

Felvezető

A COVID-19 több szakaszból áll. Az előrehaladott, súlyos COVID-ra a citokinvihar és a szisztémás gyulladás a jellemző, melyben az interleukin 6 citokinnek kiemelt szerepe van. A tocilizumab IL-6 receptorgátló, melyet sikerrel alkalmaznak a COVID-19 gyulladásos szakaszában. Ez a cikk a tocilizumab alkalmazhatóságának bizonyítékait foglalja össze.

Tocilizumab a COVID-19 kezelésében

SZEKANECZ ZOLTÁN,¹ SZAMOSI SZILVIA,¹ SZÜCS GABRIELLA,¹ KARDOS ZSÓFIA,^{2, 4} SZABÓ MIKLÓS,³ VÁLYI-NAGY ISTVÁN⁵

¹ Debreceni Egyetem ÁOK, Reumatológiai Tanszék, Debrecen;
Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház,

² Reumatológiai és ³Tüdőgyógyászati Osztály, Miskolc;

⁴ Miskolci Egyetem, Egészségtudományi Kar, Miskolc;

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

Az új típusú koronavírus-fertőzés (COVID-19) nagy terhet ró az egészségügyi ellátórendszerre és a társadalomra. A betegségnek három nagy szakasza van, mely alapvetően meghatározza a kezelést. Az I-IIa. fázisban az antivirális, a IIb-III. fázisban a gyulladásgátló kezelés áll előtérben, melyhez intenzív terápiás, szupportív kezelés csatlakozik. Jelen összefoglalónkban az interleukin 6 receptor antitest tocilizumabra vonatkozó bizonyítékokat tekintettük át. Összességében a tocilizumabot a COVID-19 IIb-III. stádiumában, még az intubáció előtt, megfelelő biomarkerekkel igazolt multisztémás gyulladás/citokinvihar esetén javasolt alkalmazni, kortikoszteroiddal kombinálva. Az Európai Gyógyszerhatóság törzskönyvezte a tocilizumabot a COVID-19 kezelésére olyan felnőtteknél, akik szisztémás kortikoszteroidot kapnak, és kiegészítő oxigénterápiára vagy gépi lélegeztetésre szorulnak.

Kulcsszavak: tocilizumab, COVID-19, koronavírus, multisztémás inflammatorikus szindróma, MIS, citokinvihar, interleukin 6

TOCILIZUMAB IN THE TREATMENT OF COVID-19

The new type of coronavirus infection (COVID-19) is placing a heavy burden on the health care system and the society. There are three major stages in the disease that fundamentally determine treatment. Antiviral treatment is needed in phases I-IIa, while anti-inflammatory treatment is given priority in phases IIb-III in addition to supportive therapy. In the present review, we present evidence-based data on the use of the interleukin 6 receptor antibody tocilizumab. Tocilizumab in combination with corticosteroids is recommended in phases IIb-III, before intubation, with multisystemic inflammation/cytokine storm confirmed by appropriate biomarkers. Tocilizumab has been registered by the European Medicines Agency for the treatment of COVID-19 in adults receiving systemic corticosteroids requiring supplemental oxygen therapy or mechanical ventilation.

Keywords: tocilizumab, COVID-19, coronavirus, multisystem inflammatory syndrome, MIS, cytokine storm, interleukin 6

Bevezetés

A SARS-CoV-2 vírus által okozott COVID-19 betegség több szakaszra osztható, amely meghatározza a klinikai lefolyást, a diagnosztikus teendőket és az alkalmazott terápiát is (1. ábra) [1-3]. A súlyos COVID-19 elkerülésére természetesen első lépés a vakcináció [4]. Ez azonban nem mindig véd az infekció ellen. A SARS-CoV-2 fertőzés kezdetén (I-IIa. stádium) a kedvezőtlen kimenetel elkerülésére, különösen rizikó-csoportokba tartozó betegeknek, az antivirális kezelés és a SARS-CoV-2 elleni terápiás antitestek jelenthetnek megoldást [4-6]. A pneumóniás, hipoxiás (IIb.) és a multisztémás gyulladással járó szakasz (III., MIS, citokinvihar, citokinfelszabadulási szindróma [cytokine release syndrome; CRS]) azonban már nem annyira fertőző, mint inkább szisztémás gyulladá-

sos betegségnek tekinthető, ami immunszuppresszív, ezen belül kortikoszteroid (KS) és célzott kezelést igényel [7-10].

A citokinvihar/MIS kialakulása és felismerése

A COVID-19-et kísérő citokinvihar/MIS patológiai sarokkövei, melyek klinikai manifesztációkhoz vezetnek, a következők (11):

- a proinflammatorikus citokinek és más gyulladásgátló mediátorok (pl. bradikinin) fokozott termelődése (citokinvihar), ennek következtében
- fokozott vaszkuláris permeabilitás, angiogenezis és endotelitis,
- gyulladásgátló leukocitabevándorlás,

I. stádium	Ia. stádium	Ib. stádium	III. stádium
Láz- és fájdalomcsillapítás			
Antivirális gyógyszerek		Antivirális gyógyszerek (IV remdesivir)	
Antivirális antitestek (magas rizikó mellett)		Kortikoszteroidok (oxigénigény esetén)	
Rekonvaleszcens plazma terápia (immunszuppresszált állapot, tartós viraemia esetén)		Célzott terápia (citokinvihar-szindrómában: IL-6R, IL-1, JAK-gátló)	

1. ábra
Gyógyszeres kezelési algoritmus

- kollagéndepozíció a szövetekben (fibrózis),
- véralvadási kaskád aktiváció és mikrotrombusok kialakulása.

Röviden, a SARS-CoV-2 vírus elsősorban az ACE2-receptorhoz kötődve a különböző epitelsejteket (pl. légúti, bélhali) megfertőzve aktiválja az adaptív immunitást (pl. a NFκB jel-átvitelt) és az autoinflammációt (pl. NLRP3 inflammaszómát). Az előbbi folyamat révén aktiválódnak a makrofágok, T-sejtek és neutrophilek. Ezek a sejtek termelik a proinflammatorikus citokineket, elsősorban az IL-6-ot és más citokineket is (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, tumor nekrozis faktor α [TNF-α], interferon γ [IFN-γ], granulocita kolóniasztimuláló faktor [G-CSF] és kemokinek). Az autoinflammáció aktivációja IL-1 és IL-18 termelődést vált ki [1, 7, 8, 10]. A citokin- és bradikinin-vihar szisztémás gyulladás révén ARDS-hez és többszervi elégtelenséghez (multiorgan failure [MOF]) vezethet [1, 7, 8, 12]. A szisztémás gyulladás mellett az érintett szervekben (tüdő és légutak, kardiovaszkuláris rendszer, gyomor-bélrendszer, vese) endotelitis, fokozott angiogenezis, mikrovaskuláris károsodás, tromboembóliás jelenségek és fibrózis jellemzik a COVID-19 patológiát [8, 11]. Az IL-6 központi szerepet játszik mindegyik fenti folyamatban [7, 11].

A klinikai kép és a képzőanyagok mellett a laboratóriumi biomarkerek különösen fontosak a MIS/citokinvihar igazolására [7, 13]. Ezek közül kiemelendő a C-reaktív protein (CRP), ferritin, D-dimer, kardiális troponin (cTn), laktát dehidrogenáz (LDH) és amennyiben elérhető, az IL-6, melyek vérszintje összefügg az intenzív ellátás, lélegeztetés szükségességével és a kimenetellel (túlélés) is [7, 13–17]. Nagyon fontos, hogy kifejezett citokinvihar csak a betegek mintegy 2%-ában, a súlyos betegek 8–11%-ában alakul ki [13, 17]. A citokinvihart/MIS-t a klinikai kép, képzőanyagok és a laboratóriumi biomarkere-

rek segítségével igazolni kell, mert, mint látni fogjuk, az immunszuppresszív terápiák is csak ebben a betegcsoportban hatékonyak [2, 3, 7, 15, 17].

Tocilizumab kezelés COVID-19-ben

A kortikoszteroidok hatékonysága

Mivel a célzott terápiákat a COVID-19-et kísérő MIS esetén általában KS-sel kombinációban javasolt alkalmazni, először röviden erről szólnunk [6]. A KS-ek az I-IIa. fázisokban nem javasoltak, mert retrospektív, autoimmun betegeken végzett vizsgálatokban a korábbi tartós KS-kezelés fokozta a COVID-19 iránti fogékonyságot és a betegség súlyosságát [18]. A RECOVERY-vizsgálatban az oxigénterápiát nem igénylő alcsoportban a dexamethason még rontotta is a túlélést [19]. A COVID-19 súlyosabb eseteiben (IIb-III. stádium) azonban a dexamethason szignifikánsan csökkentette a 28 napos halálozást. A hatékonyság jobb volt azokban, akik invazív lélegeztetést igényeltek, míg szerényebb hatást észleltek azokban, akik enyhe-középsúlyos pneumonia miatt nem invazív oxigénterápiát kaptak [19, 20]. A kórházi halálozást és a klinikai kimenetelt a metilprednizolon is javította a CHIC-vizsgálatban azokban, akikben kifejezett CRP, D-dimer és ferritinemelkedés jelentkezett [21]. Végeredményben a KS-t a legtöbb protokoll ajánlja a COVID-19 IIb-III. stádiumában [6, 20, 22].

Bizonyítékok a tocilizumab hatékonyságára

Mint láttuk, az IL-6 központi, a többi, már említett citokinnél valószínűleg fontosabb szerepet játszik a MIS-t kísérő patológiai folyamatokban és a szervi károsodásban [10, 11]. Ezt

abból is lehetett tudni, hogy a citokingátló terápiás próbálkozások során a többi célpont esetében mérsékeltőbb eredményeket értek el [6, 20]. Az IL-6 a máj CRP-termelésének fő induktora. Emellett felelős a szisztémás gyulladásért, a gyulladásos anémiáért is (23, 24). Idősekben (> 60 év) a fiatalokhoz képest fokozott és elhúzódó IL-6 termelés felelős a súlyos COVID-19-ért és részben a poszt-COVID tünetekért is [25, 26].

Az IL-6 receptor (IL-6R) gátló tocilizumabbal (TCZ) számos nagyobb és kisebb klinikai vizsgálat történt. Mint látni fogjuk, a vizsgálatok tervezése kiemelten fontos a kimenetel megítélése szempontjából. A korai vizsgálatok idején még kevésbé volt ismert, hogy az immunszuppresszív szerek elsősorban a citokinvihar/MIS (IIb-III. stádium) szakaszában hatékonyak, ezért kevert, szelekció nélküli beteganyagot végeztek a tanulmányokat [6, 10, 27, 28].

Mindenekelőtt a szponzor által végzett nagy III. fázisú COVACTA vizsgálatban az elsődleges (klinikai javulás) és másodlagos végpont (halálozás) nem teljesült, csupán mérsékelt javulást észleltek a kórházi elbocsátás tekintetében [27, 29]. Az utólagos értékelés alapján kiderült, hogy a betegbevonás csupán a COVID-19 ténye és az oxigénigény alapján történt, a MIS igazolására alkalmas biomarkereket nem alkalmaztak [27]. Több másik vizsgálatban pneumóniás, oxigénkezelést vagy igénylő vagy nem igénylő, enyhe-középsúlyos betegeket (IIa-IIb. stádium) is tartalmazó kohorszokban a TCZ szintén nem csökkentette a mortalitást [30–33]. Több negatív vizsgálat tárgyalásakor valóban felvetették a tervezési, statisztikai hiányosságokat [27, 33, 34]. Megjegyzendő, hogy amint azt a CORIMUNO-19 vizsgálat kimutatta, a TCZ még az ilyen középsúlyos betegek egyharmadában is csökkentette az invazív lélegeztetés szükségességét [31].

Amikor a gyógyszert a IIb-III. stádiumban, súlyos, intenzív kezelést igénylő esetekben, KS-hoz hozzáadva alkalmazták, a TCZ igen hatékonyan bizonyult [14, 21, 35–39]. Ezekben a vizsgálatokban a TCZ javította a túlélést, az intenzív osztályról, valamint a kórházból való elbocsátás esélyét [36, 37]. Ezzel párhuzamosan csökkentette a lázat, a CRP-t, javította az oxigénellátottságot (PaO_2 és SaO_2) és a vérképet (35). Az első kínai vizsgálatot 21 betegen végezték. Már ebben a kis tanulmányban csökkent a láz, CRP, rendeződött a limfopénia, csökkent az oxigénigény és javult a SaO_2 . Ezzel párhuzamosan a mellkas CT-n regresszió mutatkozott [35]. Európában, mint tudjuk, kezdetben Olaszországban volt a legsúlyosabb pandémia. Az első olasz multicentrikus vizsgálatba 63 beteget vontak be. Már 7 napon belül szignifikánsan javult a Horowitz-index (PaO_2/FiO_2). Ez a vizsgálat mutatta ki először, hogy a D-dimer a mortalitás egyik legszorosabb rizikótényezője. A túlélés szempontjából a D-dimer cut-off 3500 ng/ml volt [14]. A Boston Medical Center 255 betegen végzett vizsgálatában az IL-6R-gátlás csökkentette az intubáció szükségességét, a mortalitást és a kórházi ápolás tartamát [38]. Az első multicentrikus, 206 betegen végzett francia vizsgálatban a halálozás és/vagy az invazív lélegeztetés szüksé-

gessége a TCZ-vel kezelt, illetve szokványos ellátást kapó (standard of care, SoC) betegeknél 27% vs. 52%, a mortalitás önmagában 27% vs. 38%, az invazív lélegeztetési igény önmagában 0% vs. 22% volt [37]. A REMAP-CAP vizsgálatot 49 nemzetközi centrumban végezték. Csupán olyan betegeket vontak be, akik súlyos, intenzív terápiát igénylő COVID-19-ben szenvedtek. A kórházi felvételt követő két napon belül, hamar alkalmazva a TCZ-ot, illetve a szintén IL-6R antagonistá sarilumabot, a terápia a halálozás tekintetében annyira hatékony volt, hogy a vizsgálatot idő előtt fel lehetett függeszteni [40, 41]. Az Európai Reumatológiai Társaságok Szövetsége (EULAR) által szervezett CHIC vizsgálatban a kezdetben KS-sel kezelt, de arra nem megfelelően reagáló betegekben a TCZ hozzáadott (add-on) terápiaként javította a klinikai képet, az invazív lélegeztetési igényt és a túlélést. Emellett a túlélőkben csökkent a lélegeztetés és a hospitalizáció időtartama is [21]. Az eddigi legnagyobb COVID-19 terápiás vizsgálatban (RECOVERY; 4116 beteg) invazív lélegeztetésre, nem invazív oxigénterápiára és egyikre sem szoruló (kontrollcsoport) betegeket vizsgáltak. Kiinduláskor a betegek 82%-a KS-t kapott. A kórházi kezelést igénylő, hipoxiás (IIb-III. stádiumú) betegekben a TCZ csökkentette a halálozást, javította a kórházból élve hazabocsátás esélyét [42]. A legtöbb említett vizsgálatban az intravénás adagolást alkalmazták. Egy olasz vizsgálatban a szubkután, alacsony dózissal (2 x 162 mg) TCZ is hatékonyan csökkentette a CRP-t, az oxigénigényt és a betegség progresszióját [43]. Az is egyértelműnek tűnik, hogy az intubáció előtt a fentiek alapján igazolni kell a MIS-t/citokinvihart, és ennek alapján szükséges a TCZ terápiát elkezdeni [28, 29]. Non-COVID populációban a TCZ csökkentette az aritmia kockázatát, aminek a COVID-19-re nézve is relevanciája van [44].

A fentiekben csak a főbb tanulmányokat említettük, hiszen nagyon sok vizsgálatot végeztek e tekintetben. A WHO REACT konzorciuma végezte el az anti-IL-6R-szerekre vonatkozó tanulmányok metaanalízisét [45]. Ebben azokat a vizsgálatokat értékelték, ahol a TCZ-ot SoC-vel vagy placebóval vetették össze, és volt adat 28 napos mortalitásra (elsődleges végpont) vonatkozóan. A 2020 októbere és 2021 januárja között elérhető közlemények szisztémás áttekintését végezték el. 72 potenciálisan használható vizsgálat közül 27 (37,5%) felelt meg a vizsgálat kritériumainak. Összesen 10 930 beteg adatait értékelték, 33%-uk nő, medián életkoruk 61 év volt. A 27 kiválasztott vizsgálatban 28 napon belül, bármilyen okból, az IL-6R-antagonisták csoportjában 6449 beteg körében 1407 halálozás, az SoC-t vagy placebót kapó 4481 beteg között 1158 halálozás következett be. Ennek megfelelően a KS-kezeléshez adott anti-IL-6R-terápia mellett a halálozás esélye (OR) 0,86 [95% CI: 0,79–0,95; $p = 0,003$] volt, azaz a biológiai terápia 14%-kal, szignifikánsan csökkentette a mortalitást. A két IL-6R-gátlót összevetve az OR értéke a TCZ esetében 0,83 (95% CI: 0,74–0,92; $p < 0,001$), a sarilumab esetében 1,08 (95% CI: 0,86–1,36; $p = 0,52$) volt. Ennek tükrében tehát a TCZ 17%-kal, szignifikánsan csökkentette a

28 napos mortalitást, míg a sarilumab ilyen jellegű hatása nem volt szignifikáns. Az invazív gépi lélegeztetésig vagy halálozásig tartó romlás tekintetében az SoC-hez vagy placebohoz képest az összes IL-6R-gátló, a TCZ, illetve a sarilumab esetében az OR-értékek sorrendben 0,77 (95% CI: 0,70–0,85), 0,74 (95% CI: 0,66–0,82), illetve 1,00 (95% CI: 0,74–1,34) voltak, azaz a TCZ meggátolta a súlyosbodást, míg a sarilumab nem. A 28 napon belül jelentkező infekciók tekintetében nem volt különbség az IL-6R-gátlás és az SoC/placebo között (22% vs. 18%). Ebben a metaanalízisben tehát az IL-6R-gátlás összességében csökkentette a 28 napos halálozást és a betegségprogressziót is. Az észlelt pozitív hatását elsősorban a TCZ volt felelős [34, 35].

A TCZ-t a legtöbb sikeres vizsgálatban KS-sel kombinálva, „add-on” terápiaként alkalmazták. A CHIC vizsgálatban KS-terápiára nem megfelelően reagáló súlyos betegeknek KS-hez adták a TCZ-ot. A kombináció az SoC-hez képest javította a túlélést, csökkentette az invazív lélegeztetés szükségességét [21]. Az említett WHO REACT metaanalízisben a TCZ KS-sel kombinációban mind a halálozás, mind az invazív lélegeztetés szükségessége vonatkozásában hatékonyabb volt, mint monoterápiában [45]. Egy spanyol, több mint 500 betegen végzett multicentrikus vizsgálat is alátámasztotta, hogy a TCZ + KS kombináció csökkenti a mortalitást [46]. A KS-kombináció szükségességét egy kiváló friss vizsgálat elemezte. Ebben a metaanalízisben a TCZ-monoterápia, anakinra (IL-1-receptorantagonista) monoterápia, KS-monoterápia, TCZ + KS-kombináció, anakinra + KS-kombináció és SoC hatékonyságát elemezték. A párba állítással végzett összehasonlításban a TCZ + KS-kombináció szignifikánsan jobbnak bizonyult az anakinra, tocilizumab vagy KS-monoterápiánál, az anakinra + KS-kombinációnál és az SoC-nál is [47].

Ami a TCZ-terápia követésére alkalmas markereket illeti, a fenti tanulmányban azt találták, hogy a CRP cut-off értéke a TCZ hatékonysága szempontjából 3,5 mg/dl. Amennyiben a CRP > 3,5 mg/dl volt, a TCZ 35%-kal csökkentette a halálozást, míg CRP ≤ 3,5 mg/dl esetén nem volt kifejezett hatása. A TCZ-ot tehát ilyen CRP-érték fölött érdemes alkalmazni [47]. Egy másik vizsgálat a TCZ-re adott válasz sebességét vetette össze a kimenetellel, és azt találta, hogy minél később csökkennek a gyulladásos markerek a kezelés mellett, annál magasabb a mortalitás [48]. Fontos tudni, hogy a TCZ kompetitíven gátolja a keringő IL-6 sejt felszíni receptorhoz kötődését, ezért „mellékhatásként” a vérben átmenetileg megnöveli a szabad IL-6-szintet. Emiatt az IL-6-szint meghatározása a terápia monitorozására nem alkalmas [14]. Követésre, a klinikai tünetek és a radiológiai lelet mellett, a CRP, ferritin, D-dimer, cTn, LDH változása alkalmazható [6, 13].

Összességében tehát a TCZ-ot a COVID-19 IIb-III. stádiumában, még az intubáció előtt, megfelelő biomarkerekkel igazolt MIS/citokinvihar esetén javasolt alkalmazni, KS-dal kombinálva [6, 28, 31, 34, 47, 49].

Hazai megfigyelések

A TCZ hazai betegekben is hatékonynak bizonyult. Az első hazai esetkezelés a DPC-OHII-ből született. Ebben egy 64 éves férfi COVID-19 betegségére hidroxiklorokint és azitromicint kapott, de ez hatástalan volt. Hét napos betegségfennállást követően a MIS jelei (emelkedett IL-6, D-dimer, CRP, LDH, ferritin) mellett egy alkalommal TCZ-t kapott. Néhány napon belül az oxigénigény és a fenti paraméterek csökkentek, a mellkas CT-képe javult (50). A miskolci centrum jó példája több szakma (reumatológus, pulmonológus, intenzív) összefogásának. Összesen 53 beteget kezeltek TCZ-vel. A túlélés 53%-os volt. Összesen 20 beteg egy, 33 pedig két adag TCZ-t kapott. Az egy dózissal történő kezelés során 6 volt sikeres és 14 sikertelen, míg azoknál, akik két dózist kaptak, 22 betegben volt sikeres a kezelés és 11-ben sikertelen. A túlélés minden életkorban hasonló volt (47–57%) [51, 52]. Sikeres kezeléskorl vannak beszámolók más centrumokból (pl. OMINT, Budapest) is [53, 54].

A tocilizumab COVID-19 ajánlásokban, regisztráció, indikáció, adagolás

Mivel a tocilizumabot elsődlegesen reumatológusok alkalmazták, az EULAR már 2020-ban ajánlást fogalmazott meg a reumatológiában használt terápiák COVID-19-ben történő alkalmazására („repurposing”). A 2020 decemberi első ajánlásban a TCZ alkalmazását egyértelműen még nem ajánlották (20), mert ekkor még döntően a korai, nem szelektált, kevés eredményt hozó vizsgálatok eredményei álltak rendelkezésre. Ahogy azonban gyűltek a bizonyítékok, és mint a fentiekben összefoglaltuk, a súlyosságra illesztett, nagy tanulmányok már pozitív eredményeket hoztak, a 2021 szeptemberében megjelent megújításban már az szerepel, hogy a súlyos, oxigén-supplementációt, nem invazív vagy invazív ventilációt igénylő betegekben a TCZ KS-sel kombinálva javasolható, mivel csökkenti a betegség progresszióját és a halálozást [55]. 2021 júliusában az Egészségügyi Világszervezet (WHO) is ajánlást fogalmazott meg az IL-6R-gátlók alkalmazására, és arra serkentette a gyártókat, hogy mindent tegyenek meg az ellátás biztosításáért [56]. Mindezt tükrözi a több szakma által az Emberi Erőforrások Minisztériuma (EMMI) felkérésére született hazai szakmai ajánlás (6) és több hazai szakmai összefoglaló is [49, 57, 58]. Emellett a gyermekkori MIS-ben (PIMS) is ajánlott a tocilizumab [57, 59].

Ezt követően 2021. december 6-án az Európai Gyógyszerügynökség megadta az engedélyt a TCZ súlyos COVID-19-ben történő alkalmazására [60]. Az alkalmazási előirat szerint a TCZ „a COVID-19 kezelésére javasolt olyan felnőtteknél, akik szisztémás KS-ot kapnak, és kiegészítő oxigénterápiára vagy gépi lélegeztetésre szorulnak” [61]. A COVID-19 kezelésére ajánlott TCZ-adag 8 mg/ttkg egyszeri 60 perces intravénás infúzióban adva a fenti betegeknek. Amennyiben az első dózis után a klinikai jelek vagy tünetek rosszabbodnak vagy

nem javulnak, egy további 8 mg/ttkg TCZ adag adható be infúzióban. A két infúzió beadása között legalább 8 óráknak kell eltelnie. A 100 kg-nál nagyobb testtömegű betegek esetében az infúziókénti 800 mg-ot meghaladó adagok nem ajánlottak. A TCZ alkalmazása nem javasolt azoknak a COVID-19-ben szenvedő betegeknek, akiknél

- a transzaminázok a normálérték felső határának (ULN) 10-szeresét meghaladják és/vagy
- az abszolút neutrophil szám $<1 \times 10^9$ /liter és/vagy
- a trombocitaszám $<50 \times 10^3$ / μ l és /vagy
- magas prokalcitonin (bakteriális fertőzés).

IRODALOM

- [1] Szekanez Z, Bálint P, Balog A, Czirják L, Géher P, Kovács L, Kumánovics G, Nagy Gy, Rákóczi É, Szamosi Sz, Szűcs G, Constantin T. A COVID-19 fertőzés immunológiai és reumatológiai vonatkozásai. *Immunol Szemle*. 2020; 12(2): 5-17.
- [2] Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39(5): 405-7.
- [3] Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(18): 1757-66.
- [4] Szekanez Z, Erdei A, Falus A. COVID19: vírus, válasz, védettség, vakcina. *Magyar Tudomány*. 2022; 183: 23-8.
- [5] Szekanez Z, Vályi-Nagy I. SARS-CoV-2 elleni terápiás antitestek a COVID-19 kezelésében. *Immunol Szemle*. 2021; 13(4): 4-17.
- [6] Szekanez Z, Bogos K, Constantin T, Fulesdi B, Muller V, Rakoczi E, et al. Antivirális és gyulladáscsökkentő kezelési lehetőségek COVID-19-ben. *Orv Hetil*. 2021; 162(17): 643-51.
- [7] Szekanez Z, Bálint P, Balog A, Barta Zs, Czirják L, Géher P, Kovács L, Kumánovics G, Nagy Gy, Rákóczi É, Szamosi Sz, Szűcs G, Vályi-Nagy I, Várkonyi I, Constantin T. COVID-19: a citokinviharon innen és túl. *Immunol Szemle*. 2020; 12(4): 5-17.
- [8] Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, et al. Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol*. 2020; 11: 1648.
- [9] Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1033-4.
- [10] Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 55(5): 105954.
- [11] Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Polinova AI, Drutskaya MS. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020; 53: 13-24.
- [12] Garvin MR, Alvarez C, Miller JJ, Prates ET, Walker AM, Amos BK, et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *elife*. 2020; Epub 2020 Jul 8.
- [13] Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, Hoda D, Hunter B, Silver A, et al. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020; Epub 2020 Oct 6.
- [14] Sciascia S, Apra F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, Boero R, 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): 529-32.
- [15] Mojtavani H, Saghazadeh A, Rezaei N. Interleukin-6 and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur Cytokine Netw*. 2020; 31(2): 44-9.
- [16] Merrill JT, Erkan D, Winakur J, James JA. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16(10): 581-9.
- [17] Mudd PA, Crawford JC, Turner JS, Souquette A, Reynolds D, Bender D, et al. Distinct inflammatory profiles distinguish COVID-19 from influenza with limited contributions from cytokine storm. *Sci Adv*. 2020; 6(50).
- [18] Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2020.
- [19] Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020.
- [20] Alunno A, Najm A, Machado PM, Bertheussen H, Burmester GR, Carubbi F, et al. EULAR points to consider on pathophysiology and use of immunomodulatory therapies in COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2021.
- [21] Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(6): 1101-36.
- [22] Galluccio F, Ergonenc T, Garcia Martos A, Allam AE, Perez-Herrero M, Aguilar R, et al. Treatment algorithm for COVID-19: a multidisciplinary point of view. *Clin Rheumatol*. 2020; 39(7): 2077-84.
- [23] Calabrese LH, Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014; 10(12): 720-7.
- [24] Szekanez Z, Váncsa A. Az IL-6 gátlás vasculáris és metabolikus hatásai. *Immunol Szemle*. 2016; VIII/1: 17-23.
- [25] Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20(8): 453-4.
- [26] Szekanez Z, Vályi-Nagy I. Posztakut COVID-19 szindróma. *Orv Hetil*. 2021; 162(27): 1067-78.
- [27] Furlow B. COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2(10): e592.
- [28] Keske S, Tekin S, Sait B, Irkoren P, Kapmaz M, Cimen C, et al. Appropriate use of tocilizumab in COVID-19 infection. *Int J Infect Dis*. 2020; 99: 338-43.
- [29] 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.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm>. 2020; Epub 2020 July 29.
- [30] Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(24): 2333-44.

- [31] Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021; 181(1): 32-40.
- [32] Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021; 181(1): 24-31.
- [33] Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2333-44.
- [34] Matthay MA, Luetkemeyer AF. IL-6 Receptor Antagonist Therapy for Patients Hospitalized for COVID-19: Who, When, and How? *JAMA.* 2021; 326(6): 483-5.
- [35] Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020; 117(20): 10970-5.
- [36] The REMAP-CAP investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary report. medRxiv. 2021(Epub 2021 Jan 7).
- [37] Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, Selles P, Zahra H, Kadiane-Oussou NJ, 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: 491-5.
- [38] Sinha P, Mostaghim A, Bielick CG, McLaughlin A, Hamer DH, Wetzler LM, et al. Early administration of interleukin-6 inhibitors for patients with severe COVID-19 disease is associated with decreased intubation, reduced mortality, and increased discharge. *Int J Infect Dis.* 2020; 99: 28-33.
- [39] Langer-Gould A, Smith JB, Gonzales EG, Castillo RD, Figueroa JG, Ramanathan A, et al. Early identification of COVID-19 cytokine storm and treatment with anakinra or tocilizumab. *Int J Infect Dis.* 2020; 99: 291-7.
- [40] Gupta S, Wang W, Hayek SS, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021; 181(1): 41-51.
- [41] Remap-Cap-Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 384(16): 1491-502.
- [42] RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with 3 COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a 4 randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv. 2021; Epub 2021 Feb 11.
- [43] Potere N, Di Nisio M, Rizzo G, La Vella M, Polilli E, Agostinone A, et al. Low-dose subcutaneous tocilizumab to prevent disease progression in patients with moderate COVID-19 pneumonia and hyperinflammation. *Int J Infect Dis.* 2020; 100: 421-4.
- [44] Lazzerini PE, Acampa M, Capecci PL, Fineschi I, Selvi E, Moscadelli V, et al. Antiarrhythmic potential of anticytokine therapy in rheumatoid arthritis: tocilizumab reduces corrected QT interval by controlling systemic inflammation. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015; 67(3): 332-9.
- [45] Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT, Spiga F, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2021; 326(6): 499-518.
- [46] Ruiz-Antoran B, Sancho-Lopez A, Torres F, Moreno-Torres V, de Pablo-Lopez I, Garcia-Lopez P, et al. Combination of Tocilizumab and Steroids to Improve Mortality in Patients with Severe COVID-19 Infection: A Spanish, Multicenter, Cohort Study. *Infect Dis Ther.* 2021; 10(1): 347-62.
- [47] Camon AM, Alonso R, Munoz FJ, Cardozo C, Bernal-Maurandi J, Albiach L, et al. C-reactive protein cut-off for early tocilizumab and dexamethasone prescription in hospitalized patients with COVID-19. *Scientific reports.* 2022; 12(1): 5250.
- [48] Urbina T, Lavillegrand JR, Garnier M, Mekinian A, Pacanowski J, Mario N, et al. Delayed inflammation decrease is associated with mortality in Tocilizumab-treated critically ill SARS-CoV-2 patients: A retrospective matched-cohort analysis. *Innate Immun.* 2022; 28(1): 3-10.
- [49] Szekanecz Z, Bálint P, Balog A, Constantin T, Cziráj L, Géher P, Kovács L, Kumánovics G, Nagy Gy, Rákóczi É, Szamosi Sz, Szűcs G. COVID-19-ajánlások reumatológusoknak. *Magyar Reumatol.* 2021; 62: 233-41.
- [50] Lakatos B, Gopcsa L, Gondos E, Riczu A, Várnai Z, Nagy É, Molnár E, Bekő G, Bobek I, Reményi P, Szlávik J, Sinkó J, Vályi-Nagy I. Citokinellenes terápia az új típusú koronavírus okozta megbetegedés (COVID-19) kezelésében – tocilizumab elsőként való alkalmazása egy hazai infektológiai osztályon *Orv Hetil.* 2020; 161(26): 1070-7.
- [51] Kardos Z, Szabó M, Baráth Zs, Miksi Á, Oláh Cs, Kozma Á, Gergely J, Csánky E, Szekanecz Z. A reumatológus szerepe, a tocilizumab-kezelés helye a COVID-19-betegségben (absztrakt). *Magyar Reumatol.* 2021; 62: 148.
- [52] Baráth Zs MÁ, Szabó L, Csánky E, Szekanecz Z, Kardos Zs. Covid-19 pneumóniás betegek tocilizumabkezelésével szerzett való élet tapasztalatok (absztrakt). *Magyar Reumatol.* 2021; 62: 167.
- [53] Takács J ZD, Wiedemann Á, Kun Zs, Török Zs, Pálincás M, Poór Gy, Kiss E, Végh J. COVID-19-pandémia harmadik hullámában az OMINT intenzív osztályán lélegeztetett betegek ellátásának adatai (absztrakt). *Magyar Reumatol.* 2021; 62: 182-3.
- [54] Zöld D TJ, Wiedemann Á, Kun Zs, Török Zs, Pálincás M, Poór Gy, Kiss E, Végh J. Az Országos Mozgásszeri Intézet intenzív osztályán tocilizumabbal kezelt COVID-19-fertőzött betegek ellátásának adatai (absztrakt). *Magyar Reumatol.* 2021; 62: 184.
- [55] Alunno A, Najm A, Machado PM, Bertheussen H, Burmester GR, Carubbi F, et al. 2021 update of the EULAR points to consider on the use of immunomodulatory therapies in COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81(1): 34-40.
- [56] WHO. WHO recommends life-saving interleukin-6 receptor blockers for COVID-19 and urges producers to join efforts to rapidly increase access. <https://www.who.int/news/item/06-07-2021-who-recommends-life-saving-interleukin-6-receptor-blockers-for-covid-19-and-urges-producers-to-join-efforts-to-rapidly-increase-access>. 2021; Epub 2021 Jul 6.
- [57] Szekanecz Z, Bálint P, Balog A, Constantin T, Cziráj L, Géher P, Kovács L, Kumánovics G, Nagy Gy, Rákóczi É, Szamosi Sz, Szűcs G. A COVID-19 és a reumatológia összefüggései. *Immunol Szemle.* 2021; 13(2): 4-16.
- [58] Szekanecz Z, Szamosi Sz, Szűcs G. Gyulladás és autoimmunitás Covid-19-ben. *Lege Artis Med.* 2021; 31(5-6): 167-74.

- [59] Constantin T, Andrasi N, Ponyi A, Goschler A, Ablonczy L, Kincs J, et al. A gyermekkori koronavírus-fertőzést követő sokszervi gyulladás diagnosztikája és kezelése. *Orv Hetil.* 2021; 162(17): 652-67.
- [60] EMA recommends approval for use of RoActemra in adults with severe COVID-19. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-use-roactemra-adults-severe-covid-19>. 2021; Epub 2021 Dec 6.
- [61] RoActemra alkalmazási előírás. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_hupdf. 2022.

(Dr. Szekanecz Zoltán, Debreceni Egyetem ÁOK, Reumatológiai Tanszék, Debrecen. E-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu)