



MTA ORVOSI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYA

4. HÍRLEVÉL | COVID-19

Osztályelnök: Ádám Veronika, az MTA rendes tagja

A hírlevél szerkesztője: Jakab Ferenc, az MTA doktora

2021. március



Dr. Hohmann Judit

az MTA levelező tagja,
a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kar
Farmakognóziai Intézet vezetője

A COVID-19 ELLENI VAKCINÁK HATÓSÁGI ENGEDÉLYEZÉSE

Az Európai Unió országában csak olyan gyógyszer hozható forgalomba, amely rendelkezik az illetékes hatóságok forgalomba hozatali engedélyével. Az engedélyeztetési eljárás során a készítmények minőségét, hatásosságát és biztonságosságát értékelik a hatóságok. A gyógyszerjelölttel szemben támasztott jogi és szakmai követelmények az EU-tagállamokban egységesek.

A legtöbb gyógyszer engedélyezése **centralizált eljárással** történik, ami azt jelenti, hogy az Európai Gyógyszerügynökséghez (EMA) nyújtják be a kérelmet, az értékelést az EMA Emberi Felhasználásra Szánt Gyógyszerek Bizottsága végzi, és a kiadott engedély az összes tagállamra érvényes. A centralizált eljárás kötelezően alkalmazandó biotechnológiai hatóanyagok, jelentős innováció, közösségi betegérdek esetén, amely a COVID-19-vakcináknál fennáll. A 2001/83/EK 5/2. EU-direktíva értelmében azonban vészhelyzet esetén az ettől való eltérés megengedett, **a tagállamok ideiglenesen engedélyezhetik nemzeti eljárás keretében valamely gyógyszer forgalmazását** ártalmas kórokozók terjedésének megakadályozására – ami vonatkozik a jelen pandémia-helyzetre is. Az engedély kezdeményezője általában a gyógyszercég, ekkor ő az engedély jogosultja, de kivételes esetben lehet államigazgatási szerv (pl. Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet, OGYÉI) is, ekkor a termékefelelősség az államé.

A világválsúlyos következményeire tekintettel **a hatóságok – az ellenőrzés szigorának megőrzése mellett – minden eszközzel igyekeznek gyorsítani** a vakcinák engedélyeztetését. Az EMA és az OGYÉI útmutatók közzétételével támogatja a fejlesztőket, és törekszik arra, hogy az engedélyezési folyamat lerövidüljön. Míg normál gyógyszerfejlesztés során a fejlesztés fázisai (preklinikai, klinikai I., II., III.) egymást követik, a vakcinafejlesztések során ezek jelentősen átfedhetik egymást. **Az értékelések már a fejlesztéssel párhuzamosan megkezdődnek**, és ahogy rendelkezésre állnak az újabb és újabb adatok, azonnal sor kerül az értékelésükre („rolling review folyamat”), így a szakhatósági vélemény sokkal hamarabb megszületik, mint a normál eljárás során.

Az EU országokban minden vakcina esetén 6 hónapra szóló feltételes engedélyt adtak ki a hatóságok, amely 6 hónappal meghosszabbítható. A teljes biztonságossági profil megismerése céljából különös jelentőséget kap a vakcinák hatásának nyomon követése, a tapasztalt mellékhatások összegyűjtése (farmakovigilancia). Ezekről havonta készülnek jelentések.

A jelenleg alkalmazott COVID-19-vakcinák közül a Pfizer-BioNtech, a Moderna és az AstraZeneca készítményei az EMA centrális eljárásával kerültek forgalomba, és megkezdődött a Janssen, a CureVac és a Nonavax cég termékének rolling review eljárása. **A hazai vakcinaengedélyezések törvényességi kereteit a már említett EU-direktíva és kormányrendeletek [488/2020. (XI. 11.), 19/2021. (I. 28.)] biztosítják.** Ezek lehetővé teszik más országban forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező gyógyszerek, így a Szputnyik V és a Sinopharm vakcina ideiglenes engedélyezését a koronavírus terjedésének megakadályozása érdekében. A rendeletek értelmében csak olyan vakcinák engedélyezhetők, amelyeket az EU-tagállamokon és az Egyesült Királyságon kívül legalább három – köztük legalább egy európai uniós vagy európai uniós tagjelölt – államban forgalomba hoztak, és legalább egymillió személynél már alkalmaztak. Az OGYÉI klinikai adatokat értékelő munkája, előzetes gyártóhelyi látogatása és a fokozott

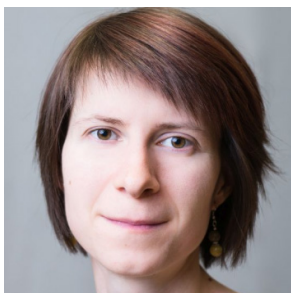
farmakovigilancia szavatolja a hazai engedélyezettetésű készítmények megfelelő minőségét. A feltételként szabott, minden gyártási sarzsra kiterjedő laboratóriumi vizsgálatok, melyeket a Nemzeti Népegészségügyi Központ végez, ugyancsak garanciát jelentenek arra, hogy a lakosság beoltása megfelelően biztonságos készítményekkel történjen.

A vakcinák beadását a 18 éven aluliak számára egyelőre nem javasolják, mivel erre a korosztályra vonatkozóan még nem állnak rendelkezésre adatok a biztonságosságról. Több vakcina esetén a konkrét klinikai vizsgálati tervek (Paediatric Investigation Plan) már elkészültek.



Dr. Demetrovics Zsolt

az MTA doktora,
az ELTE PPK Pszichológiai Intézet
Klinikai Pszichológia és Addiktológia Tanszékének vezetője



Dr. Király Orsolya PhD

az ELTE PPK Pszichológiai Intézet
Klinikai Pszichológia és Addiktológia Tanszékének adjunktusa

MENTÁLIS EGÉSZSÉG A COVID-19-VILÁGJÁRVÁNY IDEJÉN

A COVID-19-járványra – egy magas halálozási kockázattal és súlyos szövődményekkel járó fertőző betegségről lévén szó – elsődlegesen egészségügyi problémaként tekintünk. Ennek megfelelően a kutatások gyors és hatékony eredményeket hoztak a fertőzés és a betegség lefolyási mechanizmusainak megismerése, a kezelés, valamint az oltóanyagok kifejlesztésének terén.

Ebben a küzdelemben ugyanakkor kisebb hangsúlyt kaptak a járványhelyzet mentális egészséget érintő aspektusai, annak ellenére, hogy **a járványhelyzet több mint egy éve meghatározó tényezője mindennapi életünknek, s mint ilyen kiemelten hat a mentális egészségünkre.** Ez a hatás ráadásul **a társadalom egészét, azaz a nem megfertőződő populációt is érinti.** De melyek is ezek a hatások?

Egyrészt **a fertőzéstől való félelem, illetve szeretteink féltése állandó stresszhelyzetet, szorongást okoz.** Az élet természetes velejáróját jelentő mindennapi tevékenységek (pl. vásárlás, tömegközlekedés) most komoly stresszforrássá váltak. Másrészt a járvány visszaszorítására tett intézkedések (pl. a kijárási tilalom, a fizikai távolságtartás, az otthoni munkavégzés, a kulturális és szabadidős tevékenységek korlátozása stb.) következtében megjelenő **szociális és fizikai elszigeteltség komoly érzelmi megterhelést jelent,** amelyet a járványhelyzet elhúzódása és az ezzel kapcsolatos bizonytalanság még tovább súlyosbít. Harmadrészt a fenti intézkedések sokak esetében **súlyos közvetlen következményekkel (pl. a munkahely elvesztése, fize-**

técsökkenés) vagy az ezektől való félelemmel járnak, ami megint csak krónikus stresszhelyzetet okozhat, és akár szomatikus problémákat is előidézhet.

Mindezek a problémák szorongásos és depressziós tünetek megjelenéséhez vagy a meglévők felerősödéséhez vezethetnek, különösen az arra érzékenyek körében. Az összezártság fokozhatja továbbá a feszültségek megjelenését, a konfliktusok elmélyülését a családokban (különösen a rosszul funkcionáló családokban), ami a **családon belüli erőszak és abúzus növekedéséhez** is vezethet. **Megnő ebben a helyzetben a függőségi zavarok kockázata is**, akár a Magyarországon hagyományosan súlyos problémát jelentő alkoholhasználat és dohányzás, akár az egyéb szerek (pl. gyógyszerek visszaélészerű használata, egyéb drogok), akár **az online térhez köthető zavarok** (pl. videójátékok, online szerencsejáték, online pornográf tartalmak) tekintetében. Problémát jelenthet ezek mellett **a napirend felborulása és az általa nyújtott struktúra elvesztése**, az evéssel kapcsolatos zavarok megjelenése, a testmozgás hiánya és az ezekből fakadó önértékelési problémák, amelyek ismételtén a szorongásos és hangulatzavarok irányába hathatnak.

Bár a járvány közvetlen egészségügyi következményeinek kezelése nyilvánvaló prioritás, fontos, hogy figyelmet fordítsunk a mentális egészséget érintő problémák kezelésére is, különösen, mivel a járványhelyzet ezt az ellátási szektort is megrendítette (pl. kieső munkaerő, az ellátás korlátozása stb.). **A pszichoterápiás kezelések online formára való átállása üdvözlendő fejlemény**, amelynek hosszú távú előnyei is várhatóak, azonban ez nem tudja teljes mértékben kompenzálni a kieső ellátást, illetve bizonyos csoportok számára nem hozzáférhető vagy nem adekvát ellátási forma. Fontos tehát, hogy tudatában legyünk annak, hogy a jelen helyzet **a mentális egészség szempontjából is jelentős kihívást jelentő időszak**, amelyre az ellátórendszernek reagálnia kell, de amelyben sikert érhetünk el akár kisebb viselkedésváltozások elősegítésével is. Utóbbira példa lehet **a napirend megtartása a megváltozott körülmények ellenére, a rendszeres testmozgás, az alternatív lehetőségek keresése a társas kapcsolatok fenntartására.**



Dr. Jerzsele Ákos PhD

az Állatorvostudományi Egyetem Gyógyszertani és Méregtani Tanszék tanszékvezető egyetemi docense, tudományos és kutatási rektorhelyettes

AZ IVERMEKTIN, AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI-HUMÁN GYÓGYSZER-REPOZÍCIÓ KÉPVISELŐJE – ÚJRA REFLEKTORFÉNYBEN

Az **ivermektin** a makrociklikus laktonok csoportjába tartozó parazitaellenes szer, amelyet 1975-ben fedeztek fel, és 1981 óta használnak az állatgyógyászatban. **Fonálférgék és külső paraziták (rühatkák, tetvek, bagócsok)** ellen is kimagasló hatékonyságú, ún. **endektocid** hatóanyag (belső és külső paraziták ellen is alkalmazható).

Kiváló parazitaellenes hatása és ártalmatlansága miatt a hatóanyagot a humángyógyászatban is engedélyezték számos féregfertőzés, elsősorban a **szemférgesség (onchocercasis)** megelőzésére és terápiájára. Ez a főleg trópusi megbetegedés több eu-

rópai országot is arra sarkallt, hogy ivermektintartalmú gyógyszereket (tabletta formában) engedélyezzenek a fertőzött országokba utazó állampolgáraik számára. Ezek az engedélyezett készítmények ártalmatlanok és kifejezetten hatékonyak. Emberek esetében az ivermektin **mellékhatásai igen ritkák**, a WHO 2016-ban leírt, 125 országot involváló, nagyon nagy számú alkalmazást feldolgozó felmérése szerint mindösszesen 156 súlyos, idegrendszeri mellékhatást tapasztaltak. A súlyos neurológiai mellékhatásokat többször összefüggésbe hozták agyi vasculitisszel, felhíva a figyelmet emberek esetében is a **vér-agy gát épségére** ivermektin-terápia alkalmazása során.

A hatóanyag vírusellenes hatásmechanizmusa az, hogy gátolja a vírusok integráz proteinjének és a gazdaszervezet importin (IMP α / β 1) heterodimerjének interakcióját, így képes megakadályozni a vírusfehérjék sejtmagba jutását és replikációját. A SARS-CoV2 mellett többek között a HIV-1, a Dengue-láz és a nyugat-nílusi láz vírusa ellen is hatékonyan bizonyult mikromoláris koncentrációban. Az ivermektin **in vitro a SARS-CoV2 ellen** is jó vírusellenes hatást mutatott, amit számos publikáció és laboratóriumi eredmény is igazolt, beleértve hazai vizsgálatokat is (Koronavírus Kutatási Akciócsoport Gyógyszerrepozíciós Munkacsoport). Az **in vivo hatékonysággal** kapcsolatban a későbbiekben több, elsőként kis beteglétszámú klinikai vizsgálatot publikáltak, nagy részük kedvező eredményekről számolt be. 2020-ban 46 klinikai vizsgálat indult világszerte, melyek egy része le is zárult, sokszor előnyt mutatva a kontrollcsoportokkal szemben (felépülési idő és mortalitás tekintetében). Jelenleg 60 klinikai vizsgálat folyik világszerte. A klinikai vizsgálatok különféle betegcsoportokban és alkalmazási protokollok szerint folytak és folynak. Például egy Indiában lezárult vizsgálat során egészségügyi dolgozóknak 0,3 mg/kg *per os* ivermektint 72 órás időközökkel adva 73%-kal csökkent a fertőződés valószínűsége 1 hónapon keresztül követéssel. Ugyanakkor egy szintén indiai vizsgálatban a két egymást követő napon alkalmazott 12 mg ivermektin sem a 6. napi PCR-pozitivitást, sem a klinikai tüneteket nem befolyásolta, fontos eredményként azonban a mortalitást szignifikánsan csökkentette a placebohoz képest. Egy török vizsgálatban szignifikánsan gyakoribb volt a 10. napi PCR-negativitás az ivermektinnel is kezelt egyéneknél, mint a kontrollcsoportban (a kontrollcsoport itt favipiravir, hidroklorokin és azitromicin kombinációját kapta).

Az ivermektinnel kapcsolatban nem áll rendelkezésre a fertőzés helyeire fókuszáló, részletes szöveti **farmakokinetikai-farmakodinámiai elemzés**, illetve dóziseszkalációs vizsgálat, amely közelebbi, pontosabb adatokat szolgáltatna a hatékony dózis és a kezelési protokoll meghatározásához az új típusú koronavírus okozta fertőzések esetén. Az *in vitro* vírusellenes EC₅₀-értékek SARS-CoV2 esetén jelenlegi ismereteink alapján a 2–4 μ M értéktartományba esnek, az ivermektin *per os* 0,2 mg/kg adagban történő alkalmazásakor a maximális plazmakoncentráció (c_{max}) kb. 40–50 ng/ml. Az ivermektin azonban kifejezett lipofilitása miatt nagy megoszlási térfogatú vegyület, a szöveti koncentrációk ennél jóval nagyobbak lehetnek. Mindemellett többszöri alkalmazásakor a hosszú felezési idő (18–36 óra) miatt kumuláció is előfordulhat. Egy szarvasmarhában végzett vizsgálat alapján a szöveti koncentrációk kb. 10-szeresen meghaladják a plazmakoncentrációt.

Nemrégiben Szlovákiában – Európában elsőként – az ivermektint engedélyezték a COVID-19 megbetegedés megelőzésére és terápiájára.

A hírlevél megjelenését követően tette közzé az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) saját állásfoglalását az ivermektin klinikai alkalmazhatóságával kapcsolatban. Az EMA megvizsgálta az ivermektin COVID-19 betegség megelőzésére és kezelésére történő alkalmazhatóságának legfrissebb eredményeit, és arra a következtetésre jutott, hogy jól megtervezett klinikai vizsgálatok hiányában a rendelkezésre álló adatok nem támasztják alá az ivermektin COVID-19 elleni terápiába történő bevonását.

