

COVID-19: a citokinviharon innen és túl...

SZEKANECZ ZOLTÁN¹, BÁLINT PÉTER², BALOG ATTILA³, BARTA ZSOLT⁴, CZIRJÁK LÁSZLÓ⁵, GÉHER PÁL⁶, KOVÁCS LÁSZLÓ³, KUMÁNOVICS GÁBOR⁵, NAGY GYÖRGY⁶, RÁKÓCZI ÉVA¹, SZAMOSI SZILVIA¹, SZŰCS GABRIELLA¹, VÁLYI-NAGY ISTVÁN⁷, VÁRKONYI ISTVÁN⁴, CONSTANTIN TAMÁS⁸

¹ Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

² Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

³ Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Szeged

⁴ Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Infektológiai Klinika, Debrecen

⁵ Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Pécs

⁶ Semmelweis Egyetem, Reumatológiai és Klinikai Immunológiai Tanszék, Budapest

⁷ Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

⁸ Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Az elmúlt hónapokban újabb adatok láttak napvilágot a Covid-19-betegséget kísérő citokinviharral kapcsolatban. A kórkép lefolyását az eltelt idő és a súlyosság szerint több stádiumra oszthatjuk. A viraemia és a vírus okozta hatások a tünetmentes, enyhe vagy közepsúlyos/súlyos, míg a citokinvihar által kiváltott sokszervi károsodás a súlyos és kritikus fázisokban jelentkeznek. Patológiai szempontból fontos az endothelaktiváció és -diszfunkció, az angiogenesis és a microthromboticus események együttes jelenléte. Mindezek a klinikumban az ARDS és légzési elégtelenség mellett cardiovascularis, idegrendszeri, hepaticus és renalis károsodást okozhatnak. Szintén fény derült a bradikininviharra, továbbá a citokin- és bradikininvihar ACE/ACE2 egyensúlyal való összefüggéseire. A kor is fontos: fiatalabb és idősebb betegekben eltérő az interferon- γ és interleukin-6 (IL-6) egyensúlya, aminek terápiás konzekvenciája lehet. A kezelésben az antivirális szerek, a konvaleszcens plazma és a vírusellenes antitestek mellett a citokinvihart kortikoszteroidokkal, citokinellenes antitestekkel, JAK-gátlókkal lehet csillapítani („repurposing”). A legtöbb IL-6-gátló 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 után, a súlyossági fázisnak megfelelően antivirális, immunosuppresszív szerekkel vagy azok kombinációjával érdemes kezelni.

Kulcsszavak: SARS-CoV-19, Covid-19, citokinvihar, repurposing, anticitokin-terápia, JAK-gátlók, kombinációs kezelés

COVID-19: CYTOKINE STORM AND BEYOND

Recently, more data have become available about the cytokine storm that accompanies COVID-19 disease. The course of the disease follows several stages according to the elapsed time and severity. Viraemia and viral-induced effects occur in asymptomatic, mild and moderate/severe disease, while cytokine storm-induced multiorgan failure occurs in the severe and critical phases. From a pathological point of view, it is important to understand endothelial activation and dysfunction, angiogenesis, and microthrombotic events. All of them, in addition to ARDS and respiratory failure may cause cardiovascular, neurologic, hepatic, and renal damage. The bradykinin storm and the association of the cytokine and bradykinin storm with the ACE/ACE2 balance have also been revealed. Age may also be important: younger and older patients have a different balance of interferon- γ and interleukin 6 (IL-6), which may have therapeutic consequence. In addition to antiviral agents, convalescent plasma and antiviral antibodies, cytokine storm can be attenuated by corticosteroids, anti-cytokine antibodies and JAK inhibitors. Most IL-6 inhibitors, primarily tocilizumab and sarilumab, as well as the JAK inhibitor baricitinib have been effective in several studies, but some larger studies have yielded disappointing results. Such “failures” may be due to, among others, the heterogeneity of the studied patient populations (age, stage, previous treatments), the lack of consideration of the stage and timing, as well as the exclusion of baseline biomarkers. After appropriate stratification, COVID-19 should be treated with antiviral or immunosuppressive agents or their combination according to the severity phase.

Keywords: SARS-CoV-19, COVID-19, cytokine storm, repurposing, anti-cytokine therapy, JAK inhibitors, combination therapy

Bevezetés

Ismeretes, hogy 2019 végén egy új típusú coronavirus, a SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona-Virus-2) ütötte fel a fejét a Covid-19-nek nevezett betegséget (Coronavirus Disease 2019) okozva [1]. A vírus által okozott betegségről, a klinikai és epidemiológiai teendőről a közelmúltban magyar nyelven is több közlemény jelent meg az [2–6]. Emellett a Nemzeti Népegészségügyi Központ is több megújított eljárásrendet adott ki, legutóbb 2020. október 8-án [7], az Emberi Erőforrások Minisztériuma pedig megelőzési és terápiás kézikönyvet tett közzé [8].

Ezek után a vírusfertőzés mikrobiológiájáról, molekuláris biológiájáról, klinikumáról és az antivirális kezelésről (vírusellenes szerek, konvaleszcens plazma/antitestek) ebben az összefoglalóban részletesen nem írunk. Ezzel szemben arra fókuszálunk, hogy a fertőzöttek 10–20%-ában, döntően idősekben és azokban, akik társbetegségekben szenvednek, súlyos állapot, gyorsan kialakuló akut respirációs distressz szindróma (ARDS) vagy bakteriális felülfertőződés következtében szeptikus shock alakul ki. A klinikai képre a döntően a „citokinvihar” következtében kialakuló szisztémás gyulladós betegség jellemző hyperferritinaemiával, májfunkciós eltérésekkel és microthromboticus jelenségekkel, melyek végül gyakran fatális sokszervi elégtelenséghez vezethetnek (2. ábra) [9–12].

A Covid-19-betegség immunológiai sajátosságairól, beleértve a citokinvihar alapjairól, 2020 tavaszán magyar nyelvű összefoglalót jelentettünk meg [12]. Az eltelt hónapokban azonban számos új ismeret látott napvilágot a Covid-19 ún. 3. fázisával kapcsolatban, amelyre a citokinvihar, a fokozódó szervi károsodás jellemző. Ezzel kapcsolatosak az újabb klinikai terápiás próbálkozások, azok sikere vagy kudarca. Egyre jobban kezdjük megérteni a terápiás sikert befolyásoló tényezőket is. Mindezt, természetesen, mivel több száz megjelent közleményről van szó, a teljesség igénye nélkül tekintjük át ebben az összefoglalóban.

A citokinvihar patogenezise és patológiája

A Covid-19-et kísérő citokinvihar patológiai sarokkövei, melyek klinikai manifesztációkhoz vezetnek, a következők [13]:

- fokozott vascularis permeabilitás és bradikininvihar (szöveti oedema),
- gyulladós leukocytabevándorlás,
- citokinek és más gyulladós mediátorok termelődése (citokinvihar),
- kollagéndepozíció a szövetekben (fibrosis),
- neutrophil extracellularis csapdák (NET),
- véralvadási kaszkád aktiváció és microthrombusok kialakulása.

Ezt a jelenséget számos névvel illetik. Tulajdonképpen a citokinvihar a klinikai szindróma hátterében húzódó gyulladós folyamat patogenezisét tükrözi. Magára a klinikai körképre legújabban a multisztémás inflammatorikus szindróma (MIS) elnevezést használják. A többi megnevezéssel (pl. makrofágaktivációs szindróma [MAS], haemophagocytosis lymphohistiocytosis [HLH], cytokine release syndrome [CRS]) a medicina más területein (hematológia, gyermekgyógyászat stb.) találkozunk, és ezen körképekre a MIS-hez hasonló klinikai kép jellemző a proinflammatorikus citokinek valószínű patogenetikai szerepe mellett [12, 14]. Legújabban a Covid-19-asszociált hiperinflammatorikus szindróma (cHIS) elnevezés is bekerült a köztudatba [15].

A citokinvihar számos útvonalon keresztül alakulhat ki (1. ábra). A SARS-CoV-2 vírus a különböző epithelsejteket (pl. légúti, bélfali) megfertőzve egyrészt reaktív oxigénintermediereken (ROS) keresztül aktiválja az NLRP3 inflammaszómát és az NF- κ B jelátvitelt. Ez a két mechanizmus alapvető a természetes (autoinflammáció) és adaptív immunrendszer aktiválása szempontjából. Az NLRP3 inflammaszóma aktivációja az interleukin-1- (IL-1-) és IL-18-termelés fokozódása révén lázhoz és egyéb autoinflammatorikus jelenségekhez vezet. Az epithelsejteketben és a makrofágokban aktiválódik az NF- κ B, és ezen keresztül a makrofágok serkentik a T-lymphocyták, makrofágok és neutrophil granulocyták aktivációját. Ezek a sejtek felelősek többek között az IL-2, IL-6, tumornecrosis-faktor- α (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ) termelődéséért [14, 16]. Ugyancsak fokozódik egyéb citokinek (IL-4, IL-7, IL-10, granulocytakolónia-stimuláló faktor [G-CSF]) és kemokinek (interferonindukált protein 10 [IP-10], monocyta kemoattraktáns protein 1 [MCP-1], makrofág inflammatorikus protein 1 α [MIP-1 α]) termelése is [16]. Mindezzel párhuzamosan a vírus direkt módon is aktiválja a természetes (innate) immunrendszert. A vírus a patogén- (pathogen-associated molecular pattern [PAMP]) és veszélyasszociált molekuláris mintázatai (danger-associated molecular pattern [DAMP]) révén a mintázatfelismerő receptorokhoz (pattern-recognition receptor [PRR]) kötődve szintén kiváltja a fenti citokinek termelődését [14]. A citokinvihar szisztémás gyulladás révén ARDS-hez, szepszishez és többszervi elégtelenséghez (multiorgan failure [MOF]) vezethet. A szöveti károsodás „circulus vitiosusként” tovább aktiválja a PAMP-PRR- és DAMP-PRR-vezérelt, fent leírt folyamatot (1. ábra) [14, 16].

A citokinvihar mellett újabban ismerték fel az ún. bradikininvihart [17]. A bradikinin termelését az angiotenzinkonvertáz enzim 2 (ACE2) stimulálja és az ACE bontja. A Covid-19-re az ACE2 fokozott és az ACE csökkent termelése jellemző. Mint ismeretes, az ACE2 a vírus sejt felszíni receptora. A vírusfertőzés tovább indukálja az epithelsejtek felszínén az ACE2-expressziót, és a vérben, illetve szövetekben is megnő az ACE2-koncentráció. A bradikinin vasodilatációt és hypotensiót okoz, ami hozzájárulhat a shock kialakulásához. Emellett a bradikininvihar felelős lehet a hypokalaemiáért és arrythmiáért, a pulmonalis oedemáért, a központi idegrendszeri

	aszimptomatikus vagy preszimptomatikus	enyhe betegség	középsúlyos betegség	súlyos betegség	kritikus állapot
jellemzők	pozitív SARS-CoV-2-teszt; nincs tünet	enyhe tünetek (láz, köhögés, szaglás-, ízérzékszavar); nincs fulladás	az alsó légúti betegség klinikai és radiológiai jelei; SatO ₂ ≥94%	SatO ₂ <94%; légzésszám ≥30/min; tüdőinfiltrátum >50%	Légzési elégtelenség; shock; többszervi elégtelenség
tesztelés	szűrőteszt; ha a beteg kontakt, diagnosztikus teszt	diagnosztikus teszt	diagnosztikus teszt	diagnosztikus teszt	diagnosztikus teszt
izolálás	igen	igen	igen	igen	igen
valószínű patogenezis	vírusreplikáció/viraemia		gyulladás		
potenciális kezelés	antivirális szerek		antitest-terápia		gyulladásgátlás/immunszuppresszió
egyéb terápiás megfontolások	a tünetek monitorozása	klinikai monitorozás és szupportáció	klinikai monitorozás; ha a beteg hospitalizált és a romlás rizikója nagy, remdesivir	hospitalizáció, oxigénterápia, antivirális terápia (remdesivir, favipiravir), kortikoszteroid	intenzív terápia, kortikoszteroid, esetleg antivirális terápia (remdesivir, favipiravir)

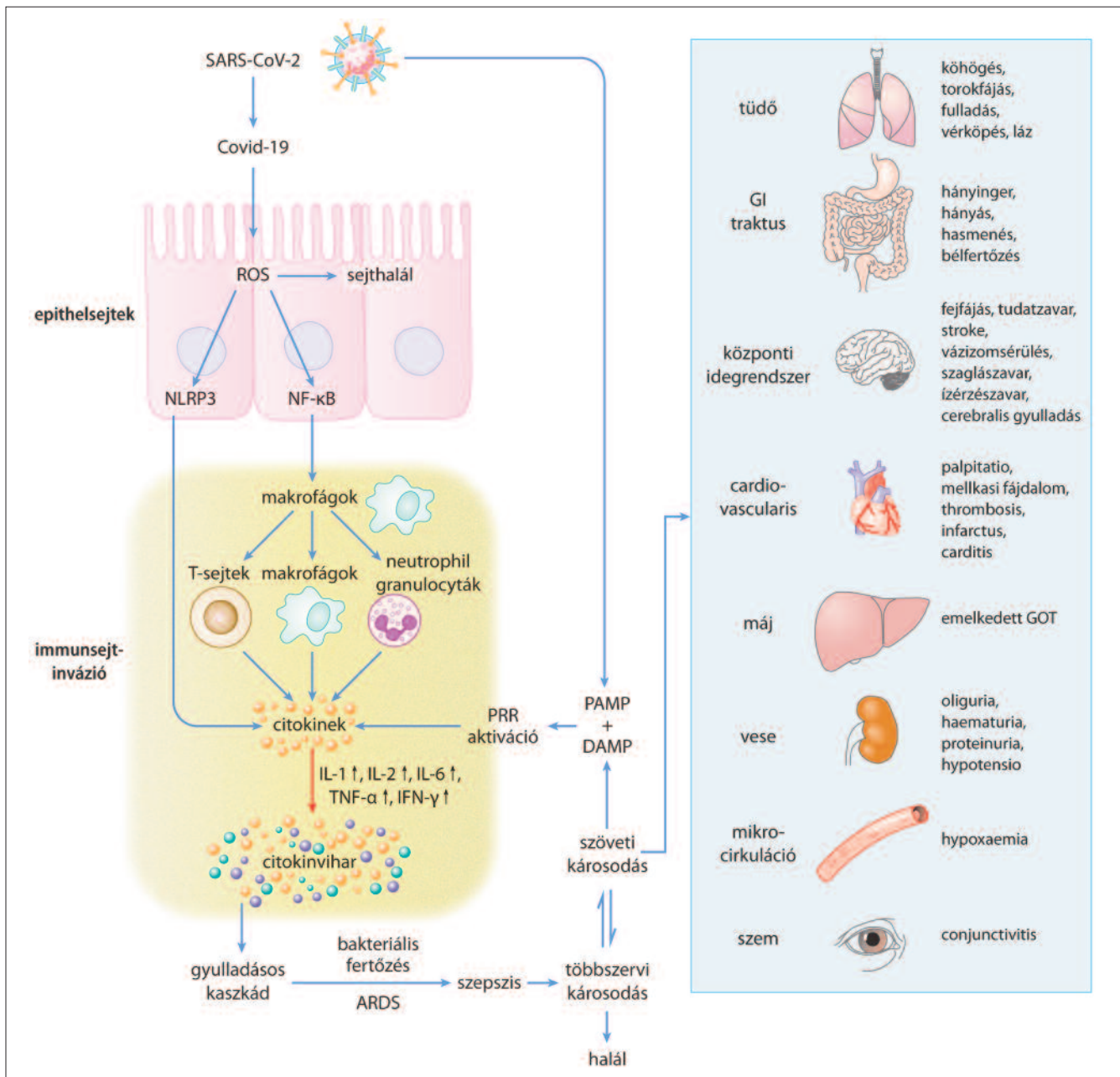
1. ábra

A Covid-19 súlyossági stádiumai és teendők ([29] nyomán)

tünetekért és a vázizom-károsodásáért is [14, 17]. Garvin és mtsai [17] Covid-19-ben szenvedő betegek bronchoalveolaris folyadékának transzkriptomikai analízise során a bradikininhálózat több elemének fokozott génszintű expresszióját mutatták ki [17].

A szisztémás gyulladás mellett az utóbbi időben egyre nagyobb figyelem fordult a microvascularis és thromboemboliás jelenségekre, melyeknek klinikai következményei lehetnek. Más gyulladásos állapotok (pl. rheumatoid arthritis) kapcsán tudjuk, hogy az endotheliumaktiváció és -diszfunkció, az endothelialis adhéziónak expressziója és az angiogenesis (érújdonképződés) fokozódik [18–20]. A SARS-CoV-2-fertőzés következtében kialakuló ARDS-ben és légzési elégtelenségben elhunyt betegekben a tüdőszövetben endothelitist, lymphocytás infiltrációt és fokozott angiogenesisist találtak [21]. A COVID-19 endotheldiszfunkcióval jár, mely fokozza a gyulladást és a véralvadás zavarát (lásd később) [22]. A Covid-19-et, illetve influenzát kísérő neovascularisatio fokát összevetve Covid-19-ben ez sokkal kifejezettebb, és jelentősen több az angiogenesisist serkentő molekulák száma és mennyisége is [21]. Az interalveolaris septumokban microthrombosiszt észlelnek. Ennek fő mechanizmusa, hogy az

alveolusokban és a vérben nagy mennyiségben termelődő citokinek (pl. IL-6, IL-1) fokozzák a szöveti faktor (TF) termelődését és ezen keresztül serkentik a koagulációs kaskádót (V. és VII. faktor aktiváció, protrombin-trombin átalakulás, fibrindepózió). Emellett a vírus aktiválja a természetes (innate) immunitást, ezen keresztül az I. típusú interferon (IFN-I) termelődést és a komplementaktivációt. A klasszikus, alternatív és lektin útvonalakon keresztül termelődő C3a és C5a komplementfaktorok szintén serkentik a véralvadási kaskádót. Mindehhez thrombocytaaktiváció is társul [20, 23]. A SARS-CoV-2 vírus a thrombocyták ACE2-molekulájához is kötődnek, ezáltal is fokozva a thrombosiszt [24]. Az excesszív citokintúltermelés következtében az ACE2-expresszió fokozódik Covid-19 során. Úgy tűnik, ennek is prothromboticus hatása lehet [25]. A Covid-19-hez társuló thromboemboliás események jól elkülöníthetők a hasonló klinikai szindrómáktól (thrombocytopeniás thromboticus purpura [TTP], haemolyticus uraemiás szindróma [HUS], diffúz intravascularis coagulatio [DIC], antifoszfolipid katasztrófa szindróma [CAPS]). Amíg a microthrombusok képződése, a komplementaktiváció és a sokszervi érintettség mindegyik klinikai szindrómára jellemző, addig Covid-19-ben jellegzetes a magas fibrinogénszint



2. ábra
A citokinvihar patogenezise és klinikuma ([14] nyomán)

és a vérvés hiánya [20, 23]. A coagulopathia és thromboemboliás események nyomán követésére a fibrinogén, D-dimer, fibrindegadációs termékek, thrombocytaszám monitorozása ajánlott. Terápiásan az enyhe és középsúlyos esetekben alacsony molekulatömegű heparint (LMWH), thrombocytáaggregáció-gátlót, direkt orális antikoagulánsokat (DOAC) javasolnak [20].

A citokinvihar klinikai következményei

A fent bemutatott folyamatok következtében a legtöbb szerv gyulladásos károsodása alakul ki. Leginkább a légutak és a gyomor-bél rendszer érintettsége (epithelialis struktúrák) emelhető ki (2. ábra) [14].

A tüdő alveolaris gyulladása ARDS felé halad. Fokozódó láz mellett légúti tünetek: száraz, majd produktív köhögés, torokfájás, majd fulladás, vérköpés lesznek [14]. A gastrointestinalis rendszerben hányinger, hányás, hasmenés a főbb tünetek [14]. A központi idegrendszer részéről fejfájás, zavartság, tudatvesztés, a szaglász és ízérvés elvesztése, stroke, meningoencephalitis emelhető ki [14]. Az utóbbi időben egyre többet tudunk a cardiovascularis érintettségéről. Carditis, ischaemiás szívbetegség, thromboembolia, testszerte mikrocirkulációs zavarok mellett arrhythmia emelhető ki [14]. A

szívritmuszavar és vezetési zavarok kialakulásában is feltételezik a citokinek szerepét [26]. Romló májfunkció (SGOT) és vesefunkció (oliguria, haematuria, proteinuria, hypotensio) kísérik a folyamatot [14]. Conjunctivitis is felléphet [14]. Érdekes megfigyelés, hogy a légúti és gastrointestinalis manifesztációkat részben a fokozott ACE2-termelésnek tudják be [14].

A klinikai kimenetel szempontjából egyértelműnek tűnik, hogy idősebb korban a Covid-19 súlyossága és halálozása magasabb. Az általános tényezőknél (pl. csökkent védekező-képesség, társbetegségek stb.) az utóbbi időben összefüggést találtak a kor és a citokinprofil között. Fiatalokban (<24 évesek) az IFN- γ -válasz kifejezettebb, alacsonyabb IL-6- és kemokinszint mellett, ami kisebb fokú viraemiával társul. A korai, kifejezett IFN- γ -válasz, a gyors vírusclearance kisebb fokú általános és szervi gyulladást vált ki, és enyhébb lesz a betegség lefolyása. Időskorban (>60 év) sokkal kifejezettebb az IL-6 és a kemokinek vérszintje, miközben az IFN- γ -válasz késleltetett és kisebb mértékű. A viraemia kifejezett, a vírusclearance csökkent, emiatt a gyulladás mértéke fokozott, és ez súlyosabb klinikai képhez vezethet [27]. Újabban kiderült, hogy az egyéb citokinek közül az IL-17 is fokozottan termelődik fiatalokban [27]. Mind az IL-17, mind az IFN- γ termelése a kor előrehaladtával fokozatosan csökken [28]. Idősekben pedig az IL-6 mellett az IL-1 és a TNF- α fokozott termelődése is jellemző [27]. Később azt is látni fogjuk, hogy az anticitokin terápiai vizsgálatokban is fontos lehet, hogy milyen életkorú betegeket választanak be.

Egy közelmúltban megjelent tanulmány alapján a súlyos betegség lefolyás fő előrejelzői az idősebb kor, krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD), cardiovascularis betegség, II. típusú diabetes mellitus, elhízás (BMI ≥ 30), sarlósejtes anaemia, krónikus vesebetegség, szervtranszplantáció utáni állapot (immunodeficiencia miatt) és a malignus alapbetegség [29]. Újabb adatok szerint a citokinvihar tüneteit mutató betegek esetében szignifikánsan romlik a túlélés és a hyperinflammáció laboratórium tüneteinek megjelenése után szignifikánsan megnő a kockázata, hogy fokozott légzéstámogatásra lesz szükség a következő 24 órában [30].

A citokinvihar diagnózisa

Korábbi közleményünkben összefoglaltuk, hogy milyen diagnosztikus eszközök állnak rendelkezésünkre [12]. A klasszikusnak számító HLH kritériumrendszere a Covid-asszociált MIS-ben alacsony szenzitivitású. Az ún. HS-score érzékenysége és specificitása is kérdéses, hiszen elsősorban hematológiai malignus betegségben szenvedő betegek klinikai adatai alapján dolgozták ki [15]. Ezek után ma már nem szükséges más betegségekben alkalmazott diagnosztikus elvekre támaszkodnunk. A közelmúltban validálták az első cHIS-ra (lásd előbb) kidolgozott kritériumrendszert (1. táblázat) [15]. Valószínűleg a citokinvihar első fázisában a vírus nagyfokú tüdőtropizmusa miatt nem a korábban ismert hiperinflammációs szindrómák teljes képét látjuk (mondhatjuk, hogy a tüdőben

1. táblázat. **Javasolt cHIS kritériumok [15]**

Láz	≥ 38 °C
Ferritin (makrofágaktiváció)	≥ 700 $\mu\text{g/l}$
Hematológiai diszfunkció	Neutrophil granulocyt/lymphocyt arány ≥ 10 vagy a szérumhemoglobin ≤ 92 g/l és a thrombocytaszám ≤ 110 G/l
Coagulopathia	D-dimer $\geq 1,5$ $\mu\text{g/ml}$
Májkárosodás	LDH ≥ 400 U/l és a GOT ≥ 100 U/l
„Cytokinaemia”	IL-6 ≥ 15 pg/ml vagy triglicerid ≥ 150 mg/dl vagy CRP ≥ 150 mg/l

indul a citokoinvihar). Ez magyarázhatja a biomarkerekben észlelt eltéréseket is. A cHIS-ben jellemző az extrém lymphopenia, a nem olyan magas ferritinszint és extrém magas D-dimer. Az IL-6 szintje sok esetben csak enyhén emelkedett, az sCD25 szintje inkább alacsony, mintsem magas [15].

A citokinvihar kezelése: bizonyítékok és kétségek

Terápiai stratégia: időbeli és súlyossági fázisok, terápiai ablak és biomarkerek

Ez az összefoglaló a citokinviharról szól, így az antivirális gyógyszereket (remdesivir, favipiravir, vírusellenes antitestek és konvaleszcens plazma) részletesen nem tárgyaljuk. Meg kell őket említeni viszont, mert egyre több adat mutatja, hogy a Covid-19 lefolyása több, időbeli, illetve súlyossági stádiumra osztható, mely meghatározhatja terápiai stratégiánkat (1. ábra) [12, 31].

A már említett korábbi összefoglalónkban [12] szóltunk az időbeli fázisokról. Az I., korai vagy virális fázisban a tünetek megjelenése után elsősorban antivirális kezelés javasolt, ilyenkor az esetleg már korábban alkalmazott immunszuppressziót mérsékelni kell, sőt el kell hagyni [12, 31]. (A hirtelen elhagyástól óvakodni kell a hypadrenia veszélye miatt.) Újabb adatok arra utalnak, hogy autoimmun-reumatológiai betegekben a korábban tartósan szedett kortikoszteroid kedvezőtlenül befolyásolja a Covid-19 kimenetelét [32]. A II., pulmonalis fázisban a vírus patogenetikai szerepét fokozatosan felváltja a citokinvihar és a MIS/cHIS képe. A fokozódó légzési nehezítettség, hypoxia és pozitív mellkasfelvétel kapcsán az antivirális kezelés mellett már javasolt a kortikoszteroidok és az immunszuppresszív szerek adása. (Tehát a korábbi tartós kortikoszteroidkezelés hátrányos a Covid-19-rizikó miatt, de ha már súlyos citokinvihar van, akkor a korti-

koszteroidok terápiás hatásúak [12, 31].) Végül a 3., hiperinflammációs fázisban a prediktív biomarkerek (IL-6-, CRP-, D-dimer-, fibrinogénszint) meghatározása mellett a citokingátlás (biologikumok, JAK-gátlók) a fő szerep [12, 31].

Egy újabb tanulmány a súlyosság szerint 5 stádiumot (tünetmentes, enyhe, középsúlyos, súlyos, kritikus betegség) különböztet meg (1. ábra) [29]. A stádiumokra jellemző klinikai tüneteket, tesztelést, a főbb patogenetikai tényezőket és a potenciális terápiát az 1. ábra szemlélteti [29]. Az ábrán is látható, hogy a vírusreplikáció fő szakasza az első három (tünetmentes, enyhe, középsúlyos) szakaszra tehető, tehát antivirális kezelésre is elsősorban ekkor van szükség [29]. Részleteiben nem tárgyaljuk, de megemlíjtük, hogy a betegségen átesett személyek véréből nyert konvaleszcens plazma [33, 34], illetve a részben ebből a plazmából tisztított, részben más módszerekkel (humanizált egér általi termelés, „high-throughput” screening) létrehozott terápiás vírusellenes antitest vagy „antitestkóktél” [35–37] is az enyhe vagy középsúlyos betegség idején javasolt. Az egyik ilyen vírusellenes antitestkóktél fejlesztését súlyos, gépi lélegeztetést igénylő betegekben felfüggesztették a hatékonyság elmaradása miatt, de az enyhébb esetekben továbbra is folyik a vizsgálat [37]. (A konvaleszcens plazma [33, 34], illetve a tisztított antivirális antitestek elsősorban a vírus spike-fehérjéjének ACE2-höz kötődését gátolják. Néhány ilyen antitest [pl. REGN-COV2, LY-CoV555 stb.] preklinikai, illetve klinikai kipróbálás alatt áll [35–37].) A szisztémás gyulladás a középsúlyos szakaszban válik kifejezetté, és a súlyos, majd kritikus állapotban is folytatódik, kivéve a gyógyulást megelőző vagy a preterminális időszakot. A gyulladás-gátló (kortikoszteroid, citokingátló) terápia tehát a súlyos-kritikus szakaszokban lehet igazán hatékony [29].

Már korábban is szóltunk azon optimálisnak tartott időablakról, melyben, a fenti stádiumokat is figyelembe véve, optimális lehet a citokinvihar kezelése [12, 38]. Eszerint az első tünetek jelentkezésétől legalább 7 napon túl, de a hospitalizációt igénylő állapotromlás kezdetétől számított 14 napon belül ideális a kezelés. A túl korán vagy túl későn indított célzott terápia esetleg sikertelen lehet [12, 29, 38].

A másik fontos dolog a biomarkerek kérdése. Mint látni fogjuk, nem szelektált betegcsoportokban gyakran van terápiás kudarc. A betegekben a szisztémás gyulladás mértéke, a citokinszintek erősen változóak. Korábbi vizsgálatok szerint a kiinduláskor magas CRP-, D-dimer-, fibrinogén-, ferritin-, valamint – anti-IL-6-kezelés esetében – az IL-6-szint magas volta lehet a terápiás siker záloga [12, 38]. Mint említeni fogjuk, például az EULAR CHIC vizsgálatában, ahol kortikoszteroid és tocilizumab hatását vizsgálták, a beválasztási kritériumok része volt a CRP-, D-dimer- és/vagy fibrinogénszint [39]. A magas kiindulási D-dimer rosszabb prognózist sejtet [40].

Alkalmazott gyógyszerek

Az angolszász irodalomban elterjedt „repurposing” elnevezés azt jelenti, hogy nem vadonatúj gyógyszert fejlesztenek ki,

hanem korábban más indikációkban már bevált szert alkalmaznak a Covid-19 egyes stádiumainak kezelésére (1. ábra) [12, 29, 38]. Már a remdesivir és favipiravir is ilyen vírusellenes szerek, hiszen ezeket más típusú vírusfertőzésekre fejlesztették ki, és ezt követően kerültek kipróbálásra a SARS-CoV-2-fertőzésben [12, 29].

Mindenekelőtt természetesen röviden a kortikoszteroidokról kell szólnunk. A súlyos állapotú, lélegeztetésre vagy oxigénterápiára szoruló betegek esetében a dexamethason szignifikánsan javította a túlélést [41]. Az EULAR által szervezett CHIC vizsgálatról részletesebben később lesz szó. Ebben a tanulmányban a kortikoszteroidkezelés klinikai javulást és jobb kórházi túlélést eredményezett [39].

Elsősorban a reumatológiában, de más, gyulladásos-autoimmun betegségekkel foglalkozó diszciplínákban is, évek, évtizedek óta alkalmazzák a célzott terápiákat. A Covid-19 kezelésében elsősorban a citokingátló biologikumok és a kis molekulású tirozinkináz- (JAK-) gátlók terjedtek el [3, 6, 12, 42].

Mint láttuk, a citokinvihar középpontjában az IL-6 áll. Többféle IL-6-receptor-gátlót (tocilizumab, sarilumab) próbáltak már ki számos vizsgálatban, illetve vannak adatok az IL-6 elleni antitest (siltuximab) alkalmazásáról is [42]. Májig a legtöbb klinikai vizsgálat a tocilizumabmal történt [42]. A klasszikus, első kínai vizsgálatban 2020 tavaszán 21 súlyos, lélegeztetésre szoruló betegen próbálták ki. Már öt nap alatt csökkent a CRP, a láz, a respirátor szükségessége, és emelkedett az oxigénszaturáció (SpO_2). Mindezt a kezelés kezdetén észlelt lymphopenia normalizálódása kísérte. Már a kínai kollégák észlelték, hogy a kezelés mellett az IL-6-vérszint átmenetileg emelkedik, ami a tocilizumab receptorblokkoló hatásából adódik, melynek a szabad IL-6 szérumkoncentrációjának emelkedése a következménye [43]. A többi számos vizsgálatból csak néhányat emelünk ki. Egy 63 beteget magában foglaló olasz multicentrikus vizsgálatban 14 nap alatt a tocilizumab hatására nőtt a PaO_2/FiO_2 . Itt is észlelték a kezdetben is magas IL-6-szint további emelkedését az első 14 napban. A mellkasfelvétel képe a betegek túlnyomó többségében feltisztult. Ugyancsak fontos, hogy az első két hétben a D-dimer volt a túlélés egyik prediktora: a kiinduláskor 3500 ng/ml alatti D-dimer-értéket mutatók túlélése szignifikánsan jobb volt, mint azoké, ahol ez az érték >3500 ng/ml volt [40]. (A biomarkerek fontosságáról később is szó lesz.)

Egy multicentrikus francia vizsgálatba 206 beteget vettek be. A rutin ellátást (standard of care, SoC) igénylő csoporthoz képest a tocilizumabmal kezelt csoportban szignifikánsan javult a halálozás és csökkent a lélegeztetés szükségessége [44]. Az EULAR munkacsoportja a CHIC vizsgálatba 86 citokinvihar szindrómában és akut légzési elégtelenségben szenvedő beteget választott be, akikben három kiindulási biomarker (CRP, ferritin, D-dimer) közül legalább kettő emelkedett volt. A betegek öt napig nagy dózísú kortikoszteroidot kaptak (250 mg methylprednisolon az első napon, majd 80 mg a 2–5. napokon). Azok a betegek, akik erre nem

reagáltak megfelelően (a betegek 43%-a), egy alkalommal 8 mg/kg dózisban tocilizumabot kaptak. Kontrollként 86 korban, nemben illesztett, immunszuppressziót nem kapó Covid-19-beteget alkalmaztak. Összességében a klinikai javulás (a WHO pontrendszerben legalább két pontnyi javulás) (hazard ratio [HR]: 2,3) és a kórházi halálozás csökkenése (HR: 0,26) tekintetében a kezelés szignifikáns eredményt hozott. Emellett csökkent a gépi lélegeztetés szükségessége is (HR: 0.22) [39]. Egy friss összehasonlító vizsgálatban (Northwell Consortium) a tocilizumab és az IL-1-receptor-antagonista anakinra monoterápia, valamint ezen szerek kortikoszteroiddal való kombinációjának hatékonyságát vetették össze egymással, valamint az SoC-vel. A tocilizumab és az anakinra kortikoszteroiddal kombinálva szignifikánsan csökkentette a halálozást az SoC-vel szemben. A két szer hatása monoterápiában nem volt ilyen kifejezett. Összevetéskor a tocilizumab + kortikoszteroid kombináció szignifikánsan hatékonyabb volt a kortikoszteroid monoterápiával és az anakinra + kortikoszteroid kombinációval szemben is [45]. A hazai tapasztalatokat tekintve, az első Covid-19-beteget a Dél-pesti Centrumkórház/Országos Hematológiai és Infektológiai Intézetben (DPC-OHII) kezelték tocilizumabbal. Erről a 64 éves betegről a munkacsoport a közelmúltban számolt be [6]. A beteg 7 napos panaszokkal (időablak!), súlyos állapotban került a DPC-OHII-be, ahol először hydroxychloroquin + azithromycin kombinációval próbálkoztak, majd ennek hatástalansága után a bentfekvés 3. napján egy alkalommal 8 mg/kg dózisban tocilizumabot adtak. Ennek hatására az ún. Horowitz-index javult, amit a CRP, LDH, ferritin és D-dimer csökkenése kísért. Az IL-6-szint a kezelés után 5 napig emelkedett, majd csökkent és normalizálódott. Mindezt a radiológiai kép drámai javulása kísérte már egy hét alatt [6]. Jelenleg folyik a REMDACTA vizsgálat tocilizumab és remdesivir kombinációjával [30]. A sarilumabbal végzett nagy klinikai vizsgálatról később lesz szó.

A másik gyógyszercsoport, amellyel kapcsolatban több, részben hazai tapasztalat is van, a JAK-gátló baricitinib. (Ugyancsak vannak adatok a hematológiában alkalmazott ruxolitinibbal kapcsolatban is.) Mint ismeretes, a JAK-gátlás több citokin egyidejű inhibícióját jelenti a citokin-receptor jelátvitelének (JAK-STAT) szintjén [46, 47]. A JAK-inhibitorok közül a JAK1/JAK2 gátló baricitinibbal kapcsolatban van több adat. A baricitinib az említett citokingátló, antiinflammatorikus hatása mellett a vírus sejtbe történő penetrációját is gátolja [12, 48, 49]. A baricitinib a citokinvihart és a vele járó hiperinflammációt gátolja, ezen belül csökkenti az IL-6, IL-1 és TNF- α szintjét, valamint emeli a T- és B-sejtek számát [50]. Egy 20 beteget magában foglaló olasz tanulmányban a betegek két napig 2×4 mg, majd 7 napig napi 4 mg baricitinibet kaptak. A baricitinib a kontrollhoz képest 7 napos kezelést követően normalizálta a lymphopeniát, ezen belül emelte az összes T- és B-sejt-számot, a CD4+, illetve CD8+ T-sejtek számát, csökkentette az IL-6- és IL-1-szintet és fokozta a SARS-CoV-2 elleni neutralizáló antitestek termelését. Mind-

ezt klinikailag a lélegeztetés igényének csökkenése és a PaO₂/FiO₂ progresszív emelkedése kísérte [50].

A kézirat írásakor a tocilizumabbal és baricitinibbal kapcsolatos hazai, a DPC-OHII-ben szerzett tapasztalatokat illetően az intenzív osztályon összesen 85 esetet kezeltek. Közülük 26 beteg kapott tocilizumabot, és a betegek kétharmada jól reagált. Öt beteg tocilizumabot és baricitinibet is kapott, négyen (80%) jól reagáltak. Több beteg kapott konvaleszcens plazmát és nagy dózisú intravénás immunglobulint (IVIG). Emellett az infektológiai osztályon 52 esetben történt tocilizumabkezelés. Sarilumabkezelés egyelőre nem történt a DPC-OHII-ben (nem publikált adatok). Hazánkban a DPC-OHII-ben alkalmazzák a legtöbb immunszuppressziót, de néhány (1-10) esetben a többi Covid-19-központban is alkalmaztak célzott terápiát.

Az NLRP3 inflammaszóma és az IL-1-, valamint IL-18-termelés szintén szerepet játszik a Covid-19-et kísérő citokinvihar tüneteinek kialakulásában [12, 51]. Ennek megfelelően IL-1-gátlók (anakinra, canakinumab) is alkalmazhatók ebben a kórképben. Az anakinra és tocilizumab összehasonlító vizsgálatáról fent már szoltunk [45]. Egy másik vizsgálatban az anakinra (n = 41) szintén, a tocilizumabbal (n = 52) összevethető módon javította a túlélést [52]. Potenciálisan az IL-1-gátlók, és fejlesztés alatt álló IL-18-gátlók (pl. GSK1070806, tadekinig- α) is alkalmazhatók lennének a citokinvihar kezelésében [53]. Elméletileg az NLRP3 inflammaszóma aktiváció és az ennek következtében beinduló citokintermelés számos lépése is gátolható. Számos, főleg kis molekulású gátlószert fejlesztenek az aktivációt beindító Toll-like receptor (TLR) szignálátvitel, az NLRP3-ASC kapcsolatot, a kaszpázaktivációt, gasdermin D, illetve a procitokin-citokin átalakulás szintjein [51, 53]. Az említett gátlószereken kívül, a jövőbeli lehetőségek egyike a hosszú, nem kódoló RNS-ek (lncRNA) alkalmazása. Több, az IL-6-ot, IL-1-et, IL-18-at és az NLRP3 inflammaszómat gátló lncRNA-t fejlesztettek ki, melyek potenciálisan bevethetők a Covid-19 terápiájába [54].

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) időről időre közzéteszi a Covid-19-ben, indikáción túli gyógyszeralkalmazás keretén belül alkalmazható készítmények listáját. A legutolsó frissítés 2020. október 8-án jelent meg [55]. Elsősorban a rendelkezésre álló bizonyítékokon alapulva, a citokinvihar kezelésére alkalmas szerek közül a tocilizumab, sarilumab, baricitinib és ruxolitinib került feltüntetésre. Emellett megjegyzik, hogy a TNF-gátlók (infliximab, adalimumab), az IL-1-gátló canakinumab, valamint az IL-6-gátló siltuximab csak klinikai vizsgálatok keretében alkalmazható [55].

Mi lehet a terápiás sikertelenség oka?

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 ko-

hországokban, különösen a nem túl súlyos, illetve fatális esetekben, hatékonynak bizonyult [56–59], a SOLIDARITY nagy tanulmányban nem volt szignifikáns hatása a gépi lélegeztetés szükségességére, a halálozásra vagy a kórházi ápolás hosszára [60]. Az National Institute of Health (NIH) és National Institute of Allergic and Immunologic Diseases (NIAID) által szponzorált nagy Adaptive COVID-19 Treatment Trial 1 (ACTT-1) során a remdesivir csökkentette a gyógyulásig eltelt időt, de a túlélésre kifejtett hatása nem volt szignifikáns [59]. A legfrissebb metaanalízis szerint a remdesivir elsősorban akkor hatékony, ha nincs szükség lélegeztetésre [58]. Arról is volt szó, hogy az egyik vírusellenes antitestkocktél nem volt hatékony súlyos, lélegeztetett betegekben [37]. Vagyis az időztetés az antivirális szereknél is fontos. Már itt jelezzük, hogy elkezdődtek az antivirális és citokingátló szerek kombinációjával folytatott vizsgálatok [30, 61, 62].

Ami a citokinvihar kezelését illeti, a fent említett, igen biztató vizsgálati eredményeket követően kellemetlen meglepetést okozott, hogy az első nagy III. fázisú tocilizumab vizsgálatban (COVACTA), bár egyelőre csak a gyártó híradására szorítkozhatunk, sem az elsődleges (klinikai status javulása), sem a másodlagos végpont (a mortalitás csökkenése) nem teljesült. Nem szignifikáns, pozitív trend jelentkezett a kórházi elbocsátás idejét tekintve [61, 63]. A bevásztási kritériumok közt igazolt Covid-19 és az oxigénszaturáció csökkenése szerepelt [61, 64]. Egy friss, 243 beteget tartalmazó vizsgálatba középsúlyos betegeket vontak be, akik még nem szorultak lélegeztetésre. Itt a láz és pulmonalis infiltrátumok mellett biomarkereket is használtak. Ennek ellenére a középsúlyos betegcsoportban nem sikerült csökkenteni az intubáció szükségességét és a halálozást [65].

A sarilumabbal végzett SARI-RAF nyílt vizsgálatban a sarilumab (n = 28), a rutin ellátáshoz (SoC; n = 28) képest, nem váltott ki szignifikáns klinikai javulást, teljes, illetve lélegeztetésmentes túlélést hiperinflammációs állapotú betegekben. Itt a gyulladási markerek és az IL-6-szint is bevásztási kritérium volt [66]. Kiemelhető, hogy e vizsgálatban a betegek viszonylag fiatalok voltak, és a kiindulási IL-6-szint nem korrelált a hatással [66]. A kor és az IL-6-szint közti összefüggést a korábbiakban említettük [27]. Ezt követően a 420 betegen végzett randomizált, III. fázisú vizsgálatban a sarilumab az SoC-hez képest 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 [67].

Mindezek után számos magyarázat lehet a nagy klinikai vizsgálatokban észlelt sikertelenségre:

1. Természetesen a legvalószínűbb, hogy a bevásztott betegek heterogén csoportot képeztek, a súlyosság, betegségstadium, a terápiás ablak szerint esetleg nem, vagy nem megfelelően voltak kockázat szerint osztályozva [12, 29, 38, 64, 65]. Emellett az első tünetek jelentkezése óta eltelt idő, valamint a korábban sze-

dett gyógyszerek (kortikoszteroidok, hydroxychloroquin) alapján sem mindig homogének a vizsgálati populációk [64].

2. Szó volt az életkor szerepéről, az egyes citokingátlók másként hatnak fiatalabb vs. idősebb betegekben [66].
3. A klinikai tüneteken és az oxigenizáció állapotán kívül korábbi vizsgálatok javasolták, hogy kiindulási biomarkerek (IL-6, CRP, fibrinogén, D-dimer, ferritin) alapján válasszák be a betegeket [12, 38]. A SARI-RAF pilot vizsgálatban volt kiindulási biomarker [66], de több nagy vizsgálatban nem.
4. Egyértelműnek tűnik, hogy a citokingátlás kifejezett citokinvihar esetén működik igazán. Újabb vizsgálatok arra utalnak, hogy a SARS-CoV-2-fertőzés mellett jelentkező ARDS-ben szignifikánsan alacsonyabb citokin- (IL-6-, IL-8-, TNF- α -) szint mérhető, mint szepszisben akár ARDS-sel, akár anélkül [68]. Az IL-6-kutatásban élen járó Kishimoto munkacsoport szintén azt találta, hogy COVID-19-ben az IL-6-szint egészséges kontrollhoz viszonyított emelkedése kisebb fokú, mint ARDS-sel szövődött CRS-ben [69]. És ismét, fiatalabb betegekben nincs olyan jelentős IL-6-szint-emelkedés, és itt a kiindulási IL-6-szint nem is mindig mutat összefüggést az IL-6-gátlás terápiás sikerével [66]. Lehetséges tehát, hogy bizonyos betegekben nem eléggé „elsőpró” a citokinvihar, ezért is fontos kiinduláskor a gyulladási paraméterek vizsgálata [38].
5. Végül egyesek felvetik a rutin ellátás (SoC) minőségének hatásait is (placeboeffektus?). Sok centrumban a SoC is nagyon magas színvonalú és vezet gyógyuláshoz, így a citokingátlás esetleg ehhez képest nem ad szignifikánsan többet. Emellett a SoC szempontjából is heterogén betegpopulációk kerülhetnek bevásztásra, főleg multicentrikus vizsgálatoknál: a SoC nem mindenütt azonos protokoll szerint működik és az egyes centrumok közt jelentős különbségek lehetnek [64].
6. Valószínűleg a betegek egy jelentős részében, a stádiumokat és az egyes szerek hatásmechanizmusát figyelembe véve (1. ábra), a kombinációs kezelés a jövő [12, 29, 30, 38]. Jelenleg is folynak kombinációs vizsgálatok antivirális és immunszuppresszív szerekkel [61, 62, 70, 71]. A közelmúltban sajtóanyag formájában hozták nyilvánosságra a már említett, NIH-NIAID által szponzorált nagy Covid-19-kutatás azon eredményeit (ACTT-2 study), amelyekben a baricitinib és remdesivir kombinációja szignifikánsan csökkentette a gyógyulásig eltelt időt a remdesivirhez képest [62]. Jelenleg is folyik a tocilizumab és remdesivir kombinációjával végzett III. fázisú vizsgálat [30].
7. Ismeretes, hogy vannak olyan betegek, akik a Covid-19 természetes lefolyását követően sem gyógyulnak meg teljesen, hanem még hónapokig megmaradnak a tünetek. Ezek a betegek krónikus fáradtságban szen-

vednek, cardiovascularis, légúti, neuropszichiátriai tüneteik maradnak fenn. Ma köznapi szóval „long-haulereknek” nevezik őket. Egyelőre pontosan nem ismert, mi az oka ennek az elnyújtott állapotnak, de valószínű, hogy a vírushelyzet önmagában nem magyarázza a krónikus állapotot, hanem itt is szerepe lehet a hiperinflammációnak [72].

Összefoglaló megjegyzések

A szakértők a jövőben tehát még gondosabban tervezett, a fenti változók tekintetében lehetőleg homogén, megfelelő stádiumban és időablakkal, kiindulási biomarkerekkel jellemzett betegeken végzett vizsgálatokat javasolnak [38, 61, 64, 65, 67]. Mivel a betegség időbeli és súlyossági stádiuma talán a legfontosabb, ezek alapján a korai fázisokban az antivirális, a súlyos-kritikus állapotban a citokinvihar mérséklése, a kettő átmeneti zónájában pedig mindenképpen kombinált kezelés megfontolandó [12, 29, 30, 37, 38]. Egyelőre pontosan nem tudjuk, hogy a hosszabb távú kimenetel, így a „long-hauler” státusz kialakulása mitől függ és ennek milyen előjelzői lehetnek, így e tekintetben további vizsgálatok szükségesek.

Köszönetnyilvánítás: 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 GINOP-2.3.2-15-2016-00050 (Sz. Z.) támogatásával készült.

IRODALOM

- [1] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798): 270-273.
- [2] Korsós A, Kupcsulik Sz, Lovas A, et al: Diagnosztikus lépések és a betegség prognózisának becslése COVID-19-fertőzött betegeken. *Orv Hetil* 2020; 161: 667-671.
- [3] Fábrián Á, László I, Juhász M, et al: Farmakoterapiás lehetőségek SARS-CoV-2-fertőzés/COVID-19-betegség esetén. *Orv Hetil* 2020; 161: 685-688.
- [4] Váradi A, Ferenci T, Falus A: A koronavírus okozta COVID-19-pandémia. Korábbi tapasztalatok és tudományos evidenciák 2020. március végén. *Orv Hetil* 2020; 161(17): 644-651.
- [5] Fülesdi B, Sárkány P, Szentkereszty Z, et al: Az aneszteziológiai és intenzív ellátás kihívásai a COVID-19-fertőzéssel kapcsolatban. Gyakorlati ajánlás. *Orv Hetil* 2020; 161(17): 652-659.
- [6] Lakatos B, Gopcsa L, Gondos E, et al: Citokinellenes terápia az új típusú koronavírus okozta megbetegedés (COVID-19) kezelésében – tocilizumab elsőként való alkalmazása egy hazai infektológiai osztályon. *Orv Hetil* 2020; 161(26): 1070-1077.
- [7] Nemzeti Népegészségügyi Központ. Eljárásrend a 2020. évben azonosított új koronavírus kapcsolatban. 2020. október 8.
- [8] Emberi Erőforrások Minisztériuma. A 2020. évben azonosított új koronavírus (SARS-CoV-2) okozta fertőzések (COVID-19) megelőzésének és terápiajának kézikönyve. 2020.
- [9] Huang C, Wang Y, Li X, et al: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497-506.
- [10] Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, et al: COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38(2): 337-342.
- [11] Favalli EG, Ingegneri F, De Lucia O, et al: COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev* 2020; 102523.
- [12] Szekanez Z, Bálint P, Balog A, et al: A COVID-19 immunológiai és reumatológiai vonatkozásai. *Immunol Szemle* 2020; 12(2): 5-17.
- [13] Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Polinova AI, et al: IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020; 53: 13-24.
- [14] Bhaskar S, Sinha A, Banach M, et al: Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol* 2020; 11: 1648.
- [15] Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, et al: Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30343-X
- [16] Hu B, Huang S, Yin L: The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol* 2020. 10.1002/jmv.26232
- [17] Garvin MR, Alvarez C, Miller JL, et al: A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *eLife* 2020; 9: e59177. doi: 10.7554/eLife.59177
- [18] Szekanez Z, Koch AE: Vascular endothelium and immune responses: implications for inflammation and angiogenesis. *Rheum Dis Clin North Am* 2004; 30(1): 97-114.
- [19] Szekanez Z, Koch AE: Mechanisms of disease: angiogenesis in inflammatory diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3(11): 635-643.
- [20] Bhattacharyya R, Iyer P, Phua GC, et al: The Interplay Between Coagulation and Inflammation Pathways in COVID-19-Associated Respiratory Failure: A Narrative Review. *Pulm Ther* 2020; doi: 10.1007/s41030-020-00126-5
- [21] Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al: Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383(2): 120-128.
- [22] Zhang J, Tecson KM, McCullough PA: Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. *Reviews in Cardiovascular Medicine* 2020; 21(3): 315-319.
- [23] Merrill JT, Erkan D, Winakur J, et al: Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16(10): 581-589.
- [24] Zhang S, Liu Y, Wang X, et al: SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol* 2020; 13(1): 120.
- [25] Du F, Liu B, Zhang S: COVID-19: the role of excessive cytokine release and potential ACE2 down-regulation in promoting hypercoagulable state associated with severe illness. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 54: 62-75.
- [26] Lazzarini PE, Laghi-Pasini F, Boutjdir M, et al: Cardioimmunology of arrhythmias: the role of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies. *Nat Rev Immunol* 2019; 19(1): 63-64.
- [27] Rowley AH: Understanding SARS-CoV-2-related multisystem

- inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol* 2020; 20(8): 453-454.
- [28] Pierce CA, Preston-Hurlburt P, Dai Y, et al: Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients. *Sci Transl Med* 2020; 12(564): eabd5487. doi: 10.1126/scitranslmed.abd5487
- [29] Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C: Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383(18): 1757-1766.
- [30] Manson JJ, Crooks C, Naja M, et al: COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: a retrospective longitudinal cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2(10): e594-e602.
- [31] Siddiqi H, Mehra MR: COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39(5): 405-407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012
- [32] Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, et al: Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2020; doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218946
- [33] Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Pappa V, et al: The Emerging Role of Convalescent Plasma in the Treatment of COVID-19. *Hemasphere* 2020, 4(3) :e409.
- [34] Gniffke EP, Harrington WE, Dambrauskas N, et al: Plasma from recovered COVID-19 subjects inhibits spike protein binding to ACE2 in a microsphere-based inhibition assay. *J Infect Dis* 2020; doi: 10.1101/2020.06.09.20127050
- [35] Hansen J, Baum A, Pascal KE, et al: Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. *Science* 2020, 369(6506): 1010-1014.
- [36] Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, Huhn G, Cardona J, Mocherla B, Stosor V et al: SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2029849
- [37] Regeneron suspends COVID-19 antibody trial among sickest patients. https://medicalxpress.com/news/2020-10-regeneron-covid-antibody-trial-sickesthtml?fbclid=IwAR0WvVDfjNaPZTM_5Bx_w1flf2FdAGsbfcg6gUbYqQ4_U1dNFk-o6df5yY 2020, Epub 2020 Oct 30.
- [38] Ferro F, Elefante E, Baldini C, et al: COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38(2): 175-180.
- [39] Ramiro S, Mostard RLM, Magro-Checa C, et al: Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(9): 1143-1151.
- [40] Sciascia S, Apra 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; 38(3): 529-532.
- [41] Group RC, Horby P, Lim WS, et al: Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2021436
- [42] Zhou Z, Price CC: Overview on the use of IL-6 agents in the treatment of patients with cytokine release syndrome (CRS) and pneumonitis related to COVID-19 disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2020; doi: 10.1080/13543784.2020.1840549
- [43] Xu X, Han M, Li T, et al: Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117(20): 10970-10975.
- [44] Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, et al: Impact of tocilizumab on mortality and/or invasive mechanical ventilation requirement in a cohort of 206 COVID-19 patients. *Int J Infect Dis* 2020; 99: 491-495.
- [45] Narain S, Stefanov DG, Chau AS, et al: Comparative Survival Analysis of Immunomodulatory Therapy for Coronavirus Disease 2019 Cytokine Storm. *Chest* 2020; doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.275>
- [46] Hamar A, Puzsai A, Szántó S, et al: A tirozinkináz-gátlás lehetőségei reumatoid arthritisben. *Immunol Szemle* 2016; 8: 13-30.
- [47] Winthrop KL: The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13(4): 234-243.
- [48] Tsai YC, Tsai TF: Oral disease-modifying antirheumatic drugs and immunosuppressants with antiviral potential, including SARS-CoV-2 infection: a review. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2020; 12: 1759720X20947296.
- [49] Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al: Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 2020; 395(10223): e30-e31.
- [50] Bronte V, Ugel S, Tinazzi E, et al: Baricitinib restrains the immune dysregulation in severe COVID-19 patients. *J Clin Invest* 2020; doi: 10.1172/JCI141772
- [51] Freeman TL, Swartz TH: Targeting the NLRP3 Inflammasome in Severe COVID-19. *Front Immunol* 2020; 11: 1518.
- [52] Langer-Gould A, Smith JB, Gonzales EG, et al: Early identification of COVID-19 cytokine storm and treatment with anakinra or tocilizumab. *Int J Infect Dis* 2020; 99: 291-297.
- [53] Chauhan D, Vande Walle L, Lamkanfi M: Therapeutic modulation of inflammasome pathways. *Immunol Rev* 2020; 297(1): 123-138.
- [54] Paniri A, Akhavan-Niaki H: Emerging role of IL-6 and NLRP3 inflammasome as potential therapeutic targets to combat COVID-19: Role of lncRNAs in cytokine storm modulation. *Life Sci* 2020; 257: 118114.
- [55] OGYÉI. https://www.ogyei.gov.hu/tajekoztatasa_a_covid_19_ben_indikacion_tuli_gyogyszeralkalmazas_kereten_belul_alkalmazhato_keszitmenyek_hatoanyagaival_kapcsolatosan__20201009. 2020.
- [56] Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al: Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324(11): 1048-1057.
- [57] 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; 395(10236): 1569-1578.
- [58] Elsawah H, Elsokary MA, Abdallah MS, et al: Efficacy and safety of remdesivir in hospitalized Covid-19 patients: Systematic review and meta-analysis including network meta-analysis. *Rev Med Virol* 2020; Epub 2020 Oct 31. doi: 10.1002/rmv.2187
- [59] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al: Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020; 383: 1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764
- [60] Pan H, Peto R, Karim QA, et al: WHO Solidarity trial consortium: Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO

SOLIDARITY trial results. MedRxiv 2020; Epub 2020 Oct 15. doi: 10.1101/2020.10.15.20209817

- [61] Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia (Press Release). <https://www.rochecom/investors/updates/inv-update-2020-07-29htm> 2020; Epub 2020 July 29.
- [62] Baricitinib in Combination with Remdesivir Reduces Time to Recovery in Hospitalized Patients with COVID-19 in NIAID-Sponsored ACTT-2 Trial. <https://investorlilly.com/news-releases/news-release-details/baricitinib-combination-remdesivir-reduces-time-recovery> 2020; Epub 2020 Sep 14.
- [63] Kulanthaivel S, Kaliberdenko VB, Balasundaram K, et al: Tocilizumab in Sars-cov-2 Patients with the Syndrome of Cytokine Storm; a Narrative review. *Rev Recent Clin Trials* 2020; doi: 10.2174/1574887115666200917110954
- [64] Furlow B: COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19. *Lancet Rheumatol* 2020; 2(10): e592.
- [65] Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al: Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2028836
- [66] Della-Torre E, Campochiaro C, Cavalli G, et al: Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(10): 1277-1285.
- [67] Sanofi provides update on Kevzara® (sarilumab) Phase 3 trial in severe and critically ill COVID-19 patients outside the U.S (Press Release). <https://www.sanoficom/en/media-room/press-releases/2020/2020-09-01-07-00-00> 2020, Epub 2020 Sep 1.
- [68] Kox M, Waalders NJB, Kooistra EJ, et al: Cytokine Levels in Critically Ill Patients With COVID-19 and Other Conditions. *JAMA* 2020; 324(15): 1565-1567. doi: 10.1001/jama.2020.17052
- [69] Kang S, Tanaka T, Inoue H, et al: IL-6 trans-signaling induces plasminogen activator inhibitor-1 from vascular endothelial cells in cytokine release syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117(36): 22351-22356.
- [70] Cantini F, Goletti D, Petrone L, et al: Immune Therapy, or Antiviral Therapy, or Both for COVID-19: A Systematic Review. *Drugs* 2020; doi: 10.1007/s40265-020-01421-w.
- [71] Shamim S, Khan M, Kharaba ZJ, et al: Potential strategies for combating COVID-19. *Arch Virol* 2020; 165(11): 2419-2438.
- [72] Marshall M: Covid-19's lasting misery. *Nature* 2020; 585: 339-341.

(Dr. Szekanez Zoltán, Debreceni Egyetem ÁOK, Reumatológiai Tanszék, Debrecen, Nagyerdei krt. 98. E-mail: szekanez.zoltan@med.unideb.hu)