

## Tanulmányok

# COVID19: CITOKINEK VIHARÁBAN

## COVID-19: CYTOKINE STORM

Szekanecz Zoltán<sup>1</sup>, Constantin Tamás<sup>2</sup>

<sup>1</sup>az MTA doktora, egyetemi tanár, Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar  
Belgyógyászati Intézet Reumatológiai Tanszék, Debrecen  
szekanecz.zoltan@med.unideb.hu

<sup>2</sup>PhD, egyetemi docens, Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

### ÖSSZEFOGLALÁS

A Covid19 járvány mindnyájunk életét jelentősen megváltoztatta. A betegség lefolyásának elején a vírusfertőzés dominál, később azonban, részben a fertőzéstől függetlenül, egy szisztémás gyulladásos folyamat veszi át az irányítást, ami végső soron a tüdő és más szervek károsodásához is vezet. Ezt a döntően immunológiai-gyulladásos folyamatot nevezzük citokinviharoknak. Az elmúlt időszakban egyre több új információ jelent meg a Covid19 betegséget kísérő citokinviharral kapcsolatban. Patológiai szempontból fontos az endotél-aktiváció és diszfunkció, az angiogenezis (érújdonképződés) és a tromboembóliás események együttes jelenléte. Mindezen folyamatok a klinikumban a légzési elégtelenség mellett szív-érrendszeri, idegrendszeri, máj- és vesekárosodást okozhatnak. Szintén fény derült a bradikininviharra, továbbá a citokin- és bradikininvihar összefüggéseire. A kor vonatkozásában fiatalabb és idősebb betegekben eltérő az interferon- $\gamma$  és interleukin 6 (IL-6) citokinek egyensúlya, aminek terápiás következménye is lehet. A kezelésben az antivirális szerek, a konvaleszcens plazma és a vírusellenes antitestek mellett a citokinvihart kortikoszteroidokkal, citokinellenes antitestekkel, JAK-gátlókkal lehet csillapítani. A más területen (például immunológia, reumatológia) már bevált gyógyszerek közül néhányat áttüztettek a Covid19 kezelésére (repurposing). A legtöbb citokingátló és a baricitinib több vizsgálatban igen hatékonynak bizonyult, de néhány nagyobb vizsgálat csalódást okozott. Utóbbi hátterében, többek között, a vizsgált betegpopulációk heterogenitása (kor, stádium, korábbi terápia), a stádium, illetve időablak figyelembevételének, illetve kiindulási biomarkerek alkalmazásának hiánya szerepelhet. A betegséget megfelelő súlyozásos osztályozás („triázs”) után, a súlyossági fázisnak megfelelően antivirális, immunszuppresszív szerekkel vagy azok kombinációjával érdemes kezelni.

### ABSTRACT

The Covid-19 pandemic has significantly changed the lives of all of us. At the beginning of the disease course, viral infection dominates, but later, in part independently of the infection, a systemic inflammatory process takes over ultimately leading to the injury of the lungs and other

organs. This predominantly immunological-inflammatory process is called cytokine storm. Recently, more and more new information has emerged about the cytokine storm that accompanies Covid-19 disease. From a pathological point of view, vascular endothelial activation and dysfunction, angiogenesis (neovascularization) and thromboembolic events are important. In addition to respiratory failure, all of these processes may lead to cardiovascular, neurological, liver, and kidney damage. The bradykinin storm and the associations between cytokine and bradykinin storms have also been postulated. In terms of age, the balance of interferon- $\gamma$  and interleukin 6 (IL-6) cytokines differs in younger and older patients, which may also have therapeutic consequences. In addition to antiviral agents, convalescent plasma and antiviral antibodies, cytokine storm may be attenuated by corticosteroids, anti-cytokine antibodies, and JAK inhibitors. Some of the drugs already proven in other fields (eg. immunology, rheumatology) have been transplanted to the treatment of Covid-19 ('repurposing'). Most cytokine inhibitors and baricitinib have been shown to be very effective in several studies, but some major studies have been disappointing. The latter may be due to, among other things, the heterogeneity of the studied patient populations (age, severity stage, previous therapy), the lack of consideration of the time window and not using predictive biomarkers. The disease should be treated with antiviral, immunosuppressive agents or their combination according to the severity phase and 'triage'.

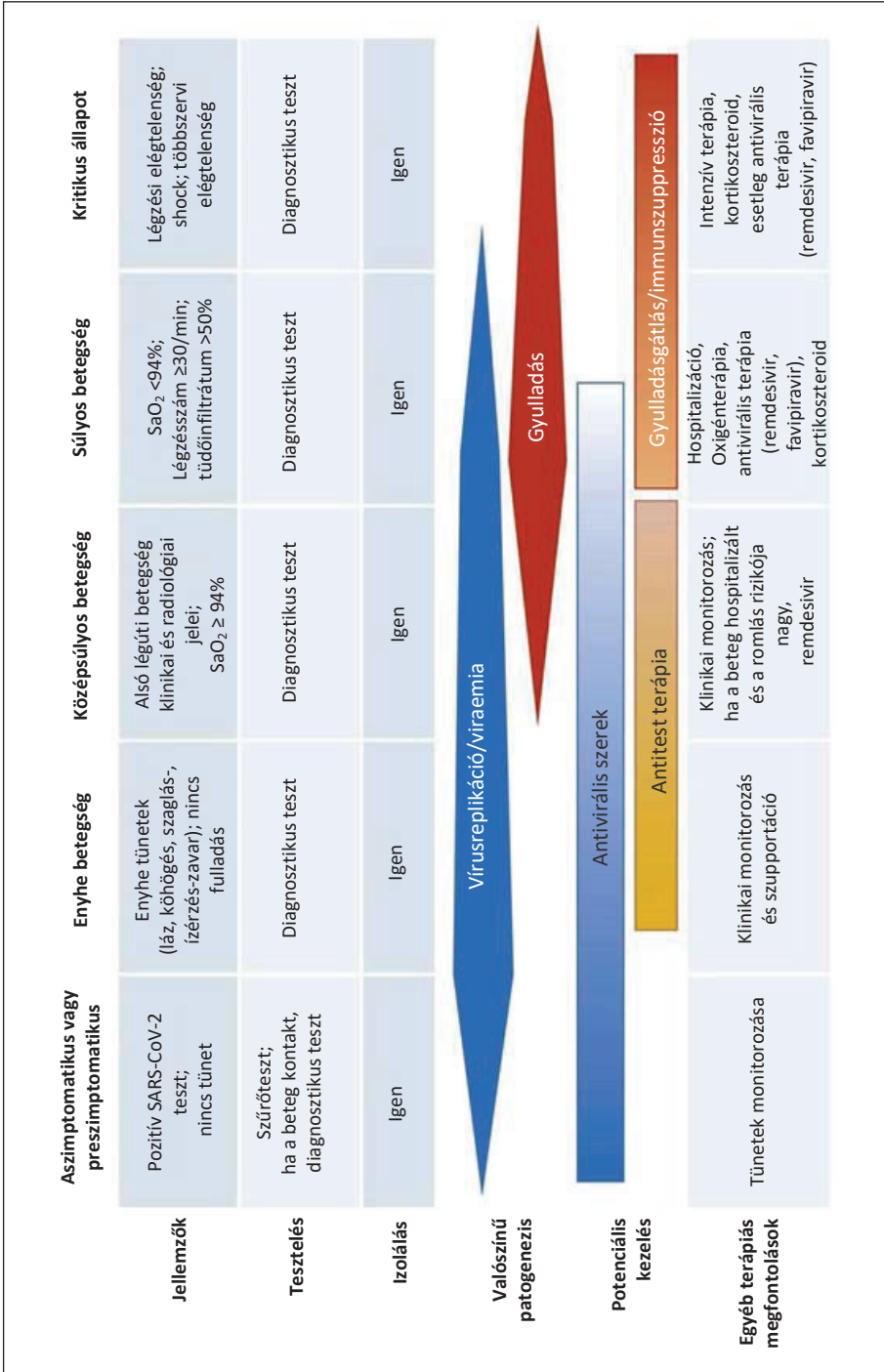
**Kulcsszavak:** SARS-CoV-19, Covid19, citokinvihar, anticitokin terápia, JAK-gátlók, kombinációs kezelés

**Keywords:** SARS-CoV-19, Covid-19, cytokine storm, anti-cytokine therapy, JAK inhibitors, combination therapy

## BEVEZETÉS

Ismeretes, hogy 2019 végén egy új típusú koronavírus, a SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2) ütötte fel a fejét, a Covid19-nek nevezett betegséget (Coronavirus Disease 2019) okozva (Zhou et al., 2020). A vírus által okozott betegségről és terápiájáról a közelmúltban magyar nyelven is több közlemény jelent meg (Fábián et al., 2020; Lakatos et al., 2020; Szekanecz et al., 2020; Szekanecz et al., 2021). Emellett az Emberi Erőforrások Minisztériuma megelőzési és terápiás kézikönyvet adott ki (EMMI, 2020), az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egységügyei Intézet (OGYÉI) pedig meghatározta azon gyógyszereket, amelyek indikáción túl alkalmazhatók a Covid19 kezelésére (OGYÉI, 2020).

A vírusfertőzés mikrobiológiájáról, molekuláris biológiájáról, klinikumáról, az antivirális kezelésről (vírusellenes szerek, konvaleszcens plazma/antitestek) és a vakcinákról ebben az összefoglalóban részletesen nem írunk. Az antivirális szereket csak olyan szinten említjük, ami a terápiás arzenál megértéséhez szükséges. Jelen áttekintésben arra fókuszálunk, hogy az összes fertőzött 3-4%-ában, dön-



1. ábra. A Covid19 súlyossági stádiumai és a teendők (Gandhi et al., 2020 nyomán)

tően idősekben és azokban, akik társbetegségekben szenvednek, súlyos állapot, gyorsan kialakuló heveny légzési elégtelenség vagy bakteriális felülfertőződés következtében szepszis alakul ki. Ezt az állapotot, amely gyakran lélegeztetéshez, sokkhoz és halálhoz is vezethet, patogenetikai szempontból citokinviharnak nevezzük (Bhaskar et al., 2020; Caricchio et al., 2020). A klinikum szempontjából megközelítve, egyre inkább a hiperinflammációs szindróma (HIS) elnevezés kezd elterjedni (Webb et al., 2020). A citokinvihar és a HIS szisztémás gyulladós betegséget jelent több gyulladós citokin (például: interleukin-6 [IL-6], IL-1) fokozott termelésével, magas C-reaktív protein (CRP), ferritinszintekkel, májfunkciós eltérésekkel és mikrotrombotikus jelenségekkel (D-dimer szint!), melyek végül gyakran fatális sokszervi elégtelenséghez vezethetnek (*l. ábra*) (Bhaskar et al., 2020; Gandhi et al., 2020; Szekanecz et al., 2021).

A Covid19 fertőzés immunológiai sajátosságairól, beleértve a citokinvihar alapjairól a közelmúltban magyar nyelvű összefoglalót jelentettünk meg (Szekanecz et al., 2020). Az eltelt időszakban azonban számos új ismeret látott napvilágot a citokinvihar, illetve a HIS kapcsán. Ezzel kapcsolatosak az újabb klinikai terápiás próbálkozások, azok sikere vagy kudarca. Egyre jobban kezdjük megérteni a terápiás sikert befolyásoló tényezőket is. Mindezt, természetesen a terjedelmi korlátok miatt a teljesség igénye nélkül tekintjük át.

### A CITOKINVIHAR KIALAKULÁSA

A Covid19-et kísérő citokinvihar patológiai elemei a citokinek és a bradikinin (lásd később) fokozott termelődése, mely többek között az érfal fokozott átjárhatóságát okozva ödémaképződéshez vezet; a gyulladós fehérvérsejtek beáramlása; a kollagén és kötőszövet felszaporodása a szervekben (fibrózis); a véralvadási kaskád és mikrotrombusok kialakulása (Bhaskar et al., 2020; Szekanecz et al., 2021). Patogenetikai szempontból a SARS-CoV-2 vírus a légutak és a bélrendszer hámsejtjeit megfertőzve szisztémás gyulladást indukál. Ennek része az említett gyulladós fehérvérjék megnövekedett termelése, a redox folyamatok kóros eltolódása (reaktív oxigén intermedierek, ROI) és az ún. inflammaszómák aktiválódása. Mind a természetes, mind az adaptív immunrendszer aktiválódik. Az inflammaszóma egy molekuláris komplex, mely egyes citokinek (például: IL-1, IL-18) aktivációja révén lázhoz és egyéb gyulladós jelenségekhez vezet. Az immunsejtek közül a szöveti makrofágok serkentik a T-limfociták és neutrofil granulociták működését. Ezek a sejtek is számos citokint (például IL-2, IL-6, tumor nekrozis faktor  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ], interferon  $\gamma$  [IFN- $\gamma$ ]) termelnek. Ugyancsak fokozódik egyéb citokinek és kemokinek termelése is (Bhaskar et al., 2020; Szekanecz et al., 2021). Az adaptív immunitás leírt aktiválódása mellett a vírus direkt módon is aktiválja a természetes immunrendszert is (Bhaskar et al., 2020). Összességében

a beinduló szisztémás gyulladás tönkreteszi az egyes szerveket (lásd később). A gyulladás önmagában esetleg még visszafordítható, de ha a természetes módon beinduló, a szöveti regenerációt szolgáló kötőszövet-felzaporodás (fibrózis) beindul és előrehalad, ez már többnyire irreverzibilis következményekkel jár (Bhaskar et al., 2020; Szekanecz et al., 2021).

Amikor a Covid19 mögött álló molekuláris folyamatokat genomikai módszerekkel térképezték fel, kiderült, hogy a bradikinintermelés valószínűleg ugyancsak fontos szerepet játszhat a betegséget kísérő kórélettani jelenségek kialakulásában (Garvin et al., 2020). A bradikinin az erekre ható kinin peptid, amelynek termelését az angiotenzin-konvertáz enzim 2 (ACE2) stimulálja és az ACE bontja. Mint ismeretes, az ACE2 a SARS-CoV-2 vírus sejtfelszíni receptora. A Covid-19-re az ACE2 fokozott és az ACE csökkent termelése jellemző. Ez a megbomlott egyensúly tehát a bradikinin túltermeléséhez és csökkent lebontásához vezet. A vírusfertőzés tovább indukálja a hámsejtek felszínén az ACE2-expressziót és a vérben, illetve szövetekben is megnő az ACE2-koncentráció. A bradikinin értágulatot és a vérnyomás csökkenését idézi elő, ami hozzájárulhat a szív-érrendszeri tünetekhez és súlyos esetben a sokk kialakulásához. Az ún. bradikininvihar felelős lehet a szívritmuszavarokért, a tüdőödémáért, a központi idegrendszeri tünetekért és a vázizom károsodásáért is (Bhaskar et al., 2020; Garvin et al., 2020).

A szisztémás gyulladás mellett az utóbbi időben egyre nagyobb figyelem fordult a kiserek károsodása és a tromboembóliás események felé, melyeknek klinikai következményei lehetnek. Más gyulladásos kórképek (például reumatoid arthritisz) kapcsán tudjuk, hogy az ereket bélelő behártya (endotélium) aktivációja, diszfunkciója, az endotélsejteken levő adhézions molekulák expressziója és az angiogenezis (érújdonképződés) ezekben az állapotokban fokozódik (Ackermann et al., 2020; Bhaskar et al., 2020; Szekanecz et al., 2020; Szekanecz et al., 2021). A SARS-CoV-2 fertőzés következtében kialakuló légzési elégtelenségben elhunyt betegekben a tüdőszövetben az érendotél gyulladását és fokozott angiogenezist találtak, mely kifejezettebb volt, mint például influenza esetén (Ackermann et al., 2020). Ezen túl, a tüdőben a légúthólyagocskákat elválasztó szeptumokban mikrotrombusokat mutattak ki. Ennek fő mechanizmusa, hogy a tüdőben és a vérben nagy mennyiségben termelődő citokinek (például: IL-6, IL-1), illetve komplement fehérjék fokozzák a szöveti faktor termelődését, és ezen keresztül serkentik a véralvadási kaszkádot, valamint a vérlemezkék (trombociták) aktivációját és aggregációját is (Ackermann et al., 2020). A SARS-CoV-2 vírus a trombociták ACE2 molekulájához is kötődik, ezáltal is fokozva a trombóziskészséget (Ackermann et al., 2020). Mikrotrombusok számos belső szervben kialakulhatnak (Ackermann et al., 2020; Bashkar et al., 2020). A véralvadási kaszkád végterméke, a fibrin, lerakódik a szövetekben. Bontása (fibrinolízis) során fibrinbontási végtermékek, például D-dimer keletkeznek. A D-dimer alkalmas a véralvadási zavar és tromboembóliás események laboratóriumi monitorozására, és szintje több tanulmány-

ban összefüggést mutatott a súlyossággal és a kimenetellel (Ackermann et al., 2020; Caricchio et al., 2020). Mindenesetre a leírt folyamatok miatt a tünetekkel rendelkező Covid19 betegeknek, alacsony molekulatömegű heparint (LMWH), trombo-citaaggregáció-gátlót (aszpirin) vagy direkt orális antikoagulánsokat (DOAC) javasolnak (Ackermann et al., 2020; Szekanecz et al., 2021).

#### A CITOKINVIHAR/HIS KLINIKAI TÜNETEI, FELISMERÉSE ÉS KIMENETELI MUTATÓI

A tüdő léghólyagocskáinak gyulladása akut légzési elégtelenség felé halad. Fokozódó láz mellett száraz, majd produktív köhögés, torokfájás, majd fulladás, vérköpés jelentkezhetnek (Bashkar et al., 2020). A gyomor-bél rendszerben hányinger, hányás, hasmenés a főbb tünetek (Bashkar et al., 2020). A központi idegrendszer részéről fejfájás, zavartság, tudatvesztés, a szaglás és ízézés elvesztése, agyi keringészavar emelhető ki (Bashkar et al., 2020). Az utóbbi időben egyre többet tudunk a szív-érrendszeri érintettségről. Szívizom- vagy szívburokgyulladás, iszkémiás szívbetegség (koszorúér betegség), tromboembóliás állapotok, testszerte a mikrokeringés zavarai, szívritmuszavar emelhetők ki (Bashkar et al., 2020). A májfunkció és vesefunkció is romlást mutat (Bashkar et al., 2020).

A SARS-CoV-2 fertőzés igazolása (PCR- vagy antigén tesztek) és a klinikai tünetek mellett a laboratóriumi biomarkerek és a képalkotók kiemelten fontosak a diagnózis, a követés és a kimenetel szempontjából (*1. táblázat*). Több ajánlás is született e vonatkozásban (Caricchio et al., 2020; Webb et al., 2020). Mindenki egyetért abban, hogy a rutin laboratóriumi vizsgálat (teljes vérkép, ionok, vese- és májfunkció) mellett fontos a CRP, ferritin, D-dimer, IL-6, LDH és troponin I rendszeres meghatározása. Az IL-6 kivételével az említett biomarkereket a legtöbb laboratórium meg tudja határozni. Ma már az IL-6 kiemelkedő szerepét nem hangsúlyozzák, az IL-6 által stimulált CRP is jól tükrözi a citokinvihart és a szisztémás gyulladást. Az LDH a tüdő, a troponin I a szívizom érintettségét jelezheti. A D-dimer prognosztikai jelentőségéről már szóltunk (Caricchio et al., 2020; Webb et al., 2020). A képalkotók közül a hagyományos mellkasröntgen nem alkalmas a gyulladás és a fibrózis kimutatására. Magas felbontású CT-t kell végezni. Az ún. tejüveghomály a léghólyagok gyulladását, az ún. lépesméztüdő pedig már az előrehaladott károsodást jelző fibrózist jelzi (Gandhi et al., 2020; Szekanecz et al., 2021; Webb et al., 2020).

Úgy tűnik, fontos szerepet játszhat az életkor. A gyakorlatban természetesen látjuk, hogy idősebb korban a Covid19 súlyossága és halálózása magasabb. Az általános tényezőkön (például csökkent védekezőképesség, társbetegségek stb.) túl az utóbbi időben összefüggést találtak a kor és a citokinprofil között. Fialalokban (<24 évesek) az IFN- $\gamma$  válasz, melynek szerepe van az antivirális immunitásban, kifejezettebb, míg a gyulladáskeltő IL-6 és kemokinek szintje relatíve alacsony.

Mindez kisebb fokú virémiával társul. A korai kifejezett IFN- $\gamma$  válasz, a gyors víruseltakarító mechanizmusok miatt enyhébb fokú gyulladás alakul ki, és enyhébb lesz a betegség lefolyása. Idősebb korban (>60 év) sokkal magasabb az IL-6 és kemokinek vérszintje, miközben az IFN- $\gamma$  válasz késleltetett és kisebb fokú. Ebben a korosztályban a virémia kifejezett, a víruseltakarítás csökkent. Emiatt a gyulladás mértéke fokozott, és ez súlyosabb klinikai lefolyáshoz vezethet (Webb et al., 2020). A korrall összefüggő citokinprofilnak, mint látni fogjuk, esetleg az anticitokin terápiás vizsgálatok sikere vagy éppen sikertelensége szempontjából is jelentősége lehet.

1. táblázat. A HIS ajánlott kritériumai (Webb et al., 2020)

<b>Láz</b>	$\geq 38$ °C
<b>Ferritin (makrofág aktiváció)</b>	$\geq 700$ $\mu\text{g/l}$
<b>Hematológiai diszfunkció</b>	Neutrofil/limfocita arány $\geq 10$ vagy a szérumban hemoglobin $\leq 92$ g/l és a trombocitaszám $\leq 110$ G/l
<b>Véralvadás</b>	D-dimer $\geq 1,5$ $\mu\text{g/ml}$
<b>Májkárosodás</b>	LDH $\geq 400$ U/l és a GOT $\geq 100$ U/l
<b>Gyulladásos mediátorok</b>	IL-6 $\geq 15$ pg/ml, vagy triglicerid $\geq 150$ mg/dl, vagy CRP $\geq 150$ mg/l

Ami a kimeneteli mutatók profilját illeti, egy tanulmány alapján a súlyos betegség lefolyás fő előrejelzői: az idősebb kor, krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD), szív-érrendszeri betegség, II. típusú cukorbetegség, elhízás, krónikus vesebetegség, szervtranszplantáció és daganatos alapbetegség (Gandhi et al., 2020). Újabb adatok szerint a citokinvihar tüneteit mutató betegek esetében szignifikánsan romlik a túlélés, és a szisztémás gyulladás laboratóriumi jeleinek (lásd előbb) megjelenése után szignifikánsan megnő annak az esélye, hogy fokozott légzéztámogatásra lesz szükség a következő 24 órában (Bhaskar et al., 2020; Caricchio et al., 2020).

Végül, röviden szólnunk kell arról, hogy a Covid19 betegek akár 30%-ában, a szokásos gyógyulási dinamikával szemben a tünetek akár több hétig is elhúzódhatnak. Az angol köznyelv ezeket a betegeket *long-haulerek*nek nevezi (Marshall, 2020). Ezekben a betegeknél a tüdőben maradandó eltérések (lépessméztüdő) keletkeznek, általában a tüdő bazális részén. A tüdőgyulladás típusosan két héten belül felszívódik, ezen esetekben azonban akár hat héten túl is fennmaradhat valamennyi reziduális károsodás. Egyes tanulmányokban a hazabocsátás után 30–40 nappal a betegek háromnegyede még időszakos fulladásról számol be, és 13%-uk még ekkor is használ oxigént. Két hónappal a „gyógyulás” után a

betegek több mint felében kifejezett gyengeség, 40%-ában nehézlégzés, 20–30%-ában mozgásszervi (izom- és ízületi), valamint mellkasi fájdalom, légúti tünetek maradnak fent. A gyengeség háttérben tartós szívizomgyulladás állhat, melyet a magasabb troponin I jelezhet. A háttérben a vírusperzisztencia, a nem gyógyuló gyulladás, vagy korábban lélegeztetett betegek esetében az intubáció hatásait feltételezzük. Az is valószínű, hogy amennyiben a citokinvihart nem időben (lásd később) és nem megfelelően kezelik, a tartós tünetes állapot valószínűsége megnő (Marshall, 2020).

## A CITOKINVIHAR KEZELÉSE: BIZONYÍTÉKOK ÉS KÉTSÉGEK

### Terápiás stratégia

Mint már jeleztük, ez az összefoglaló a citokinviharról szól, így az antivirális gyógyszereket (remdesivir, favipiravir, vírusellenes antitestek és konvaleszcens plazma), valamint a vakcinációt részletesen nem tárgyaljuk. Röviden mégis megemlítjük őket, mert a Covid19 lefolyása több, időbeli, illetve súlyossági stádiumra osztható, mely meghatározhatja a terápiás stratégiánkat (*1. ábra*) (Fábián et al., 2020; Gandhi et al., 2020; Lakatos et al., 2020; Szekanecz et al., 2021).

A Covid19 lefolyásában a súlyosság szerint öt stádiumot (tünetmentes, enyhe, középsúlyos, súlyos, kritikus betegség) különböztethetünk meg (*1. ábra*) (Gandhi et al., 2020). A vírusreplikáció fő szakasza az első három (tünetmentes, enyhe, középsúlyos) szakaszra tehető, tehát antivirális kezelésre is elsősorban ekkor van szükség (Gandhi et al., 2020; Szekanecz et al., 2021). Részleteiben nem tárgyaljuk, de megemlítjük, hogy a betegségen átesett, gyógyult személyek véréből nyert konvaleszcens plazma, illetve a részben ebből a plazmából tisztított, részben más biotechnológiai módszerekkel (humanizált egér) létrehozott terápiás vírusellenes antitest vagy „antitestkocktél” is az enyhe vagy középsúlyos betegség idején javasolt (Fábián et al., 2020; Gandhi et al., 2020; Szekanecz et al., 2021). Az egyik ilyen vírusellenes antitestkocktél fejlesztését súlyos, gépi lélegeztetést igénylő betegekben felfüggesztették a hatékonyság elmaradása miatt, ami szintén bizonyítja, hogy ezek a szerek a virémia időszakában lehetnek inkább hatékonyak (Gandhi et al., 2020; Szekanecz et al., 2021). A citokinvihar következtében kialakuló HIS a középsúlyos szakaszban válik kifejezetté, és a súlyos, majd a kritikus stádiumokban folytatódik, kivéve a gyógyulást vagy halált közvetlenül megelőző rövid időszakot. A gyulladásgátló (kortikoszteroid, citokingátló) terápia tehát a súlyos-kritikus szakaszokban lehet igazán hatékony (Gandhi et al., 2020). A súlyossági stádiumok mellett egyfajta időablakot is javasolt betartani. Eszerint optimálisan a tünetek jelentkezésétől legalább hét napon túl, de a kórházi kezelést igénylő állapotromlás kezdetétől számított tizennégy



napon belül ideális a HIS gyógyszeres kezelése (Gandhi et al., 2020; Szekanecz et al., 2021; Webb et al., 2020).

Korábban már szóltunk a laboratóriumi biomarkerek diagnosztikus és klinikai kimeneteli jelentőségéről. Néhány esetben a terápiaválasztásban és a kezelés sikerének előrejelzésében is jelentőségük lehet, hiszen, mint látni fogjuk, a egyes betegcsoportokban gyakran van terápiás kudarc. A betegekben a szisztémás gyulladás mértéke, a citokinszintek erősen változóak. Korábbi vizsgálatok szerint a kiinduláskor magas CRP, D-dimer, ferritin, valamint, az anti-IL-6-kezelés esetében, az IL-6-szint magas volta indokolhatja a citokingátló kezelést (Caricchio et al., 2020; Szekanecz et al., 2021). Egy vizsgálatában, ahol kortikoszteroid és az IL-6-receptor-gátló tocilizumab hatását vizsgálták, a beválasztási kritériumok része volt a CRP- és a D-dimer-szint (Szekanecz et al., 2021). Egy tanulmányban a betegséglefolyás első két hetében a D-dimer volt a túlélés egyik legjobb előjelzője: a kiinduláskor 3500 ng/ml alatti D-dimer értéket mutatók túlélése szignifikánsan jobb volt, mint azoknak, ahol ez az érték >3500 volt (Gandhi et al., 2020; Szekanecz et al., 2021).

#### Terápiás paletta

Az angolszász irodalomban elterjedt a *repurposing* elnevezés, azaz egy korábban más indikációkban már bevált szert alkalmaznak a Covid19 egyes stádiumainak kezelésére (*l. ábra*) (Fábián et al., 2020; Lakatos et al., 2020; Szekanecz et al., 2021). Már a remdesivir és favipiravir is ilyen vírusellenes szerek, hiszen más típusú vírusfertőzésekre fejlesztették ki, és ezt követően kerültek kipróbálásra a SARS-CoV-2 fertőzésben (Gandhi et al., 2020; Szekanecz et al., 2020).

A citokinvihar gyógyszeres kezelését illetően először röviden a kortikoszteroidokról szólnunk. A súlyos állapotú, lélegeztetésre vagy oxigénterápiára szoruló betegek esetében a dexamethason szignifikánsan javította a túlélést, és ezért az EMMI-kézikönyvben is szerepel (EMMI, 2020; Szekanecz et al., 2021). A metilprednizolon is hasonlóan jól alkalmazható, és több klinikai vizsgálat igazolta hatékonyságát (Szekanecz et al., 2021). A kortikoszteroidok kapcsán helyre kell tennünk azt a látszólagos ellentmondást, mely szerint ezek a szerek általában fokozzák az infekciók rizikóját, másrészt viszont alkalmasak a Covid19 előrehaladott stádiumának kezelésére (Gandhi et al., 2020; Szekanecz et al., 2021). Valóban, több, például reumatológiai betegségekben végzett vizsgálat alapján a tartósan szedett kortikoszteroid magasabb kumulatív dózisa, retrospektíve összefüggést mutatott a SARS-CoV-2 iránti fogékonysággal és a Covid19 súlyosságával. Ez azonban nem mond ellent annak, hogy a már kialakult Covid19 során a HIS kialakulásakor, amikor már többnyire a vírustól független gyulladásos folyamat zajlik, a rövidebb időtartamú, nagyobb dózisu kortikoszteroid-kezelés kifejezetten hatékony (Gandhi et al., 2020; Szekanecz et al., 2021; Webb et al., 2020).

Az Európai Reumaliga (EULAR) vizsgálatában a súlyos lélegeztetett betegek az első napon 250 mg, majd négy napig 80 mg metilprednizolont kaptak (Szekanecz et al., 2021).

Az autoimmun-gyulladásos betegségek kezelésére évek, évtizedek óta alkalmazzuk a célzott terápiákat. A Covid19 kezelésében főként a citokinek, elsősorban az IL–6-ot és IL–1-et gátló biológikumok és a több citokint egyidejűleg gátló tirozin-kináz- (JAK) gátlók terjedtek el (Fábián et al., 2020; Furlow, 2020; Gandhi et al., 2020; Szekanecz et al., 2020; Szekanecz et al., 2021). Többféle IL–6- és IL–6-receptor-gátlót (tocilizumab, sarilumab, siltuximab) próbáltak már ki számos tanulmányban (Furlow, 2020; Szekanecz et al., 2021). Máig a legtöbb klinikai vizsgálat a tocilizumabmal történt. Ezekben a vizsgálatokban a tocilizumabkezelés hatására már napok alatt csökkent a láz, a lélegeztetés igénye és emelkedett az oxigénszaturáció (SpO<sub>2</sub>). Mindezt a gyulladás (CRP) csökkenése és a kezelés kezdetén észlelt csökkent limfocitaszám normalizálódása kísérte. A tüdő CT képe a legtöbb esetben javult (Szekanecz et al., 2021; Lakatos et al., 2020). Hazánkban az első Covid19 beteget a Dél-pesti Centrumkórház/Országos Hematológiai és Infektológiai Intézetben (DPC-OHII) kezelték tocilizumabmal. A hatvannégy éves beteg sikeres kezeléséről a munkacsoport a közelmúltban számolt be (Lakatos et al., 2020), és azóta idehaza is több centrumban kezelték HIS-betegeket IL–6-receptor-gátlóval. Felmerült az is, hogy a citokingátlót kombinálva alkalmazzák antivirális szerrel. Jelenleg folyik egy ilyen vizsgálat tocilizumab és remdesivir kombinációjával (Szekanecz et al., 2021). A sarilumabról később lesz szó. Az IL–6 mellett az IL–1 is ígéretes célpont lehet. Már szoltunk róla, hogy a természetes immunitással összefüggésben az ún. inflammaszóma aktiválódása következtében IL–1-termelés indul be. Mind az ún. NLRP3-inflammaszóma, mind az IL–1 szerepet játszik a Covid–19-et kísérő citokinvihar tüneteinek kialakulásában (Bhaskar et al., 2020; Szekanecz et al., 2021). Ennek megfelelően IL–1-gátlók (például: anakinra, kanakinumab) is alkalmazhatók ebben a körképben. Több vizsgálatban az anakinra a tocilizumabmal összevethető módon javította a túlélést (Szekanecz et al., 2020; Szekanecz et al., 2021).

A másik gyógyszercsoport, amellyel kapcsolatban több, részben hazai tapasztalat is van, a JAK- (Janus-kináz) gátló baricitinib és ruxolitinib. A JAK-STAT-út-vonal számos citokinsejten belüli jelátvitelben vesz részt (Szekanecz et al., 2020). A JAK-inhibitorok közül a baricitinibvel kapcsolatban van több adat. A baricitinib az említett citokingátló, gyulladásellenes hatása mellett a vírus sejtbe történő penetrációját is gátolja. Hatékonyan mérsékli a citokinvihart, ezen belül csökkenti az IL–6, IL–1 és TNF- $\alpha$  szintjét, valamint emeli a T- és B-limfociták számát (EMMI, 2020; Szekanecz et al., 2020). Egy tanulmányban a baricitinib a kontrollhoz képest hétnapos kezelést követően normalizálta a limfocitaszámot, csökkentette az IL–6- és IL–1-szintet, és fokozta a SARS-CoV-2 elleni neutralizáló antitestek termelését. Mindezt klinikailag a lélegeztetés igényének csökkenése

és a tüdő oxigénellátottságának emelkedése kísérte (Szekanecz et al., 2021). Meg kell említenünk, hogy bár több próbálkozás van az anticitokin és antivirális szerek kombinálásával, a baricitinib és a remdesivir kombinációja volt az első, amelyet hatékonysága miatt az amerikai gyógyszerhatóság (FDA) sürgősségi esetek kezelésére engedélyezett 2020 novemberében (URL1).

Mint említettük, az OGYÉI időről időre közzéteszi a Covid19-ben, indikáción túli gyógyszeralkalmazás keretén belül alkalmazható készítmények listáját. Ezek alapján, elsősorban a rendelkezésre álló klinikai bizonyítékokra alapozva, a citokinvihar kezelésére alkalmas szerek listájára a tocilizumab, sarilumab, baricitinib és ruxolitinib került fel. Ezeken túl kizárólag klinikai gyógyszervizsgálat keretében alkalmazhatók a TNF- $\alpha$ -gátlók (infliximab, adalimumab), az IL-1-gátló kanakinumab, valamint az IL-6-gátló siltuximab is (OGYÉI, 2020).

#### Sikerek után néhány csaldódás

Az utóbbi időben mind az antivirális szerek, mind a citokingátlók esetében sajnálatosan több sikertelen vizsgálat eredményeit hozták napvilágra. A remdesivir nem ezen közlemény témája, mégis megemlítendő, hogy amíg kisebb vizsgálatokban, különösen a nem túl súlyos esetekben, hatékonynak bizonyult, két nagy tanulmányban (SOLIDARITY, ACTT-1) bár némileg enyhítette a klinikai tüneteket, nem volt szignifikáns hatása a gépi lélegeztetés szükségességére, illetve a halálózásra. A legfrissebb metaanalízis szerint a remdesivir elsősorban akkor hatékony, ha nincs szükség lélegeztetésre (Gandhi et al., 2020; Szekanecz et al., 2021). Azt is említettük, hogy az egyik vírusellenes antitest-koktél nem volt hatékony súlyos, lélegeztetett betegekben (URL2). A kombinációs kezelést, így a sikeres baricitinib-remdesivir terápiát már említettük.

Ami a citokinvihar kezelését illeti, az említett korai sikereket követően az első nagy III. fázisú tocilizumab vizsgálatban, bár egyelőre csak a gyártó híradására szorítkozhatunk (URL3), sem az elsődleges (klinikai státusz szignifikáns javulása), sem a másodlagos végpont (a halálozás szignifikáns csökkenése) nem teljesült. Nem szignifikáns, pozitív tendencia volt megfigyelhető a kórházi elbocsátás idejét tekintve (Furlow, 2020; Szekanecz et al., 2021). A beválasztási kritériumok közt igazolt Covid19 és az oxigénszaturáció csökkenése szerepelt, de egyéb fent említett biomarkereket nem alkalmaztak (Furlow, 2020). Ezen cikk írásakor közzölték egy másik, 243 betegen végzett vizsgálat eredményeit, ahol középsúlyos, de már kórházi kezelést igénylő betegeken a tocilizumab nem csökkentette a halálozást és az intubáció szükségességét. A vizsgálatba fiatalokat is bevettek, csak egy biomarkert használtak, és a kiindulási IL-6-szint átlagában normál tartományban volt (Stone et al., 2020). A sarilumabmal végzett nyílt vizsgálatban a sarilumab a rutin ellátáshoz (standard of care) képest, nem váltott ki szignifikáns klinikai javulást, teljes, illetve lélegeztetésmentes túlélést HIS stádiumú betegek-

ben. Itt a gyulladásoz markerek és az IL-6-szint is beválasztási kritérium volt. Másrészt azonban ebben a vizsgálatban a betegek relatíve fiatalok voltak, és a kiindulási IL-6-szint nem korrelált a hatékonysággal (Szekanecz et al., 2021). A kor és az IL-6-szint közti összefüggést a korábbiakban említettük (Szekanecz et al., 2021; Webb et al., 2020), és elképzelhető, hogy ha egy vizsgálatban nagyobb a fiatalabbak aránya, az IL-6-szint nem elég magas a hatékonysághoz. Ezt követően a III. fázisú vizsgálatban a sarilumab szintén nem teljesítette az elsődleges és másodlagos végpontokat. A sarilumab nem szignifikáns mértékben, numerikusan csökkentette a hospitalizáció idejét, és a kritikus csoportban (a súlyos csoportban nem) a mortalitás csökkenésének tendenciáját is észlelték, de ezek a hatások nem voltak szignifikánsak (URL4).

Mindezek után mivel magyarázhatjuk, hogy néhány nagyobb beteganyagon végzett vizsgálatban, a korábbi sikerek ellenére, csalódást keltő eredmények születtek? A bevezetésben említettük, hogy a valóban jelentős citokintermeléssel járó HIS az összes Covid19 beteg mindössze 3–4%-ában, a súlyos esetek 5–11%-ában figyelhető meg (Szekanecz et al., 2021). A legvalószínűbb, hogy részben az időfaktor miatt a legtöbb vizsgálatba nem vagy lazán szelektált betegeket vonnak be, akik között fiatal és idős, alacsony, illetve magas gyulladásoz biomarkerekkel rendelkező betegek is vannak (Caricchio et al., 2020; Furlow, 2020; Stone et al., 2020). Mivel, mint láttuk, a kortól függően változik a citokinprofil, és a legtöbbször több biomarker (CRP, IL-6, D-dimer, ferritin) együttes használatát ajánlják, a nem megfelelő beválasztás (stratifikáció) eredménytelenséghez vezethet (Caricchio et al., 2020; Furlow, 2020; Gandhi et al., 2020; Szekanecz et al., 2021). Valóban, amíg a korábbi, limitált központban végzett vizsgálatokban, ahol megfelelő eredmény született, a betegeket súlyosság és a gyulladás foka szerint szelektálták (Caricchio et al., 2020; Gandhi et al., 2020; Szekanecz et al., 2021), addig a nagyobb vizsgálatokban esetleg nem vagy csak kevés biomarkert használtak, és a koreloszlás is széles skálán mozgott (Furlow, 2020; Stone et al., 2020). Mivel a citokinvihar és a HIS a Covid19 betegek csak kis százalékában jelentkezik, nagyon fontos a megfelelő kiválasztás. Természetesen egyéb tényezők, mint a mellette szedett gyógyszerek (kortikoszteroid, hidroxiklorokvin), az általános betegellátás színvonala szempontjából is lehetnek különbségek az egyes vizsgált betegpopulációkban (Furlow, 2020; Szekanecz et al., 2021).

Ami a terápiás stratégiát illeti, a betegséglefolyás kezdetén inkább az antivirális, a szervi érintettség, a HIS bekövetkezte után viszont az immunszuppresszív kezelésnek lehet helye, amit az is bizonyít, hogy előrehaladott állapotban a vírusellenes szerek, az enyhe-középsúlyos betegekben pedig a citokingátlók önmagukban nem eléggé hatékonyak. Stratégiaileg valószínűleg a betegek egy jelentős részében, a stádiumokat és az egyes szerek hatásmechanizmusát figyelembe véve (1. ábra), a kombinációs kezelése a jövő (Furlow, 2020; Gandhi et al., 2020; Szekanecz et al., 2021).

A munka az Európai Unió Szociális Alap TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 „Nemzeti Kiválóság Program” (Sz. Z.); valamint az Európai Unió GI-NOP-2.3.2-15-2016-00050 (Sz. Z.) támogatásával készült.

## IRODALOM

- Ackermann, M. – Verleden, S. E. – Kuehnel, M. et al. (2020): Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 383, 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015432>
- Bhaskar, S. – Sinha, A. – Banach, M. et al. (2020): Cytokine Storm in Covid-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Frontiers in Immunology*, 11, 1648. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01648, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7365905/>
- Caricchio, R. – Gallucci, M. – Dass, C. et al. (2020): Preliminary Predictive Criteria for Covid-19 Cytokine Storm. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80, 1, DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218323, <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/80/1/88.full.pdf>
- EMMI – Emberi Erőforrások Minisztériuma (2020): *A 2020. évben azonosított új koronavírus (SARS-CoV-2) okozta fertőzések (Covid-19) megelőzésének és terápiájának kézikönyve*. [https://semmelweis.hu/korhazhigiene/files/2020/04/Magyar-Koronav%C3%ADrus-K%C3%A9zik%C3%B6nyv\\_0414\\_emmi.pdf](https://semmelweis.hu/korhazhigiene/files/2020/04/Magyar-Koronav%C3%ADrus-K%C3%A9zik%C3%B6nyv_0414_emmi.pdf)
- Fábián Á. – László I. – Juhász M. et al. (2020): Farmakoterápiás lehetőségek SARS-CoV-2-fertőzés/Covid-19-betegség esetén. *Orvosi Hetilap*, 161, 685–688. DOI: 10.1556/650.2020.31812, <https://akjournals.com/view/journals/650/161/17/article-p685.xml>
- Furlow, B. (2020): COVACTA Trial Raises Questions about Tocilizumab’s Benefit in Covid-19. *The Lancet Rheumatology*, 2:e592 DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30313-1, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7480990/>
- Gandhi, R. T. – Lynch, J. B. – Del Rio, C. (2020): Mild or Moderate Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 383, 1757–1766. DOI: 10.1056/NEJMcp2009249, <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMcp2009249>
- Garvin, M. R. – Alvarez, C. – Miller, J. I. (2020): A Mechanistic Model and Therapeutic Interventions for Covid-19 Involving a RAS-Mediated Bradykinin Storm. *eLife*, <https://elifesciences.org/articles/59177>
- Lakatos B. – Gopcsa L. – Gondos E. (2020): Citokinellenes terápia az új típusú koronavírus okozta megbetegedés (Covid-19) kezelésében – tocilizumab elsőként való alkalmazása egy hazai infektológiai osztályon. *Orvosi Hetilap*, 161, 1070–1077. DOI: 10.1556/650.2020.31899, <https://akjournals.com/view/journals/650/161/26/article-p1070.xml>
- Marshall, M. (2020): The Lasting Misery of Coronavirus Long-haulers. *Nature*, 585, 339–341. DOI: 10.1038/d41586-020-02598-6
- OGYÉI (2020): *Tájékoztató a Covid-19-ben, indikáción túli gyógyszeralkalmazás keretén belül alkalmazható készítmények hatóanyagaival kapcsolatban – 2020.10.08*. <https://bit.ly/38r098S>
- Stone, J. H. – Frigault, M. J. – Serling-Boyd, N. J. et al. (2020): Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 383, 2333–2344. DOI: 10.1056/NEJMoa2028836, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2028836>
- Szekanecz Z. – Bálint P. – Balog A. et al. (2020): A Covid-19 immunológiai és reumatológiai vonatkozásai. *Immunológiai Szemle*, 12, 5–17.

Szekanecz Z. – Bálint P. – Balog A. et al. (2021): Covid-19: a citokinviharon innen és túl... *Immunológiai Szemle*, megjelenés alatt

Webb, B. J. – Peltan, I. D. – Jensen, P. et al. (2020): Clinical Criteria for Covid-19-associated Hyperinflammatory Syndrome: A Cohort Study. *The Lancet Rheumatology*, 2, 12. E754-E763. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30343-X, [https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(20\)30343-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30343-X/fulltext)

Zhou, P. – Yang, X. L. – Wang, X. G. et al. (2020): A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat Origin. *Nature*, 579, 270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7, <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7>

URL1: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/baricitinib-combination-remdesivir-reduces-time-recovery>

URL2: <https://bit.ly/2WEPEJy>

URL3: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm>

URL4: <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-09-01-07-00-00>