

Citokinellenes terápia az új típusú koronavírus okozta megbetegedés (COVID-19) kezelésében – tocilizumab elsőként való alkalmazása egy hazai infektológiai osztályon

Lakatos Botond dr.¹ ■ Gopcsa László dr.² ■ Gondos Enikő dr.³
Riczu Alexandra dr.¹ ■ Várnai Zsuzsa dr.¹ ■ Nagy Éva dr.¹
Molnár Eszter dr.⁴ ■ Bekő Gabriella dr.⁵ ■ Bobek Ilona dr.⁴
Reményi Péter dr.² ■ Szlávik János dr.¹
Sinkó János dr.² ■ Vályi-Nagy István dr.²

¹Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Infektológiai Osztály, Budapest

²Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Hematológiai Osztály, Budapest

³Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Gyermekintenzív Osztály, Budapest

⁴Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Intenzív Terápiás Osztály, Budapest

⁵Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Központi Laboratórium, Budapest

Az elmúlt hónapokban pandémiához vezető, Kínából induló, új koronavírus okozta megbetegedés (COVID-19) rámutatott az emberiség kiszolgáltatottságára. Aktuálisan a COVID-19 kezelésére randomizált kontrollált vizsgálatokkal igazolt hatékonyságú, törzskönyvezett gyógyszer nem áll rendelkezésre. A súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2 (SARS-CoV-2) a jelen munka írásáig – a legóvatosabb becslések szerint is – közel 4 millió fertőzésért és megközelítőleg 300 000 halálesetért felelős. A patomechanizmus mélyebb megismerése fedte fel, hogy a fatális esetek hátterében az immunválasz diszregulációja, a citokinvihar-szindróma (CRS) áll. Eddigi ismereteink alapján a COVID-19-ben kialakuló citokinvihar sarkalatos szereplője az interleukin-6 (IL6). Esetleírások és kis betegcsoportokon végzett vizsgálatok eredményei alapján az IL6 monoklonális antitest gátló terápia (tocilizumab) eredményesnek mutatkozik a citokinvihar kezelésében. A szerzők egy eset leírása kapcsán foglalják össze a legfrissebb ismereteket a COVID-19 terápiájával kapcsolatban. A jelen esetismertetés súlyos COVID-19-ben szenvedő betegben kialakult CRS sikeres terápiáját mutatja be, melynek során – a szerzők tudomása szerint – hazánkban elsőként került sor tocilizumab alkalmazására infektológiai osztályon.

Orv Hetil. 2020; 161(26): 1070–1077.

Kulcsszavak: COVID-19, SARS-CoV-2, interleukin-6, tocilizumab

Anti-cytokine therapy in novel coronavirus disease (COVID-19) – the first administration of tocilizumab in Hungary at a department of infectology

During the past few months, a pandemic originating from China named new coronavirus disease (COVID-19) has shown how vulnerable the world is. To date, no medication supported by randomized clinical trials has been approved for the treatment of COVID-19. At the time of writing of this paper, severe acute respiratory syndrome caused by coronavirus-2 (SARS-CoV-2) has been responsible – according to modest estimations – for around 4 million of infections and 300 000 deaths. Unveiling details of patomechanism, in fatal cases the role of immune dysregulation, namely cytokine release syndrome (CRS) has been discovered. Based on the current knowledge, interleukin-6 (IL6) plays a pivotal role in COVID-19 associated CRS. Case reports and result of small case series suggest efficacy of an IL6 inhibitor monoclonal antibody (tocilizumab) in treating CRS. Authors describe a case and review

recent knowledge on the treatment of COVID-19. To our knowledge, the first case of severe COVID-19-associated cytokine storm syndrome – treated successfully with IL6 monoclonal antibody at a Hungarian department of infectology – is presented here.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, interleukin-6, tocilizumab

Lakatos B, Gopcsa L, Gondos E, Riczu A, Várnai Zs, Nagy É, Bekő G, Bobek I, Molnár E, Reményi P, Szlávik J, Sinkó J, Vályi-Nagy I. [Anti-cytokine therapy in novel coronavirus disease (COVID-19) – the first administration of tocilizumab in Hungary at a department of infectology]. *Orv Hetil.* 2020; 161(26): 1070–1077.

(Beérkezett: 2020. május 11.; elfogadva: 2020. május 12.)

Rövidítések

ACE2 = (angiotensin-converting enzyme 2) 2-es típusú angiotenzinkonvertáló enzim; CHQ = (chloroquine) klorokin; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; CRS = (cytokine release syndrome) citokinvihar-szindróma; CT = (computed tomography) számítógépes tomográfia; G-CSF = granulocytakolónia-stimuláló faktor; GGO = (ground-glass opacity) tejüveghomály; hCHQ = (hydroxychloroquine) hidroxiklorokin; HIV = (human immunodeficiency virus) emberi immunhiányt előidéző vírus; HLA = humán leukocitaantigén; HLH = haemophagocytás lymphohistiocytosis; HScore = a sHLH diagnózisát segítő pontozási rendszer; IL = interleukin; JAK/STAT = (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription) Janus-kináz/szignáltranszduktorok és transzkripció aktivátorok; IP10 = (interferon gamma-induced protein 10) interferon-gamma-indukálható fehérje-10; LDH = laktát-dehidrogenáz; LPV/r = lopinavir/ritonavir; MCP1 = (monocyte chemoattractant protein-1) monocita kemoattraktáns fehérje-1; MERS = (Middle East respiratory syndrome) közel-keleti légzési szindróma; MIP1A = (macrophage inflammatory protein 1 alpha) makrofág gyulladási fehérje-1-alfa; MoAt = monoklonális antitest; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-lánreakció; RNS = ribonukleinsav; SARS = (severe acute respiratory syndrome) súlyos akut légzőszervi tünetegyüttes; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légzőszervi tünetegyüttest okozó koronavírus-2; sHLH = (secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis) secundær haemophagocytás lymphohistiocytosis

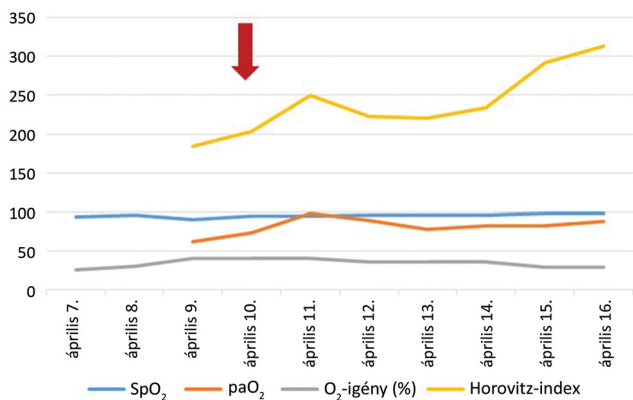
A koronavírus-betegség 2019 (COVID-19) súlyos, légzési elégtelenséghez vezető tüdőgyulladás-esetek halmozódásaként jelent meg Kínában, elsőként 2019 decemberében. A kórkép hátterében a súlyos akut légzőszervi tünetegyüttest okozó koronavírus-2 (SARS-CoV-2)-nek elnevezett vírus kóroki szerepét igazolták. Az elmúlt hónapokban a járvány pandémiává fokozódott, a munka írásának idejéig közel 4 millió fertőzést okozva. Az esetek több mint 80%-ában a betegség enyhe tünetekkel átvészeltető, további 15%-ban közép-súlyos-súlyos klinikai kép alakul ki, és mintegy 5% gyakorisággal a beteg kritikus állapotban kerül intenzív osztályos felvételre [1]. Számos kockázati tényező ismert, mely súlyos lefolyásra hajlamosít. Ilyenek az idősebb kor, a magasvérnyomás-betegség, az obesitas, a krónikus cardio- és cerebrovas-

cularis betegség, a krónikus obstruktív tüdőbetegség, a cukorbetegség, illetve a különböző, csökkent immunitással járó állapotok [2]. Valószínű, hogy napjainkban a súlyos kimenetelt befolyásoló genetikai hajlamosító tényezők, illetve a gazdaszervezet és a kórokozó közötti, molekuláris szintű interakciók közül csak alig néhányat sikerült megismerni [3]. Ugyanakkor világossá vált, hogy a súlyos stádiumból kritikus állapothoz vezető progresszióért a fellépő citokinvihar-szindróma (cytokine release syndrome, CRS) tehető felelőssé. Ez igen gyorsan előrehaladó, a kimenetelt alapvetően meghatározó, részben vagy teljesen az immunfolyamatok kontrolljának elvesztésével járó jelenség [4]. Elsőként *Zhang és mtsai* fogalmazták meg egyértelműen az interleukin-6 (IL6)-gátló tocilizumab potenciális mortalitáscsökkentő szerepét COVID-19-ben [5]. COVID-19-hez társuló légzési elégtelenségben az első sikeres tocilizumabkezelésről francia szerzők számoltak be [6]. A terápiás stratégia elemei – a változatlanul nagy jelentőségű szupportív ellátás mellett – a vírusellenes szerek egyelőre experimentálisnak tekinthető adagolásából, illetve a súlyos stádiumban robbanásszerűen fellépő CRS észlelésekor a célzott immunterápia szintén kísérleti jellegű alkalmazásából tevődnek össze [4, 7].

Esetbemutató

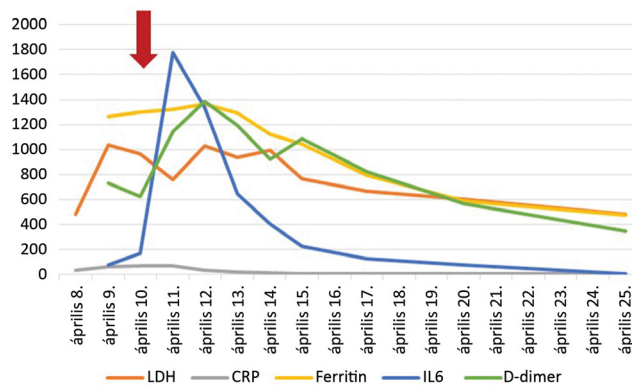
A 64 éves férfi távoli kórelőzményéből tonsillectomia, alsó végtagi varicositas és ulcus cruris emelhető ki. Az elmúlt hat évben kevert asthma bronchiale miatt pulmonológiai gondozás alatt állt. Kombinált formoterol/beklometazon és leukotriénblokkoló terápia mellett egyensúlyban volt. *Pneumococcus*-vakcinációban részesült, emellett évente a szezonális influenza elleni védőoltást is megkapta.

A beteg 2020. április elején általános gyengeség, rossz közérzet miatt jelentkezett. Másnapra belázasodott (38,3 °C), elesettséggel és izomfájdalmakkal léptek fel nála. Ezt követően három napon át paracetamolra és metamizolra alig enyhülő lázas állapot alakult ki, melyet fémess, keserű szájíz, hányinger, kezdetben terhelésre, majd később nyugalomban is fellépő nehézlégzés kísért. A tünetek és panaszok kezdetét követő 6. napon kevés száraz köhögés, kifejezett tachydyspnoe (nyugalomban 35–40/perc),

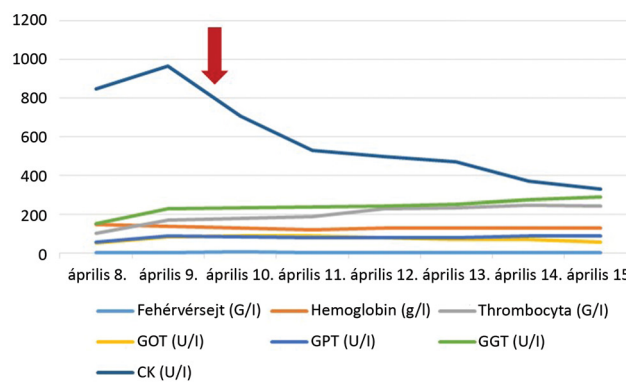


1. ábra A hospitalizáció első, kritikus hetében rögzített oxigenizációs paraméterek. A piros nyíl a tocilizumab beadásának napját jelöli
PaO₂ = artériás oxigén parciális nyomása; SpO₂ = pulzoximéterrel mért oxigénszaturáció

tachycardia (110–120/perc) és acralis cyanosis volt látható, amelyeket észlelve orvosa kórházunkba utalta. Felvételekor tisztázható volt, hogy hasi, mellkasi, illetve torokfájdalom, továbbá hasmenés nem jelentkezett. Felvételi statusából kiemelhető volt a láz, a gyengeség, a tachydyspnoe; a jobb bázison crepitatio volt hallható. A mellkasröntgen mindkét oldalon bazálisán, perifériás lokalizációban, köteges jellegű, halvány transzparenciacsökkenést mutatott. Másnap oxigénigénye fokozódott, fizikálisan vizsgálva kétoldali crepitatiót lehetett hallani. A SARS-CoV-2 légúti PCR pozitívnak bizonyult. A helyi protokollnak megfelelően hidroxiklorokin (hCHQ)- és azitromicinterápia indult. Oxigénigény-növekedés mellett a perifériás oxigénszaturáció csökkent, és a beteg aluszékonnyá vált, általános állapota romlott. A vérgázvizsgálat hypoxaemiát mutatott, 40%-os Venturi-maszk használata vált szükségessé. Az oxigenizációs paraméterek időbeli változását az 1. ábra mutatja. A felvételt követő második napon készült mellkas-CT-vizsgálat mindkét tüdőben, jobb oldali túlsúllyal, csaknem valamennyi szegmentumot érintve, perifériás dominanciájú, kiterjedt, szabálytalan alakú, helyenként árkádszerű, tractiós bronchiectasiát okozó vaskos kötegeket mutatott, amelyek mellett diffúzan GGO-szerű eltéréseket lehetett lát-



3. ábra A hospitalizáció során mért, COVID-19-specifikus laboratóriumi paraméterek változásai. A piros nyíl a tocilizumab beadásának napját jelöli
COVID-19 = koronavírus-betegség 2019; CRP = C-reaktív protein; IL6 = interleukin-6; LDH = laktát-dehidrogenáz



4. ábra A hospitalizáció első, kritikus hetében mért fontosabb laboratóriumi paraméterek dinamikája. A piros nyíl a tocilizumab beadásának napját jelöli
CK = kreatin-kináz; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz

ni. Az elváltozás előrehaladott stádiumú COVID-19 radiológiai képének felelt meg (2. ábra). A COVID-19 tekintetében kiemelendő laboratóriumi markerek dinamikáját a 3. és a 4. ábra mutatja. Az állapotromlásra tekintettel intenzív terápiás szakorvosi konzílium történt,



2. ábra A 64 éves férfi betegről készült mellkas-CT-felvételek. Felvétele másnapján: A) 2020. 04. 09., egy héttel később: B) 2020. 04. 16., és az emissziót megelőzően: C) 2020. 05. 01.
CT = számítógépes tomográfia

1. táblázat | A betegnél elvégzett mikrobiológiai/szerológiai vizsgálatok

Diagnosztika	04. 08.	04. 11.	04. 13.	04. 20.	04. 23.	04. 26.	04. 27.	04. 28.
Hemokultúra 4 palack	Negatív							
SARS-CoV-2 orr/torok váladék PCR-vizsgálata	Pozitív		Pozitív	Negatív	Pozitív	Negatív	Negatív	
SARS-CoV-2-szerológia/ ELISA			IgM: gyenge pozitív IgG: pozitív					Reaktív >100 U/ml
Anti-HBs, HBsAg, aHBc IgG, HIV, HCV	Negatív							
Influenza A/B légúti minta PCR-vizsgálata	Negatív							
RSV légúti minta PCR-vizsgálata	Negatív							

aHBc = HBV-mag (core)-antigén elleni antitest; anti-HBs = HBV-felső felületi antigén elleni antitest; ELISA = enzimhez kapcsolt immunszorbensvizsgálat; HBV = hepatitis B-vírus; HCV = hepatitis C-vírus; HIV = emberi immunhiányt előidéző vírus; IgG = immunglobulin-G; IgM = immunglobulin-M; PCR = polimeráz-láncreakció; RSV = légúti óriássejtes vírus; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi tünetegyüttest okozó koronavírus-2

amely a beteg intenzív osztályos átvételét helyezte kilátásba. Laboratóriumi leleteiből kiemelendő az emelkedett ferritin-, laktát-dehidrogenáz-, D-dimer- és IL6-szint, melyet mérsékelt C-reaktív protein-emelkedés kísért (3. ábra). A mindezek mellett látott romló oxigenizáció és klinikai állapot miatt, multidiszciplináris konzíliumot követően, IL6 monoklonális antitest gátló terápia alkalmazása mellett döntöttünk. Két alkalommal, 12 óra különbséggel, testtömeg alapján dozírozott tocilizumab beadását követően látványos klinikai javulást lehetett tapasztalni. A gyors klinikai válasszal párhuzamosan az IL6 jelentős emelkedését észleltük, majd a következő napok során a laboratóriumi paraméterek fokozatos javulása volt tapasztalható. A mikrobiológiai/szerológiai diagnosztikai vizsgálatok az 1. táblázatban kerülnek bemutatásra. A következő ápolási napok során folyamatos állapotjavulás volt észlelhető. Két héten belül a beteg oxigén-supplementációra már nem szorult, közérzete, állóképessége sokat javult. A kezdeti CT-felvételéhez képest három hét múlva készült kontroll-CT-vizsgálat az eltérések regresszióját ábrázolta, mutatva azt, hogy a radiológiai eltérések változása megkésve követi a klinikum dinamikáját. A páciens 25 napos hospitalizációt követően gyógyultan távozott otthonába.

Terápiás kihívások

Az igazolt SARS-CoV-2-infekcióban szenvedő betegek terápiájával kapcsolatos kihívások rendkívül összetettek. A gyakorló klinikusban joggal merül fel az igény, hogy – a *nil nocere* elvét szem előtt tartva – úgy törekedjen oki terápiára, hogy jelenleg igazoltan hatékony gyógyszer nem áll rendelkezésre. Ebben számos tényező nehezíti a megfelelő tájékozódást.

1) Az egészségügyi ellátórendszer változásai. A napjainkban a világszerte gyorsan növekvő esetszámmal és halálozással jellemezhető COVID-19-járvány valamennyi

országban erőpróba elé állítja és kifejezett nyomás alá helyezi az egészségügyi ellátást. Mindennek háttérében részben a közvetlenül az egészségügyi rendszert érintő hatások, átalakítások, illetve a humán- és tárgyi erőforrás-gazdálkodást érintő változások, részben pedig – indirekt módon – a járvány globális hatásai következtében kialakult ipari-gazdasági, logisztikai (például védőfelszerelés, illetve gyógyszergyártási és -beszerzési) akadályok állnak [8, 9].

2) Eltérő kezelési standardok. A jelen pillanatban nem rendelkezünk egyetlen, a COVID-19-re törzskönyvezett gyógyszerrel sem. A kezelés szempontjai és lehetőségei országonként nagy különbségeket mutatnak. Ezen túl a COVID-19-betegeket ellátó központok terápiás javaslatok egy-egy országon belül is eltérnek. Ugyanakkor a fejlett államok nemzeti kutatási stratégiái alapjaikból sosem látott mennyiségű forrást vonnak be a témát érintő tudományos vizsgálatok támogatására. Hasonló erőfeszítéseket tesznek a piac legnagyobb gyógyszeripari szereplői is. Egy új kórokozó elleni harcban a már létező gyógyszerek új célra való tesztelése merül fel első lehetőségként. Számos antivirális (ribavirin, remdesivir, umifenovir stb.), parazitaellenes (klorokin [CHQ], meflokin, ivermektin, nitazoxanid stb.) vagy éppen antimikrobás hatással nem is rendelkező (például lipidcsökkentő vagy antihipertenzív) szer került látókörbe [10–14].

3) A hiteles szakmai információk (hiánya). A nemritkán „kapkodásnak” minősíthető gyors reakciók miatt kritikusan célszerű megközelíteni a már publikált eredményeket is. Ennek egyik oka, hogy számos közlemény előzetes szakértői ellenőrzés (peer-review) nélkül jelenik meg. Ennek magyarázata egyrészt abban rejlik, hogy a szerkesztőségek elő kívánják segíteni az eredmények akadálytalan és gyors közreadását. Másrészt neves, magas implaktfaktorral rendelkező szaklapok is sietnek nagyszámú idézettséget elérő információkat megosztani. A gyorsaság azonban időnként a minőség rovására megy [15]. A kórkép kezelését érintő

híreket ugyanakkor a közösségi média rendszerint minden kritika nélkül, már korán közreadja. Ezen sorok írásának idején több mint 1500, regisztrált klinikai vizsgálat zajlik globálisan különböző kezelési stratégiák vonatkozásában (<http://covid19.trialstracker.net/>).

4) A multidiszciplinaritás kihívása. A COVID-19 sikeres kezelése valószínűleg nem lehetséges az immunpatomechanizmus megértése nélkül. A dinamikus változó klinikai lefolyáshoz/stádiumokhoz illesztett terápiás döntéseket multidiszciplináris szemlélettel kell meghozni [3, 4]. Az eddigi ismeretek és tapasztalatok alapján elmondhatjuk, hogy ideális esetben a COVID-19 kezelését infektológus, intenzív terápiás szakember, hematológus, pulmonológus, kardiológus, mikrobiológus, a jelátvitelgátló terápia alkalmazásában járatos szakorvos, illetve klinikai gyógyszerész alkotta COVID-egységnek kellene menedzselnie.

Potenciálisan hatásos antivirális gyógyszerek

Első megközelítésben a súlyos akut légzőszervi szindrómát (SARS) és a közel-keleti légzőszervi szindrómát (MERS) okozó koronavírus-betegség kapcsán alkalmazott gyógyszerek merültek fel potenciális lehetőségként, jóllehet a kutatások ezekben a körökben sem tudtak egyértelműen hatékony gyógyszert azonosítani [11, 13].

A legerjedtebben vizsgált vegyület az alapvetően maláriaellenes hatású CHQ/hCHQ, amely több hatásponton keresztül fejti ki vírusellenes hatását (a gazdasejt receptorainak glikolizációs gátlásán keresztül a vírus belépését gátolja), továbbá immunmodulátoros hatása (a citokintermelés csökkentése, az autofágia és a lizoszomális aktivitás gátlása) is ismert [16–18]. Az *in vitro* adatok biztatóak, de az ismert klinikai vizsgálatok eredményei alapján ajánlást megalapozó evidencia még nem áll rendelkezésre [19–30]. Jelenleg alkalmazása klinikai vizsgálat keretén belül javasolható, számos tanulmány még folyamatban van. Széles körű és rutinszerű használatát limitálja potenciális cardiotoxicitása, különösképpen makroliddal vagy egyéb, QTc-szakaszt nyújtó hatású vegyülettel kombinálva. A kockázatcsökkentés céljából elengedhetetlen a kardiológiai rizikóbecslés (Tisdale-score) és a terápia indítása előtti elektrokardiogram rögzítése. Amennyiben az első vizsgálat nem zárja ki a gyógyszer alkalmazhatóságát, adása során cardialis monitorizálás ajánlott [31, 32].

A HIV-medicinával foglalkozó szakemberek számára jól ismert proteázgátló a lopinavir/ritonavir (LPV/r), melynek potenciális szerepe felmerült a koronavírus-infekció kezelésében, jóllehet a mai napig nem áll rendelkezésre *in vitro* adat a SARS-CoV-2 elleni aktivitásáról [9]. Az eddigi klinikai vizsgálatok alapján ellentmondásos adatok születtek; medián 13 nappal a tünetek megjelenését követően, súlyos stádiumban alkalmazva, nem mutatkozott jótékony hatásának [33]. Az LPV/r nem jól tolerálható gyógyszer, elsősorban kifejezett gastro-

intestinalis mellékhatásai miatt. A gyógyszerkölsönhatásokra itt is különös figyelmet kell fordítani [34].

A flavi- és koronavírusok ellen már korábban is vizsgált és a SARS-CoV-2 ellen *in vitro* hatékonyságot mutató remdesivir virális RNS-polimeráz-gátló nukleotidanalóg. A jelenleg rendelkezésre álló legnagyobb esetsorozatból szóló közleményben, súlyos és kritikus állapotú betegek körében, 68%-ban tapasztaltak klinikai javulást [35]. Jól tolerálható gyógyszer, melyet a jelenlegi ajánlások szerint két héten át, parenteralisan kell alkalmazni. Ugyanakkor egy randomizált klinikai vizsgálat első eredményeit bemutató közlemény szerint adagolása nem mutatott statisztikailag szignifikáns klinikai előnyöket a placebohoz képest [36].

A favipiravir egy széles spektrumú, Japánban az influenza kezelésére törzskönyvezett gyógyszer. A szer hatékonyságát jelenleg zajló klinikai tanulmányok vizsgálják Ebola- és SARS-CoV-2-infekciókban. COVID-19-ben az optimális adagolásra vonatkozóan nem áll rendelkezésre megfelelő adat. Umifenovirral, illetve LPV/r-al összevetve a randomizált vizsgálatok biztatónak tűnnek, elsősorban a korai fázisban alkalmazva [37, 38]. A jelenleg rendelkezésre álló adatok nem elégségesek egyértelmű ajánlások megfogalmazására.

A jelátvitelgátlás szerepe

Az ACE2-receptorral rendelkező alveolaris epithelialis sejtekhez, az endothelsejtekhez és a tüdő makrofágjaihoz kötődő vírus aktiválja a celluláris és humorális immunfolyamatokat, és a felszabaduló citokinek révén a tüdőben helyi gyulladással válasz generál [39]. A SARS és a MERS kapcsán leírtakhoz hasonlóan a SARS-CoV-2-fertőzés esetén is az IL6, IL2, IL7, IL10, a granulocytakoloniasztimuláló faktor (G-CSF), az interferon-gamma-indukálható fehérje-10 (IP10), a monocytakemoattraktáns fehérje-1 (MCP1) és a makrofág gyulladással fehérje-1-alfa (MIP1A) szintjének emelkedését észlelték. Amennyiben a korai, természetes immunválasz nem megfelelő, és ehhez elégtelen celluláris válasz is társul (részben alacsony antivirális interferontermelés és elmaradt T-sejt-aktiváció, részben HLA-tulajdonságok miatt), a betegség a pulmonalis fázisból a súlyos, hyperinflammációs fázisba mehet át, CRS-t okozva. A klinikai képet bonyolíthatja, hogy a CRS szövődhet secundaer haemophagocytás lymphohistiocytosissal (sHLH). A sHLH egy aluldiagnosztizált hyperinflammációs tünetegyüttes, mely sokszervi elégtelenséghez vezető fulmináns kimenetelű hypercytokinaemiával járó, gyakran vírusinfekció által kiváltott folyamat. Jellemzően magas, nehezen csillapítható láz, cytopenia és hyperferritinaemia észlelhető. A HScore klinikai és laboratóriumi paraméterek figyelembevételével utal a sHLH lehetőségére (2. táblázat). Amennyiben a pontérték nagyobb, mint 169, akkor a HLH fennállását 93% szenzitivitás és 86%-os specifitás mellett tekinthetjük bizonyítottnak [40–42].

2. táblázat | HScore pontozási rendszer sHLH igazolására

sHLH-paraméterek	A pontok száma
Hőmérséklet	
<38,4 °C	0
38,4–39,4 °C	33
>39,4 °C	49
Organomegalia	
Nincs	0
Hepatomegalia vagy splenomegalia	23
Hepatomegalia és splenomegalia	38
Cytopeniák száma	
Egyvonalas	0
Kétvonalas	24
Háromvonalas	34
Trigliceridszint (mmol/l)	
<1,5 mmol/l	0
1,5–4,0 mmol/l	44
>4,0 mmol/l	64
Fibrinogénszint (g/l)	
>2,5 g/l	0
≤2,5 g/l	30
Ferritin (ng/ml)	
<2000 ng/ml	0
2000–6000 ng/ml	35
>6000 ng/ml	50
Szérum-aszpartát-aminotranszferáz	
<30 IU/l	0
≥30 IU/l	19
Haemophagocytosis a csontvelőben	
Nem	0
Igen	35
Ismert immunuszuppresszió	
Nem	0
Igen	18

sHLH = secundaer haemophagocytás lymphohistiocytosis

A citokinviárnak nevezett, összetett immunológiai jelenség kialakulásában az egyik legfontosabb szereplő az IL6. Az IL6-receptornak ismert a membránhoz kötött (mIL6R) és az oldott, úgynevezett szolúbilis (sIL6R) formája. Élettani körülmények között az IL6 a sejtmembránhoz kötött receptorhoz kötődik. Emelkedett IL6-szint esetén azonban a szolúbilis IL6R-hoz kötődik, és komplexet formál, mely a sejtmembrán gp130 nevű fehérjéjéhez kötődve aktiválja a transzaktivációs szignált. A rekombináns humanizált antihumán IL6-receptor-ellenes monoklonális antitest (MoAt; tocilizumab) specifikusan kötődik mind a sIL6R-hoz, mind a mIL6R-hoz. Ez szignáltranszdukciós útvonalak gátlásához vezet, és

leállítja a transz-szignáltranszdukciós útvonalakat is. Az immunpatológia pontosabb megértése és a COVID-19 kapcsán zajló proinflammatoricus citokinmintázat megismerése az IL6 mellett az IL1 jelentőségére és potenciális terápiás célként való alkalmazhatóságára is rávilágít [43]. A tocilizumab törzskönyvezett készítmény a CRS kezelésére. Az általunk ismert első esetleírásban *Michot és mtsai* egy áttéteket adó, rosszindulatú vesetumorban szenvedő 42 éves férfi infekciójának kezeléséről számolnak be. A páciensnél COVID-19 kapcsán légúti elégtelenséggel társuló citokinviart 8 mg/kg dozírozású tocilizumab kétszeri adagolásával csillapítva a klinikai tünetek javulását észlelték. A szerzők megjegyzik, hogy az immunuszupprimált beteg esetéből nem feltétlenül lehet általános következtetéseket levonni [6]. Azóta több más esettanulmány és -sorozat, illetve egy metaanalízis számol be a tocilizumab eredményes alkalmazásáról COVID-19-hez társuló CRS és tüdőkárosodás esetén [44–49]. Hazánkban a tocilizumab is az Országos Gyógyszerészeti és Élelmszer-egészségügyi Intézet által engedélyezett indikáción túli gyógyszeralkalmazással kivitelezett COVID-19-terápiás körbe esik.

A jelátvitelgátlás egyéb szereplői közül a JAK/STAT-blokkolókat kell megemlíteni. Az IL6 transzaktivációs szignáljának következő jelátviteli mechanizmusa a JAK/STAT-rendszer, melynek fontosabb gátlószerei a ruxolitinib és a baricitinib. A baricitinib egyéb útvonalon keresztül a COVID-19 endocytosisát is gátolja, továbbá jobb mellékhatásprofilal rendelkezik. Összességében ezt a konzolidációs logikát támasztja alá az a megfigyelés, hogy sHLH-ban anti-IL6-MoAt-kezelést követően JAK/STAT-gátlót alkalmaznak a megfelelő terápiás válasz konzolidálására. Egyéb citokingátló terápiákkal is számos klinikai vizsgálat zajlik, melyek közül az IL1-gátló anakinra említendő. Mindemellett több, célzott, citokinellenes terápia teoretikus felhasználási lehetősége is felmerül. Klinikai vizsgálatok zajlanak, többek között, egyéb IL6-ellenes monoklonális antitestek (sarilumab, siltuximab), illetve tumornekrózisfaktor-alfa-gátlók (infliximab, adalimumab, etanercept) alkalmazásával [50].

A legfontosabb, mind ez idáig pontosan nem megválaszolt kérdés a jelátvitelgátló terápia időzítése a megfelelő klinikai/laboratóriumi/radiológiai jelek alapján. A klinikai esetdefiníciónak megfelelő súlyos esetben, a súlyos kimenetelre utaló rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetén az oxigenizációs paraméterek, a radiomorfológiai (mellkas-CT-) változás, az IL6-, ferritin-, D-dimer-, LDH-értékek dinamikája segíti a helyes gyógyszerválasztást.

Következtetés

Az esetbemutató szemlélteti, hogy COVID-19-ben szenvedő, súlyos állapotú betegek tüdőkárosodása esetén, még a lélegeztetést igénylő légzési elégtelenség stádiuma előtt adagolt monoklonális IL6-gátló terápia képes lecsendesíteni a citokinviart. Így a megfelelően

időzített tocilizumabadagolás a potenciális szövődményekkel is fenyegető invazív lélegeztetés bevezetését szükségtelessé tette.

Összefoglalva elmondható, hogy jelenleg nem áll rendelkezésre törzskönyvezett gyógyszer a COVID-19 kezelésére. A vírus okozta kórfolyamatokkal kapcsolatban számos kérdésre csak a jövő kutatásai adhatják meg a választ [51]. Nyitott kérdés az is, hogy e sorok írásának idejében még kevés adattal alátámasztott, de potenciálisan, a kockázat-haszon mérlegelésével alkalmazható antivirális terápia korai időzítés esetén lehet-e inkább hasznos. Amennyiben a kórkép progrediál, és CRS képe rajzolódik ki, a jelátvitelgátló terápia elindítása lehetőséget biztosíthat a folyamat kontrollálására, a gépi lélegeztetést igénylő légzési elégtelenség kialakulásának megakadályozására és ezáltal a kedvezőtlen kimenetel elkerülésére. Az immunrendszer működését befolyásoló korszerű kezelési eljárások pontos szerepe a COVID-19 életveszélyes szövődményeinek elhárításában szintén további, jól dokumentált klinikai megfigyelések és tanulmányok eredményeinek megismerését követően lesz tisztázható.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása támogatás nélkül történt.

Szerzői munkamegosztás: L. B.: Adatgyűjtés, irodalomkutatás, részvétel a beteg kezelésében és a kézirat elkészítésében. G. L.: Adatgyűjtés, irodalomkutatás, részvétel a kézirat elkészítésében. G. E.: Adatgyűjtés, részvétel a beteg kezelésében, a kézirat elkészítésében. R. A.: Adatgyűjtés, részvétel a beteg kezelésében, a kézirat elkészítésében. V. Zs.: Adatgyűjtés, részvétel a beteg kezelésében, a kézirat elkészítésében. N. É.: Részvétel a beteg kezelésében, a kézirat elkészítésében. M. E.: Részvétel a beteg kezelésében, a kézirat elkészítésében. B. G.: Részvétel a kézirat elkészítésében. B. I.: Adatgyűjtés, részvétel a beteg kezelésében, a kézirat elkészítésében. R. P.: Részvétel a kézirat elkészítésében. Sz. J.: Adatgyűjtés, részvétel a kézirat elkészítésében. S. J.: Adatgyűjtés, részvétel a kézirat elkészítésében. V.-N. I.: Részvétel a kézirat elkészítésében. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek a közleménnyel összefüggő érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Wu Z, McGoogan JM. 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* 2020; 323(13): 1239–1242.
- [2] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020 Apr 22. Doi: 10.1001/jama.2020.6775. [Epub ahead of print]
- [3] Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20: 269–270.
- [4] Szekanez Z, Bálint P, Balog A, et al. Immunologic and rheumatologic aspects of COVID-19. [A COVID-19 immunológiai és reumatológiai vonatkozásai.] *Immunol Szle*. 2020 Apr 24. [Epub ahead of print] [Hungarian]
- [5] Zhang C, Wu Z, Li JW, et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55(5): 105954.
- [6] Michot JM, Albiges L, Chaput N, et al. Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol*. 2020 Mar 27. Doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.300. [Epub ahead of print]
- [7] Fábrián Á, László I, Juhász M, et al. Pharmacological options in treating SARS-CoV-2 infection/COVID-19. [Farmakoterápiás lehetőségek SARS-CoV-2-fertőzés/COVID-19-betegség esetén.] *Orv Hetil*. 2020; 161: 685–688. [Hungarian]
- [8] Váradi A, Ferenczi T, Falus A. The coronavirus-induced COVID-19 pandemic. Previous experiences and scientific evidences at the end of March, 2020. [A koronavírus okozta COVID-19-pandémia. Korábbi tapasztalatok és tudományos evidenciák 2020. március végén.] *Orv Hetil*. 2020; 161: 644–651. [Hungarian]
- [9] Saglietto A, D'Ascenzo F, Zoccai GB, et al. COVID-19 in Europe: the Italian lesson. *Lancet* 2020; 395: 1110–1111.
- [10] Harrison C. Coronavirus puts drug repurposing on the fast track. *Nat Biotechnol*. 2020; 38: 379–381.
- [11] Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020; 14: 58–60.
- [12] Patri A, Fabbrocini G. Hydroxychloroquine and ivermectin: a synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and/or treatment? *J Am Acad Dermatol*. 2020 Apr 10. Doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.017 [Epub ahead of print]
- [13] Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski T, et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 2020 Apr 13. Doi: 10.1001/jama.2020.6019. [Epub ahead of print]
- [14] Fedson DS, Opal SM, Rordam OM. Hiding in plain sight: an approach to treating patients with severe COVID-19 infection. *mBio* 2020; 11: e00398-20.
- [15] Bavel JJ, Baicker K, Boggio PS, et al. Using social and behavioural science to support COVID-19 pandemic response. *Nat Hum Behav*. 2020 Apr 30. Doi: 10.1038/s41562-020-0884-z. [Epub ahead of print]
- [16] Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis*. 2003; 3: 722–727.
- [17] Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection *in vitro*. *Cell Discov*. 2020; 6: 16. Doi: 10.1038/s41421-020-0156-0.
- [18] Yao X, Ye F, Zhang M, et al. *In vitro* antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9. Doi: 10.1093/cid/cia237. [Epub ahead of print]
- [19] Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020; 14: 72–73.
- [20] Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*

- 2020 Mar 20. Doi: 10.1016/j.jantimicag.2020.105949. [Epub ahead of print]
- [21] Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv 2020. 03. 22. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>. [Epub ahead of print]
- [22] Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. medRxiv 2020. 04. 10. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558>. [Epub ahead of print]
- [23] Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care 2020 Mar 10. Doi: 10.1016/j.jccr.2020.03.005. [Epub ahead of print]
- [24] Intson K, Kumar SA, Botta A, et al. An independent appraisal and re-analysis of hydroxychloroquine treatment trial for COVID-19. Swiss Med Wkly. 2020; 150: w20262.
- [25] Borba MG, Val FF, Sampaio VS, et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. JAMA Netw Open 2020; 3: e208857.
- [26] Perinel S, Launay M, Botelho-Nevers E, et al. Towards optimization of hydroxychloroquine dosing in intensive care unit COVID-19 patients. Clin Infect Dis. 2020 Apr 7. Doi: 10.1093/cid/ciaa394. [Epub ahead of print]
- [27] Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). J Zhejiang Univ (Med Sci). 2020; 49: 215–219.
- [28] Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. Med Mal Infect. 2020 Mar 30. Doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.006. [Epub ahead of print]
- [29] Taccone FS, Gorham J, Vincent JL. Hydroxychloroquine in the management of critically ill patients with COVID-19: the need for an evidence base. Lancet Respir Med. 2020 Apr 15. Doi: 10.1016/S2213-2600(20)30172-7. [Epub ahead of print]
- [30] Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. Clin Infect Dis. 2020 Apr 27. Doi: 10.1093/cid/ciaa478. [Epub ahead of print]
- [31] Yazdany J, Kim AH. Use of hydroxychloroquine and chloroquine during the COVID-19 pandemic: what every clinician should know. Ann Intern Med. 2020 Mar 31. Doi: 10.7326/M20-1334. [Epub ahead of print]
- [32] Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020 May 1. Doi: 10.1001/jamacardio.2020.1834. [Epub ahead of print]
- [33] Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med. 2020; 382: 1787–1799.
- [34] University of Liverpool. COVID-19 drug interactions. Available from: <https://www.covid19-druginteractions.org/> [accessed: April 28, 2020].
- [35] Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Apr 10. Doi: 10.1056/NEJMoa2007016. [Epub ahead of print]
- [36] Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020 Apr 29. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9). [Epub ahead of print]
- [37] Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. Engineering (Beijing) 2020 Mar 18. Doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007. [Epub ahead of print]
- [38] Chen Ch, Zhang Y, Huang J, et al. Favipiravir *versus* arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. medRxiv 2020. 03. 17. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>.
- [39] Jin Y, Yang H, Ji W. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. Viruses 2020; 12: E372.
- [40] Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. Cell Death Differ. 2020; 27: 1451–1454.
- [41] Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020; 395: 1033–1034.
- [42] Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. Arthritis Rheumatol. 2014; 66: 2613–2620.
- [43] Conti P, Ronconi G, Caraffa A, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. J Biol Regul Homeost Agents 2020; 34: 1. Doi: 10.23812/CONTI-E.
- [44] Coomes E, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv 2020. 04. 03. Doi: 10.1101/2020.03.30.20048058.
- [45] Zhang X, Song K, Tong F, et al. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. Blood Adv. 2020; 4: 1307–1310.
- [46] Luo P, Liu Y, Qiu L, et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. J Med Virol. 2020 Apr 6. Doi: 10.1002/jmv.25801. [Epub ahead of print]
- [47] Alzghari SK, Acuña VS. Supportive treatment with tocilizumab for COVID-19: a systematic review. J Clin Virol. 2020 Apr 21. Doi: 10.1016/j.jcv.2020.104380. [Epub ahead of print]
- [48] Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc Natl Acad Sci USA. 2020 Apr 29. Doi: 10.1073/pnas.2005615117. [Epub ahead of print]
- [49] Sciascia S, Aprà F, Baffa A, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. Clin Exp Rheumatol. 2020 May 1. PMID: 32359035. [Epub ahead of print]
- [50] Liu B, Li M, Zhou Z, et al. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? J Autoimmun. 2020 Apr 10. Doi: 10.1016/j.jaut.2020.102452. [Epub ahead of print]
- [51] Yuen KS, Ye ZW, Fung SY, et al. SARS-CoV-2 and COVID-19: the most important research questions. Cell Biosci. 2020; 10: 40.

(Lakatos Botond dr.,
Budapest, Albert Flórián út 5–7., 1097
e-mail: botond.lakatos@dpckorhaz.hu)