The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: a systematic review with meta-analysis. *BMJ Global Health*, 6: e006434.
116. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, Liu L, Shan H, Lei C-l, Hui DSC, Du B, Li L-j, Zeng G, Yuen K-Y, Chen R-c, Tang C-l, Wang T, Chen P-y, Xiang J, Li S-y, Wang J-l, Liang Z-j, Peng Y-x, Wei L, Liu Y, Hu Y-h, Peng P, Wang J-m, Liu J-y, Chen Z, Li G, Zheng Z-j, Qiu S-q, Luo J, Ye C-j, Zhu S-y, Zhong N-s. (2020) Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382: 1708-1720.
117. Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. (2020) Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol*, 20: 442-447.
118. Kong KA, Jung S, Yu M, Park J, Kang IS. (2021) Association Between Cardiovascular Risk Factors and the Severity of Coronavirus Disease 2019: Nationwide Epidemiological Study in Korea. *Front Cardiovasc Med*, 8: 732518.

119. Kharroubi SA, Diab-El-Harake M. (2022) Sex-differences in COVID-19 diagnosis, risk factors and disease comorbidities: A large US-based cohort study. *Front Public Health*, 10: 1029190.
120. Rahmani-Kukia N, Abbasi A. (2021) Physiological and Immunological Causes of the Susceptibility of Chronic Inflammatory Patients to COVID-19 Infection: Focus on Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12: 576412.
121. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z, Zhao Y. (2020) Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*, 109: 531-538.
122. World Health Organization. Hypertension. 2021.
123. Pranata R, Lim MA, Huang I, Raharjo SB, Lukito AA. (2020) Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 21: 1470320320926899.
124. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, Liu XQ, Chen RC, Tang CL, Wang T, Ou CQ, Li L, Chen PY, Sang L, Wang W, Li JF, Li CC, Ou LM, Cheng B, Xiong S, Ni ZY, Xiang J, Hu Y, Liu L, Shan H, Lei CL, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Cheng LL, Ye F, Li SY, Zheng JP, Zhang NF, Zhong NS, He JX. (2020) Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*, 55.
125. Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Ferri C, Salvetti M, Volpe M. (2020) Age and Multimorbidity Predict Death Among COVID-19 Patients: Results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of Hypertension. *Hypertension*, 76: 366-372.
126. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395: 1054-1062.
127. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. (2021) COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. *Clin Investig Arterioscler*, 33: 151-157.

128. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. (2021) COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*, 17: 11-30.
129. Remuzzi A, Remuzzi G. (2020) COVID-19 and Italy: what next? *Lancet*, 395: 1225-1228.
130. Zumla A, Hui DS, Perlman S. (2015) Middle East respiratory syndrome. *Lancet*, 386: 995-1007.
131. World Health Organization. Diabetes. 2022.
132. Központi Statisztikai Hivatal. Összefoglaló táblák (STADAT) - Egészségi állapot (2005–2019). KSH.
133. (2017) Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*, 390: 2627-2642.
134. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weiderpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ. (2010) Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*, 363: 2211-2219.
135. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. (2016) Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*, 375: 794-798.
136. Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, Stevens GA, Woodward M, Wormser D, Kaptoge S, Whitlock G, Qiao Q, Lewington S, Di Angelantonio E, Vander Hoorn S, Lawes CM, Ali MK, Mozaffarian D, Ezzati M. (2013) The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PLoS One*, 8: e65174.
137. Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, Sarwar N, Kizer JR, Lawlor DA, Nordestgaard BG, Ridker P, Salomaa V, Stevens J, Woodward M, Sattar N, Collins R, Thompson SG, Whitlock G, Danesh J. (2011) Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity

- with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*, 377: 1085-1095.
138. Honce R, Schultz-Cherry S. (2019) Impact of Obesity on Influenza A Virus Pathogenesis, Immune Response, and Evolution. *Front Immunol*, 10: 1071.
 139. Sun Y, Wang Q, Yang G, Lin C, Zhang Y, Yang P. (2016) Weight and prognosis for influenza A(H1N1)pdm09 infection during the pandemic period between 2009 and 2011: a systematic review of observational studies with meta-analysis. *Infect Dis (Lond)*, 48: 813-822.
 140. Van Kerkhove MD, Vandemaële KA, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA, Carlino LO, Owen R, Paterson B, Pelletier L, Vachon J, Gonzalez C, Hongjie Y, Zijian F, Chuang SK, Au A, Buda S, Krause G, Haas W, Bonmarin I, Taniguichi K, Nakajima K, Shobayashi T, Takayama Y, Sunagawa T, Heraud JM, Orelle A, Palacios E, van der Sande MA, Wielders CC, Hunt D, Cutter J, Lee VJ, Thomas J, Santa-Olalla P, Sierra-Moros MJ, Hanshaoworakul W, Ungchusak K, Pebody R, Jain S, Mounts AW. (2011) Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med*, 8: e1001053.
 141. Kass DA, Duggal P, Cingolani O. (2020) Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet*, 395: 1544-1545.
 142. Kimura T, Namkoong H. (2020) Susceptibility of the obese population to COVID-19. *Int J Infect Dis*, 101: 380-381.
 143. Központi Statisztikai Hivatal. Összefoglaló táblák (STADAT) - A népesség megoszlása tápláltság szerint a testtömeg-index (BMI) alapján (2009–). KSH.
 144. Serafim RB, Póvoa P, Souza-Dantas V, Kalil AC, Salluh JIF. (2021) Clinical course and outcomes of critically ill patients with COVID-19 infection: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*, 27: 47-54.
 145. Buetti N, Ruckly S, de Montmollin E, Reignier J, Terzi N, Cohen Y, Siami S, Dupuis C, Timsit JF. (2021) COVID-19 increased the risk of ICU-acquired bloodstream infections: a case-cohort study from the multicentric OUTCOMEREA network. *Intensive Care Med*, 47: 180-187.
 146. Bonazzetti C, Morena V, Giacomelli A, Oreni L, Casalini G, Galimberti LR, Bolis M, Rimoldi M, Ballone E, Colombo R, Ridolfo AL, Antinori S. (2021)

- Unexpectedly High Frequency of Enterococcal Bloodstream Infections in Coronavirus Disease 2019 Patients Admitted to an Italian ICU: An Observational Study. *Crit Care Med*, 49: e31-e40.
147. European Union. Legislation 2012/506/EU: Commission Implementing Decision of 8 August 2012 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council (notified under document C(2012) 5538) (1). In: *Official Journal of the European Union* Vol. 55, 2012.
 148. Nemzeti Népegészségügyi Központ. Mikrobiológiai körlevél; Multirezisztens kórokozók szűrése - Módszertani ajánlás Mikrobiológiai Laboratóriumok számára. 2021.
 149. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical breakpoints and dosing of antibiotics.
 150. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST guideline for the detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance.
 151. Nagy É, Golopencza P, Barcs I, Ludwig E. (2023) Comparison of COVID-19 Severity and Mortality Rates in the First Four Epidemic Waves in Hungary in a Single-Center Study with Special Regard to Critically Ill Patients in an Intensive Care Unit. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 8: 153.
 152. Nagy É, Cseh V, Barcs I, Ludwig E. (2023) The Impact of Comorbidities and Obesity on the Severity and Outcome of COVID-19 in Hospitalized Patients-A Retrospective Study in a Hungarian Hospital. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20: 1372.
 153. Boldog P, Tekeli T, Vizi Z, Dénes A, Bartha FA, Röst G. (2020) Risk Assessment of Novel Coronavirus COVID-19 Outbreaks Outside China. *J Clin Med*, 9.
 154. Böjti PP, Szilágyi G, Dobi B, Stang R, Szikora I, Kis B, Kornfeld Á, Óváry C, Eröss L, Banczerowski P, Kuczyński W, Bereczki D. (2021) Impact of COVID-19 on ischemic stroke care in Hungary. *Geroscience*, 43: 2231-2248.
 155. Danics K, Pesti A, Törő K, Kiss-Dala N, Szlávik J, Lakatos B, Radnai A, Balázs T, Bacskai M, Dobi D, Várkonyi T, Glasz T, Lotz G, Kiss A, Schaff Z, Vályi-Nagy I.

- (2021) A COVID-19-association-dependent categorization of death causes in 100 autopsy cases. *Geroscience*, 43: 2265-2287.
156. Fagyas M, Bánhegyi V, Úri K, Enyedi A, Lizanecz E, Mányiné IS, Mártha L, Fülöp G, Radovits T, Pólos M, Merkely B, Kovács Á, Szilvássy Z, Ungvári Z, Édes I, Csanádi Z, Boczán J, Takács I, Szabó G, Balla J, Balla G, Seferovic P, Papp Z, Tóth A. (2021) Changes in the SARS-CoV-2 cellular receptor ACE2 levels in cardiovascular patients: a potential biomarker for the stratification of COVID-19 patients. *Geroscience*, 43: 2289-2304.
157. Fazekas-Pongor V, Szarvas Z, Nagy ND, Péterfi A, Ungvári Z, Horváth VJ, Mészáros S, Tabák AG. (2022) Different patterns of excess all-cause mortality by age and sex in Hungary during the 2(nd) and 3(rd) waves of the COVID-19 pandemic. *Geroscience*, doi:10.1007/s11357-022-00622-3: 1-9.
158. Fekete M, Horvath A, Santa B, Tomisa G, Szollosi G, Ungvari Z, Fazekas-Pongor V, Major D, Tarantini S, Varga JT. (2022) COVID-19 vaccination coverage in patients with chronic obstructive pulmonary disease - A cross-sectional study in Hungary. *Vaccine*, doi:10.1016/j.vaccine.2022.11.020.
159. Ferenci T. (2021) Different approaches to quantify years of life lost from COVID-19. *Eur J Epidemiol*, 36: 589-597.
160. Horváth JK, Ferenci T, Ferenczi A, Túri G, Röst G, Oroszi B. (2022) Real-Time Monitoring of the Effectiveness of Six COVID-19 Vaccines against Laboratory-Confirmed COVID-19 in Hungary in 2021 Using the Screening Method. *Vaccines (Basel)*, 10.
161. Horváth RA, Sütő Z, Cséke B, Schranz D, Darnai G, Kovács N, Janszky I, Janszky J. (2022) Epilepsy is overrepresented among young people who died from COVID-19: Analysis of nationwide mortality data in Hungary. *Seizure*, 94: 136-141.
162. Horváth VJ, Hajdú N, Vági O, Schnábel K, Szelke E, Körei AE, Békeffy M, Svébis MM, Domján BA, Berényi T, Takács I, Ungvári Z, Kun A, Tabák Á G. (2021) Comparison of clinical characteristics of patients with pandemic SARS-CoV-2-related and community-acquired pneumonias in Hungary - a pilot historical case-control study. *Geroscience*, 43: 53-64.

163. Kemenesi G, Kornya L, Tóth GE, Kurucz K, Zeghibib S, Somogyi BA, Zöldi V, Urbán P, Herczeg R, Jakab F. (2020) Nursing homes and the elderly regarding the COVID-19 pandemic: situation report from Hungary. *Geroscience*, 42: 1093-1099.
164. Kiss-Dala N, Szabo BG, Lakatos B, Reti M, Szlavik J, Valyi-Nagy I. (2022) Use of convalescent plasma therapy in hospitalised adult patients with non-critical COVID-19: a focus on the elderly from Hungary. *Geroscience*, doi:10.1007/s11357-022-00683-4: 1-19.
165. Oroszi B, Juhász A, Nagy C, Horváth JK, McKee M, Ádány R. (2021) Unequal burden of COVID-19 in Hungary: a geographical and socioeconomic analysis of the second wave of the pandemic. *BMJ Glob Health*, 6.
166. Palásti P, Visnyovszki Á, Csizmadia S, Matúz M, Szabó Z, Hajdú E, Vattay D, Palkó A, Kincses TZ, Fejes Z. (2021) The first wave of the COVID-19 pandemic in Southern Hungary: Epidemiology, symptoms and signs. *Imaging*, 13: 142-151.
167. Sándor J, Vincze F, Shrikant ML, Kőrösi L, Ulicska L, Kósa K, Ádány R. (2022) COVID-19 vaccination coverage in deprived populations living in segregated colonies: A nationwide cross-sectional study in Hungary. *PLoS One*, 17: e0264363.
168. Szabo BG, Lakatos B, Bobek I, Szabo E, Szlavik J, Vályi-Nagy I. (2021) Invasive fungal infections among critically ill adult COVID-19 patients: First experiences from the national centre in Hungary. *J Mycol Med*, 31: 101198.
169. Tarcsai KR, Corolciuc O, Tordai A, Ongrádi J. (2022) SARS-CoV-2 infection in HIV-infected patients: potential role in the high mutational load of the Omicron variant emerging in South Africa. *Geroscience*, doi:10.1007/s11357-022-00603-6: 1-9.
170. Vokó Z, Kiss Z, Surján G, Surján O, Barcza Z, Wittmann I, Molnár GA, Nagy D, Müller V, Bogos K, Nagy P, Kenessey I, Wéber A, Polivka L, Pálosi M, Szlavik J, Rokszin G, Müller C, Szekanecz Z, Kásler M. (2022) Effectiveness and Waning of Protection With Different SARS-CoV-2 Primary and Booster Vaccines During the Delta Pandemic Wave in 2021 in Hungary (HUN-VE 3 Study). *Front Immunol*, 13: 919408.
171. Vokó Z, Pitter JG. (2020) The effect of social distance measures on COVID-19 epidemics in Europe: an interrupted time series analysis. *Geroscience*, 42: 1075-1082.

172. Oroszi B, Horváth J, Túri G, Krisztalovics K, Röst G. (2021) Az epidemiológiai surveillance és járvány matematikai előrejelzések szerepe a pandémiás hullámok megelőzésében, mérséklésében – hol tartunk most, és hová kellene eljutni. *Scientia et Securitas*, 2: 38-53.
173. Bozóky G, Ruby É, Mohos A, Bozóky I, Göcző K. (2021) Thromboemboliás szövődmények COVID–19-betegekben. *Orvosi Hetilap*, 162: 1710-1716.
174. Jun T, Nirenberg S, Weinberger T, Sharma N, Pujadas E, Cordon-Cardo C, Kovatch P, Huang KL. (2021) Analysis of sex-specific risk factors and clinical outcomes in COVID-19. *Commun Med (Lond)*, 1: 3.
175. Zsichla L, Müller V. (2023) Risk Factors of Severe COVID-19: A Review of Host, Viral and Environmental Factors. *Viruses*, 15: 175.
176. vom Steeg LG, Klein SL. (2016) SeXX Matters in Infectious Disease Pathogenesis. *PLoS Pathog*, 12: e1005374.
177. Barnes CO, Jette CA, Abernathy ME, Dam KA, Esswein SR, Gristick HB, Malyutin AG, Sharaf NG, Huey-Tubman KE, Lee YE, Robbiani DF, Nussenzweig MC, West AP, Jr., Bjorkman PJ. (2020) SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies. *Nature*, 588: 682-687.
178. Chang TH, Chou CC, Chang LY. (2020) Effect of obesity and body mass index on coronavirus disease 2019 severity: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*, 21: e13089.
179. Dalamaga M, Christodoulatos GS, Karampela I, Vallianou N, Apovian CM. (2021) Understanding the Co-Epidemic of Obesity and COVID-19: Current Evidence, Comparison with Previous Epidemics, Mechanisms, and Preventive and Therapeutic Perspectives. *Curr Obes Rep*, 10: 214-243.
180. Földi M, Farkas N, Kiss S, Zádori N, Váncsa S, Szakó L, Dembrovszky F, Solymár M, Bartalis E, Szakács Z, Hartmann P, Pár G, Eröss B, Molnár Z, Hegyi P, Szentesi A. (2020) Obesity is a risk factor for developing critical condition in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*, 21: e13095.
181. Huang Y, Lu Y, Huang YM, Wang M, Ling W, Sui Y, Zhao HL. (2020) Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*, 113: 154378.

182. Johnson S, Mielke N, Mathew T, Maine GN, Chen NW, Bahl A. (2022) Predictors of hospitalization and severe disease due to breakthrough SARS-CoV-2 infection in fully vaccinated individuals. *J Am Coll Emerg Physicians Open*, 3: e12793.
183. Kwok S, Adam S, Ho JH, Iqbal Z, Turkington P, Razvi S, Le Roux CW, Soran H, Syed AA. (2020) Obesity: A critical risk factor in the COVID-19 pandemic. *Clin Obes*, 10: e12403.
184. Michalakis K, Panagiotou G, Ilias I, Pazaitou-Panayiotou K. (2021) Obesity and COVID-19: A jigsaw puzzle with still missing pieces. *Clin Obes*, 11: e12420.
185. Raeisi T, Mozaffari H, Sepehri N, Darand M, Razi B, Garousi N, Alizadeh M, Alizadeh S. (2022) The negative impact of obesity on the occurrence and prognosis of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) disease: a systematic review and meta-analysis. *Eat Weight Disord*, 27: 893-911.
186. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, Labreuche J, Mathieu D, Pattou F, Jourdain M. (2020) High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)*, 28: 1195-1199.
187. Smati S, Tramunt B, Wargny M, Caussy C, Gaborit B, Vatier C, Vergès B, Ancelle D, Amadou C, Bachir LA, Bourron O, Coffin-Boutreux C, Barraud S, Dorange A, Fremy B, Gautier JF, Germain N, Larger E, Laugier-Robiolle S, Meyer L, Monier A, Moura I, Potier L, Sabbah N, Seret-Bégué D, Winiszewski P, Pichelin M, Saulnier PJ, Hadjadj S, Cariou B, Gourdy P. (2021) Relationship between obesity and severe COVID-19 outcomes in patients with type 2 diabetes: Results from the CORONADO study. *Diabetes Obes Metab*, 23: 391-403.
188. Westheim AJF, Bitorina AV, Theys J, Shiri-Sverdlov R. (2021) COVID-19 infection, progression, and vaccination: Focus on obesity and related metabolic disturbances. *Obes Rev*, 22: e13313.
189. Giacobbe DR, Battaglini D, Ball L, Brunetti I, Bruzzone B, Codda G, Crea F, De Maria A, Dentone C, Di Biagio A, Icardi G, Magnasco L, Marchese A, Mikulska M, Orsi A, Patroniti N, Robba C, Signori A, Taramasso L, Vena A, Pelosi P, Bassetti M. (2020) Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J Clin Invest*, 50: e13319.

190. Cataldo MA, Tetaj N, Selleri M, Marchioni L, Capone A, Caraffa E, Caro AD, Petrosillo N. (2020) Incidence of bacterial and fungal bloodstream infections in COVID-19 patients in intensive care: An alarming "collateral effect". *J Glob Antimicrob Resist*, 23: 290-291.
191. Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő. Kórházi ágyszám- és betegforgalmi kimutatás. 2017.
192. Aziz M, Haghbin H, Abu Sitta E, Nawras Y, Fatima R, Sharma S, Lee-Smith W, Duggan J, Kammeyer JA, Hanrahan J, Assaly R. (2021) Efficacy of tocilizumab in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*, 93: 1620-1630.
193. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. (2020) Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*, 81: 266-275.
194. Bernard-Raichon L, Venzon M, Klein J, Axelrad JE, Zhang C, Sullivan AP, Hussey GA, Casanovas-Massana A, Noval MG, Valero-Jimenez AM, Gago J, Putzel G, Pironti A, Wilder E, Thorpe LE, Littman DR, Dittmann M, Stapleford KA, Shopsis B, Torres VJ, Ko AI, Iwasaki A, Cadwell K, Schluter J. (2022) Gut microbiome dysbiosis in antibiotic-treated COVID-19 patients is associated with microbial translocation and bacteremia. *Nat Commun*, 13: 5926.

X. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Disszertáció alapját képező közlemények:

Nagy É. Cseh V, Barcs I, Ludwig E. The impact of comorbidities and obesity on the severity and outcome of COVID-19 in hospitalized patients—A retrospective study in a Hungarian hospital.

INTERNATIONAL JOURNAL OF ENVIRONMENTAL RESEARCH AND PUBLIC HEALTH. 2023; 20(2):1372. doi: 10.3390/ijerph20021372

IF: 4,614

Nagy, É.; Golopencza, P.; Barcs, I.; Ludwig, E. Comparison of COVID-19 Severity and Mortality Rates in the First Four Epidemic Waves in Hungary in a Single-Center Study with Special Regard to Critically Ill Patients in an Intensive Care Unit.

TROPICAL MEDICINE AND INFECTIOUS DISEASE. 2023; 8(3):153. doi: 10.3390/tropicalmed8030153

IF: 3,711

Disszertáció témájától független közlemények:

Nagy É., Higyisán I, Kálmán Zs, Barcs I. Vancomycin-rezisztens Enterococcus fertőzések a Bajcsy-Zsilinszky Kórházban.

IME: INTERDISZCIPLINÁRIS MAGYAR EGÉSZSÉGÜGY / INFORMATIKA ÉS MENEDZSMENT AZ EGÉSZSÉGÜGYBEN. 2016; 15(9) 26:32

Nagy É., Rákay E, Szabadka H, Barcs I. A Bajcsy Kórház esete a Legionellával.

IME: INTERDISZCIPLINÁRIS MAGYAR EGÉSZSÉGÜGY / INFORMATIKA ÉS MENEDZSMENT AZ EGÉSZSÉGÜGYBEN. 2018; 1(3); 18:22

Σ IF: 8,325*

*várható IF érték

XI. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm témavezetőmnek, *Dr. Barcs Istvánnak*, hogy felkeltette érdeklődésemet az epidemiológiai kutatások iránt, doktori munkámat a kezdetektől fogva támogatta, valamint szakmai segítséget nyújtott a disszertáció és a publikációk megírásában és lektorálásában.

Szeretném hálás köszönetemet kifejezni *Dr. Ludwig Endre* infektológus Professzor Úrnak, hogy a szárnyai alá véve magas színvonalú szakmai segítségével, tanácsaival útmutatást adott és bátorított nehéz napjaimon. Külön köszönöm, hogy a rendkívül elfoglalt mindennapjaiban időt szakított a publikációim kritikus átolvasására és megtanított a precíz, tudományos és kutatói gondolkodás- és írásmódra.

Köszönöm a Bajcsy-Zsilinszky Kórház vezetőségének – *Dr. Bodnár Attila* és *Dr. Stubnya Gusztáv* Ph.D. korábbi főigazgatóknak, valamint *Dr. Óváry Csaba* PhD főigazgató Úrnak és *Dr. Révai Róbert* Ph.D. orvosigazgató Úrnak -, a támogatást és hogy lehetőséget biztosítottak a kutatásomhoz.

Hálás vagyok a Bajcsy-Zsilinszky Kórház Intézményi Infekciókontroll Osztályán dolgozó munkatársaimnak, akik a COVID-19 pandémia idején a kutatás alapját képező adatgyűjtést végezték. Köszönöm szakmai vezetőimnek, *Dr. Rákay Erzsébet* és *Dr. Kurcz Andrea* higiénikus főorvosoknak a bátorítást, szakmai segítséget és emberséges, támogató hozzáállásukat a kutatómunkámhoz.

A disszertáció témája miatt szeretném megragadni az alkalmat, hogy elismerésemet és köszönetemet fejezzem ki valamennyi egészségügyi dolgozónak, akik a COVID-19 pandémia alatt önfeláldozóan és fáradhatatlanul dolgoztak a frontvonalban.

Külön köszönöm a Doktori Iskola Kutatásmenedzsment Munkacsoportjának, hogy reménytelenségemben megtaláltak és támogatták a disszertációm megírását és mielőbbi elkészülését. Kiemelt köszönettel tartozom *Dr. Török Marianna* módszertani szakértőnek, aki segített a szakdolgozat megírásában és a doktori képzés útvesztőiben eligazodni.

Végül, de nem utolsó sorban köszönettel és hálával tartozom férjemnek a végtelen türelméért és hogy a Ph.D képzés hosszú éveit alatt támogatott munkámban és kitartóan olvasta a számára ismeretlen tudományterületi publikációimat és értekezésemet.