

## **Gyógyszeres terápia javaslat COVID-19-ben**

Szekanecz Zoltán<sup>1</sup>, Bogos Krisztina<sup>2</sup>, Constantin Tamás<sup>3</sup>, Fülesdi Béla<sup>4</sup>, Müller Veronika<sup>5</sup>,  
Rákóczi Éva<sup>1</sup>, Várkonyi István<sup>6</sup>, Vályi-Nagy István<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem KK, Belgyógyászati Klinika, Reumatológia, Debrecen;

<sup>2</sup>Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Budapest;

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem ÁOK, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest;

<sup>4</sup>Debreceni Egyetem KK, Aneszteziológiai És Intenzív Terápiás Klinika, Debrecen;

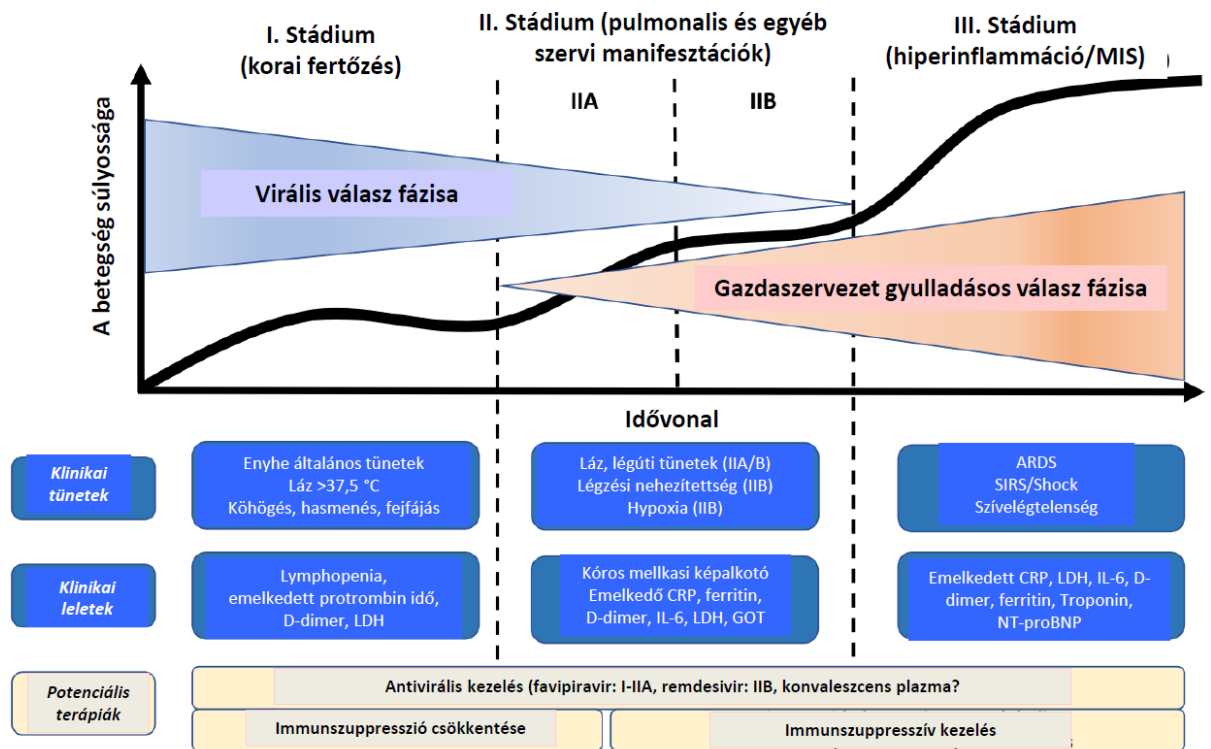
<sup>5</sup>Semmelweis Egyetem ÁOK, Pulmonológiai Klinika, Budapest;

<sup>6</sup>Debreceni Egyetem KK, Infektológiai Klinika, Debrecen;

<sup>7</sup>Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

## Bevezetés

A SARS-CoV-2 vírus által okozott COVID-19 több szakaszra osztható, amely meghatározza a klinikai lefolyást, a diagnosztikus teendőket és az alkalmazott terápiát is (1. ábra)<sup>1,2</sup>.



1. ábra. A COVID-19 szakaszai, klinikuma és általános kezelési elvei<sup>1,2</sup>

Jelen terápiás ajánlás az EMMI felkérésére készült, mely a klinikai stádium beosztáshoz igazítja a COVID-19 betegek ellátását figyelembe véve az EMMI legfrissebb terápiás kézikönyvét is<sup>3</sup>. Az összefoglaló kizárólag a gyógyszeres kezelésre koncentrált, a szupportív és nem gyógyszeres eljárásokat (pl. oxigénterápia, lélegeztetés, antibiotikumok, intenzív terápia), a palliatív ellátást, a rehabilitációt, vakcinációt (mint megelőzést), valamint a járványügyi intézkedéseket és megfontolásokat az ajánlás nem érinti. Az anyag rövid és tömör összefoglalót tartalmaz, hiszen részletes EMMI terápiás kézikönyv<sup>3</sup> és WHO klinikai ajánlás<sup>4</sup> áll rendelkezésre.

Ezen ajánlás az általános elveket tükrözi, melyekhez a helyi adottságok és a gyógyszerekhez való hozzáférés lehetőségeit igazítani kell. De mindenképpen fontos, hogy minden COVID-19 beteget kezelő centrum hozzájuthasson e terápiás lehetőségekhez. Megjegyezzük, hogy az ajánlás a 2021. februári állapotot tükrözi, a közlemények és evidenciák napról napra változnak.

## **A COVID-19 stádiumai és jellemzői**

A COVID-19 lefolyását időben három stádiumra osztják. Az I. szakasz a korai fertőzés időszaka lázzal, légúti vagy gastrointestinalis tünetekkel, lymphopeniával. A II. szakasz a pulmonalis fázis. Ezt két alszakaszra osztják, a IIA. a nem hypoxiás, míg a IIB. a hypoxiás fázis. Végül, a III. fázis a multisztémás inflammáció (MIS) szakasza, amelynek háttérében az ún. citokinvihar áll (1. ábra; 1. táblázat)<sup>1,2,5</sup>. A diagnosztika alapjai: a klinikum, vírusdiagnosztika (PCR, antigén), képalkotók és a laboratóriumi biomarkerek (1. táblázat)<sup>1,2,5-7</sup>. A biomarkerek különösen fontosak, szükségesek a MIS igazolására<sup>5,6</sup>, és a fontosabb biomarkerek (pl. CRP, IL-6, D-dimer) szintje összefügg az ITO ellátás szükségességével és a kimenetellel (túlélés) is<sup>8,9</sup>. Nagyon fontos, hogy citokinvihar csak a betegek 2%-ában, a súlyos betegek 8-11%-ában alakul ki. A betegek többségében nem emelkedett a citokinszint<sup>10</sup> és általában a citokinémia COVID-19-ben kevésbé kifejezett, mint non-COVID ARDS-ben<sup>10-12</sup>. A citokinek (pl. IL-6) szintjét összefüggésbe hozták a betegség súlyosságával, az ITO-ba helyezés szükségességével és a kimenetellel<sup>9-11</sup>. A citokinvihart/MIS-t tehát igazolni kell, mert, mint látni fogjuk, az immunosuppresszív terápiák is csak ebben a betegcsoportban hatékonyak<sup>2,5,7,9,10</sup>.

1. táblázat. A COVID-19 fázisai, felismerése és terápiás alapelvei<sup>1,2,5-7</sup>

Fázis	Jellemzők	Diagnosztika	Terápiás alapelvek
<b>I. Korai fertőzés fázisa</b>	- vírus inokuláció + korai fertőzés	- klinikai: tünetmentes, vagy láz (<37,5°C), gyengeség, köhögés, hasmenés, anosmia, ageusia, conjunctivitis - vírus: SARS-CoV-2 PCR/antigén teszt - CT: negatív vagy lokalizált subpleurális tejüveghomály (GGO) - labor: enyhe lymphopenia, normál vérgáz és egyéb laborok	- <u>otthoni kezelés</u> - kis dózisú ASA - antivirális (favipiravir, szelektált esetekben bamlanivimab) - rekonvaleszcens plazma (szelektált esetekben) - korábbi ISU csökkentése/ leállítása (alapteregség szerint)
<b>IIA. Pulmonalis fázis hypoxia nélkül</b>	- tüdőérintettség hypoxia nélkül	- klinikai: láz (>37,5°C), köhögés, hasmenés, fejfájás, arthralgia, myalgia - CT: tejüveghomály (GGO), reticulatio, szervülő pneumonia - vérgáz: SatO <sub>2</sub> ≥92%; PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≥ 300 Hgmm - labor: lymphopenia ↑, enyhe LDH ↑, PCT =, CRP, ferritin és D-dimer mérs. ↑ vagy =	- <u>kórházi kezelés</u> - antivirális (remdesivir, szelektált esetekben bamlanivimab) - LMWH profilaxis - rekonvaleszcens plazma (szelektált esetekben) - korábbi ISU csökkentése/leállítása (alapteregség szerint) (A), kis dózisú KS megfontolandó (B)
<b>IIB. Pulmonalis fázis hypoxiával</b>	-tüdőérintettség hypoxiával	- klinikai: láz (>37,5°C), légzési nehezítettség, hypoxia, arrythmia - CT: GGO, reticulatio, szervülő pneumonia („crazy paving”) - vérgáz: SatO <sub>2</sub> <92%, PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 Hgmm - labor: lymphopenia ↑, thrombocytopenia, GOT ↑ (transzaminitis), LDH ↑, CRP, ferritin, IL-6 és D-dimer tovább ↑, cTn és NT-proBNP mérs. ↑	- kórházi kezelés - antivirális (remdesivir, szelektált esetekben bamlanivimab) - konvaleszcens plazma (szelektált esetekben) - kis dózisú ASA megfontolandó - LMWH profilaxis - KS (1. dexamethason, 2. methylprednisolon) tüdőérintettségtől függően
<b>III. MIS fázis</b>	- multiszisztémás gyulladás és többszervi érintettség*	- klinikai: láz >38,5°C, légzési elégtelenség, ARDS, szívelégtelenség, hypotensio/shock, MAS, vérzékenység, MOF (tüdő, szív, máj, vese, idegrendszer, csontvelő) - CT: fehér tüdő - labor: ferritin ≥ 700 µg/l; lymphopenia, neutrophilia, D-dimer ≥ 1500 µg/l, CRP ≥ 150 mg/l, LDH ≥ 400 U/l, GOT ≥ 100 U/l, IL-6 ≥ 15 pg/ml, vesefunkció-romlás, cTn és NT-proBNP tovább ↑, PCT ↑ (bakteriális superinfeció) vagy =.	- kórházi/ITO kezelés - KS (1. dexamethason, 2. methylprednisolon) - ha KS-re nem reagál: citokingátlók (tocilizumab, anakinra, baricitinib, sarilumab?) - kombináció: baricitinib + remdesivir - HIVIG?

\*MIS: összes eset 2%-a, súlyos esetek 8-11%-a. Rövidítések: ARDS, acut respiratoricus distress syndroma; ASA, acetilszalicilsav; CRP, C-reaktív protein; cTn, kardiális troponin; FiO<sub>2</sub>, oxigén nyomás a belégtett levegőben; GGO, tejüveghomály (ground glass opacity); GOT, glutamát-oxalacetát transzamináz; HIVIG, humán intravénás immunglobulin; ISU, immunszuppresszív; ITO, intenzív osztály; KS, kortikoszteroid; LDH, laktát-dehidrogenáz; LMWH, alacsony molekulásúlyú heparin; MAS, makrofág-aktivációs szindróma; MOF, sokszervi elégtelenség (multiorgan failure); NT-proBNP, N-terminalis pro-B-típusú natriuretikus peptid; PaO<sub>2</sub>, oxigén parciális nyomás; PCR, polimeráz láncreakció; PCT, procalcitonin

**A COVID-19 kezelésére alkalmazott gyógyszerek**

2. táblázat. A COVID-19 kezelésére alkalmazott gyógyszerek (súlyossági sorrendben)\*

Gyógyszer	Hatás	Adagolás	Javallat	Megjegyzés
<b>Ajánlott készítmények</b>				
Favipiravir	antivirális	PO 1600 mg 1. napon, majd 600 mg 2-5. napon	I-IIA.	67/2020 (III.26) Korm. Rendelet OGYÉI engedély
Remdesivir	antivirális	IV 200 mg 1. napon, majd 100 mg a 2-10. napon	II-III.	FDA: hypoxiával járó pneumonia esetén

Bamlanivimab	antivirális (biologikum)	IV 1x700 mg	I-IIA.	Szelektált esetek, elérhetőség függvényében
Rekonvaleszcens plazma	antivirális (antitesteket tartalmaz)	IV 2 E (egység) (400 ml) (vagy 1 E (200 ml) ismételve	I-IIb.	megfelelően magas titerű plazmával
Dexamethason	gyulladásgátló (KS)	PO/IV 6 mg (<10 napig)	IIB-III.	
Metilprednizolon	gyulladásgátló (KS)	IV 250 mg (1. nap), majd 80 mg (2-5. nap) vagy 0,5-1 mg/kg/nap max. 7 napig	IIB-III.	szükség esetén kis dózisban IIA-ban is adható
Tocilizumab	biologikum (anti-IL-6R)	IV 4-8 mg/kg, max. 800 mg egy alkalommal, sz.e. >12 óra múlva egyszer ismételhető	IIB-III.	igazolt MIS és KS hatástalanság esetén
Baricitinib	JAK gátló	PO 4 mg/nap	IIB-III. (remdesivirrel kombinációban ajánlott)	igazolt MIS és KS hatástalanság esetén
<b>Egyéb alkalmazható készítmények</b>				
Anakinra	biologikum (IL-1Ra)	SC INJ 3-4x100 mg/nap, max. 15 napig	IIB-III.	igazolt MIS és KS hatástalanság esetén
Ruxolitinib	JAK gátló	PO 2x10 mg /nap	IIB-III.	igazolt MIS és KS hatástalanság esetén
Sarilumab	biologikum (anti-IL-6R)	IV 200-400 mg	IIB-III.	igazolt MIS és KS hatástalanság esetén
hIVIG	humán immunglobulin	IV 0,5-1 g/kg/nap 5 napig	III. (refrakter esetekben)	refrakter, szelektált esetekben

\*Emellett: azithromycin (bakteriális superinfeció esetén, 500 mg/nap 5 napig), ASA (napi 100mg), LMWH (50 IU/kg), szupportív szerek.

Rövidítések: ASA, acetilszalicilsav; hIVIG, humán intravénás immunglobulin; IL, interleukin; IL-1Ra, IL-1 receptor antagonist; IL-6R, IL-6 receptor; INJ, injekció; IV, intravénás; JAK, Janus kináz; KS, kortikoszteroid; LMWH, kis molekulásúlyú heparin; PO, per os; SC, subcutan.

## Az algoritmus alapját képező bizonyítékok (vázlatosan)

Leszögezzük, hogy azokból a magas értékű, randomizált, kontrollált vizsgálatokból, amelyeket a gyógyszerek törzskönyvezéséhez használnak, igen keveset végeztek. Legtöbbször nem kontrollált vagy kisebb vizsgálatok érhetőek el, néhány kivétellel (pl. RECOVERY). Ismeretes azonban, hogy a COVID-19-ben a sürgető tényezők miatt sürgősségi használati engedélyeztetés (emergency use authorization, EUA) is történik, ezért a jó minőségű, de alacsonyabb evidenciaszintű vizsgálatok eredményeit is figyelembe kell vennünk. Ajánlásunk tehát bizonyítékokon és szakértői véleményen (expert opinion) alapszik. A készítményeket ajánlott, megfontolható és nem javasolt szerekre osztottuk.

### Ajánlott készítmények

Az antivirális szerek első vonalába tartozó szintetikus készítmények (favipiravir, remdesivir) más típusú vírusfertőzésekben bizonyított, és COVID-19-ben is sikerrel alkalmazható a korai szakaszban (I-IIb). A remdesivir csökkentette a gyógyulási időt<sup>13,14</sup>. Vannak adatok lopinavir-ritonavir kezeléssel kapcsolatban is, de egy nagyobb vizsgálatban (RECOVERY) ez a kezelés nem csökkentette a 28 napos halálozást és a kórházi ápolás idejét<sup>15</sup>. Késői szakaszban azonban a remdesivir nem volt hatásos önmagában a standard kezeléshez (standard of care, SoC) képest<sup>16</sup>. A remdesivir az Amerikai Gyógyszerhatóságtól (FDA) EUA engedélyt kapott<sup>17</sup> és az EMA is törzskönyvezte.

A biológiai (fehérje) típusú antivirális szerek közül az anti-Spike protein antitest bamlanivimab (LY-CoV555), mely gátolja a vírus sejtbe jutását és neutralizálja azt, hatékonynak bizonyult. Enyhe és középsúlyos COVID-19-ben (I-IIa) csökkentette a vírusterhelést<sup>18,19</sup>. Ezek alapján a bamlanivimab EUA használati engedélyt kapott<sup>17</sup>. A bamlanivimab azon felnőtteknek és 12 éves vagy annál idősebb, legalább 40 kg-os fiatal felnőtteknek javasolt, enyhe vagy közepesen súlyos tünetek esetén, a tünetek megjelenését követő 10 napon belül, akiknél fennáll a progresszió lehetősége és/vagy kórházi kezelés kockázata (pl. krónikus társbetegségek)<sup>20</sup>.

A gyógyult betegből nyert rekonvaleszcens plazma vírusellenes antitesteket tartalmaz, ezért antivirális kezelésként fogható fel. Korábban számos fertőzőes állapotban alkalmazták sikerrel (pl. SARS-CoViD-1, MERS)<sup>21</sup>. Használata azon megfontoláson alapszik, hogy COVID-19 betegekben a SARS-CoV-2 elleni IgG magasabb plazmaszintje alacsonyabb halálozással járt együtt<sup>22</sup>. Viszonylag limitált mennyiségű adat alapján klinikai vizsgálatokban csökkentette a vírus-terhelést, javította az oxigenizációt, a radiológiai képet és esetenként a túlélést<sup>21,23</sup>. Enyhe fertőzőes esetekben, idősekben, korán alkalmazva meggátolta a betegség progresszióját<sup>24</sup>. Súlyos, előrehaladott COVID-19 pneumoniában azonban nem javította a klinikai státuszt és a mortalitást.<sup>25</sup> A konvaleszcens plazma is FDA EUA engedélyt kapott<sup>17</sup>. Az Európai Reumaliga (EULAR) immunglobulin-deficiens betegekben különösen ajánlja ezt a kezelési módot<sup>11</sup>. Korai szakaszban a leghatékonyabb, később is adható, de nagyon súlyos esetekben már kevésbé hatékony.

A gyulladásgátló, immunszuppresszív szerek a fokozódó szisztémás gyulladás, citokinvihar/MIS esetén vehetők be. Ezeket a szereket gyulladásos reumatológiai kórképek kezelésére (is) alkalmazzák, onnan kerültek átvételre (repurposing)<sup>1,5,11,26</sup>. Kórházi kezelést

nem igénylő (I. stádium) és/vagy kórházban kezelt, de oxigénterápiát nem igénylő (IIA. stádium) betegekben az immunszuppresszív kezelés jelenleg nem ajánlott<sup>11</sup>. A tartós immunszuppressziót igénylő esetekben (pl. szerv és szövettranszplantáltak) az immunszuppresszió csökkentése a centrumok protokollja szerint javasolt.

A kortikoszteroidok (KS) az I-IIA fázisban nem javasoltak, mert retrospektív, autoimmun betegekben végzett vizsgálatokban a korábbi tartós KS kezelés fokozta a COVID-19 iránti fogékonyságot és a betegség súlyosságát<sup>27</sup>. A RECOVERY vizsgálatban az oxigénterápiát nem igénylő alcsoportban a dexamethason még rontotta is a túlélést<sup>28</sup>. Már kialakult COVID-19 súlyosabb eseteiben (IIB-III. stádium) azonban a dexamethason szignifikánsan csökkentette a 28 napos halálozást. A hatékonyság jobb volt azokban, akiket invazívan kellett lélegeztetni (ITO). Enyhébb hatást észleltek azokban, akik enyhe-középsúlyos pneumonia miatt nem invazív oxigénterápiát kaptak<sup>11,28</sup>. A kórházi halálozást és a klinikai kimenetelt a metilprednizolon is javította a CHIC vizsgálatban azokban, akikben kifejezett CRP, D-dimer és ferritin emelkedés volt (1. táblázat)<sup>29</sup>. Végeredményben a KS-t a legtöbb protokoll ajánlja középsúlyos, oxigén inhalációt igénylő (IIB.) és súlyos, ITO-n respirátorral kezelt (III.) betegekben is<sup>11</sup>. Kis dózisú metilprednizolon a IIA. stádiumban is megpróbálható. A IIB-III. stádiumban egyelőre nincs bizonyíték, hogy különböző KS adagolás lenne szükséges az alacsonyabb (1-2 l/perc) illetve magasabb (3-15 l/perc) oxigénterápia mellett<sup>11</sup>. A dexamethason is megkapta az FDA EUA engedélyét<sup>17</sup>.

Az IL-6 receptor (IL-6R) gátló tocilizumab több vizsgálatban hatékonynak bizonyult, különösen, amikor IIB-III. stádiumban (súlyos, ITO kezelést igénylő esetek) alkalmazták<sup>8,29-32</sup>. Az ideális időablak a tünetek kezdetétől legalább 7 nap, de a súlyosbodástól legfeljebb 14 nap<sup>1,26,33</sup>. A tocilizumab javította a túlélést és az ITO-ról, valamint kórházból való elbocsátás esélyét<sup>31</sup>, ezen belül csökkentette a lázat, CRP-t, javította az oxigenizációt és a vérképet (lymphopenia)<sup>30</sup>. A REMAP-CAP vizsgálatban az ITO-ra utalást követő két napon belül, hamar alkalmazva a tocilizumabot a szer annyira hatékony volt, hogy a vizsgálatot idő előtt fel lehetett függeszteni<sup>34</sup>. „Mellékhatásként” a tocilizumab a vérben átmenetileg növelte a szabad IL-6 szintet, ezért az IL-6 szint meghatározása csak kiinduláskor javasolt<sup>8</sup>. A CHIC vizsgálatban a kezdetben KS-dal kezelt, de arra nem megfelelően reagáló betegekben a tocilizumab hozzáadott (add-on) terápiaként javította a klinikai képet és a túlélést<sup>29</sup>. Az eddigi legnagyobb COVID-19 terápiás vizsgálatban (RECOVERY; 4116 beteg) invazív lélegeztetésre,

nem invazív oxigénterápiára és egyikre sem szoruló (kontroll csoport) betegeket vizsgáltak. Kiinduláskor a betegek 82%-a KS-t kapott. A kórházi kezelést igénylő, hypoxiás (IIB-III. stádiumú) betegekben a tocilizumab csökkentette a halálozást, javította a kórházból élve hazabocsátás esélyét. Az invazív lélegeztetést nem igénylőkben csökkentette a halálozást és a respirátor kezelés szükségességét<sup>35</sup>. A tocilizumab hazai betegeken is hatékonynak bizonyult<sup>33</sup> (Vályi-Nagy, nem közölt információk). Ezzel szemben a szponzor által végzett nagy COVACTA fázis III. vizsgálatban az elsődleges (klinikai javulás) és másodlagos végpont (halálozás) nem teljesült, csupán mérsékelt javulást észleltek a kórházi elbocsátás tekintetében<sup>36,37</sup>. Megjegyzendő, hogy a bevonás a COVID-19 ténye és az oxigenizáció alapján történt, időablakot és biomarkereket nem alkalmaztak<sup>37</sup>. Több másik vizsgálatban pneumoniás, oxigént vagy igénylő vagy nem, de ITO kezelést nem igénylő, enyhe-középsúlyos betegekben (IIA-IIB. stádium) a tocilizumab szintén nem csökkentette a mortalitást<sup>38-40</sup>. Még az ilyen középsúlyos betegek egyharmadában a gyógyszer csökkentette az invazív lélegeztetés szükségességét (CORIMUNO-19 study)<sup>39</sup>. Összességében a tocilizumab rutinszerű alkalmazását a IIB-III. stádiumban nem javasolják, de KS-ra nem reagáló, igazolt MIS-ben szenvedő betegcsoportokban igen<sup>11,29</sup>. Ilyenkor a KS folytatása mellett kombinációban javasolt hozzáadni a tocilizumabot<sup>11,29</sup>. A tocilizumabbal ezen célzott, homogén betegcsoportokban további RCT-k végzése szükséges<sup>11</sup>.

A Janus kináz (JAK) gátlók közül a baricitinib a JAK1 és JAK2 izoformákat gátolja, emiatt több citokin (pl. IL-2, IL-4, IL-6, interferon  $\gamma$ ) szignalizációját gátolja<sup>41,42</sup>. Antivirális hatása révén a vírus sejtbe történő penetrációját is gátolja<sup>43</sup>. Kisebb vizsgálatokban COVID-19-ben csökkentette az IL-6 szintet, valamint normalizálta a lymphocytaszámot, ezen belül a CD4<sup>+</sup> és CD8<sup>+</sup> T-sejt, valamint B-sejt számot<sup>42</sup>. A baricitinib remdesivirrel kombinációban súlyos, respirátor kezelést igénylő (IIB-III. stádiumú) betegekben szignifikánsan javította a klinikai státuszt és csökkentette a gyógyulásig eltelt időt. Enyhe-középsúlyos, illetve moribund betegekben nem észleltek hatékonyságot<sup>44</sup>. Az FDA ez alapján EUA engedélyt adott a kombináció használatára súlyos COVID-19-ben (IIB-III.)<sup>17,45</sup> és az EULAR is ajánlja ezt a kombinációt a IIB-III. stádiumban<sup>11</sup>. (Önmagában csak az Egyéb alkalmazható készítmények közé sorolható.)



A több szervben létrejövő mikrotrombusok és a COVID-19-cel összefüggő thromboembolia rizikó miatt <sup>46</sup> a betegeknek acetilszalicilsavat (ASA, aszpirin 100 mg) és kis molekulású heparint (LMWH) javasolt adagolni legalább profilaktikus dózisban kiegészítéssel <sup>3</sup>.

### *Egyéb alkalmazható készítmények*

Az antivirális antitestek közül, a bamlanivimabon túl kifejlesztették az etesivimab anti-Spike antitestet, mely bamlanivimibbel kombinációban igen hatékony volt<sup>19</sup>. Ezek alapján az etesivimab és további két, egymással kombinációban alkalmazandó anti-Spike antitest (REGEN-COV: casirivimab és imdevimab) EUA használati engedélyt kapott.<sup>17</sup> Ezek a szerek az ajánlás írásakor egyelőre nem elérhetők.

Az ún. autoinflammáció (NLRP3 inflammaszóma aktiváció, IL-1 $\beta$  termelés) szerepét is igazolták COVID-19-ben. Az IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) anakinra súlyos betegségben (IIB-III. stádium) szintén javította a túlélést<sup>47</sup>. Az anakinrát pneumoniás, kórházban kezelt betegekben korán alkalmazva, KS nélkül vagy KS-sel kombinálva, szintén hatékonynak bizonyult<sup>48</sup>. Ezzel szemben az említett CORIMUNO-19 vizsgálatban, ahol hypoxia volt, de a betegek nem igényeltek respirátort (IIB. stádium), az anakinra nem mutatott hatékonyságot<sup>49</sup>. Középsúlyos esetekben, az anakinra szintén hatástalannak bizonyult <sup>11</sup>. Korai vizsgálatok történtek az anti-IL-1 $\beta$  antitest canakinumabbal is,<sup>50</sup> de a futó RCT vizsgálatok eredményeit még nem publikálták. Mindenesetre nagyobb, RCT vizsgálatok hiányában ezen szereket egyelőre rutinszerűen nem javasolják. Kifejezett MIS eseteiben, a tocilizumab hatástalansága esetén alkalmazása megfontolandó<sup>11</sup>.

A szintén IL-6R gátló sarilumab III. stádiumú betegekben szintén javította a túlélést, valamint az ITO-ról és kórházból elbocsátás esélyét<sup>31,34</sup>. Ezzel szemben a SARI-RAF kisebb tanulmányban pneumoniás, magas gyulladási értékeket mutató, de invazív lélegeztetést nem igénylő (IIB. stádium) betegeket kezelve nem észleltek klinikai javulást és hosszabb túlélést a SoC kontrollal szemben. A betegek kevésbé súlyosak voltak, és relatíve alacsonyabb életkoruk és IL-6 és D-dimer szintjük volt, ami magyarázhatta a hatástalanságot<sup>51</sup>. A szponzor által folytatott nagy fázis III vizsgálatban a sarilumab ugyancsak nem teljesítette a kitűzött

végpontokat, csupán numerikusan javult a kórházi elbocsátás aránya<sup>52</sup>. A sarilumabot szintén tovább kell vizsgálni célzott, homogén betegcsoportokban<sup>11</sup>.

A JAK gátlók közül a már említett baricitinib remdesivirrel ajánlott<sup>42,43</sup>. egyébként ebbe a csoportba tartozik a ruxolitinib JAK2 gátló is, melyet hematológiai malignitások kezelésére alkalmaznak. Kisebb klinikai vizsgálatokban mérsékelt hatékonyan bizonyult COVID-19-ben is, elsősorban tocilizumabra nem reagáló esetekben.<sup>53,54</sup>

A nagydózisú humán intravénás immunglobulin (hIVIG) COVID-19-ben történő alkalmazására vonatkozóan nagyon kevés megbízható vizsgálat történt. Egy 59 betegen történt kontrollált tanulmányban a kezdeti kezelés sikertelensége után alkalmazott hIVIG klinikai javulást eredményezett<sup>55</sup>, de egy hasonló tervezésű vizsgálatban a hIVIG más antivirális szerekkel kombinálva nem volt hatékony<sup>56</sup>. A hIVIG alkalmazása immunmoduláns hatása révén elsősorban a MIS fázisában jöhet szóba, de igen drága és hatékonysága nem vetekszik a KS illetve citokin-gátlókéval. Emellett potenciálisan védhet a bakteriális felülfertőződés ellen<sup>1,26</sup>. Ultimatum refugiumként, kritikus esetekben megpróbálható<sup>1,26</sup>.

### *Nem javasolt készítmények*

Korábban több más szer (azithromycin, hydroxychloroquin [HCQ], interferonok, leflunomid, ciklosporin A, eculizumab, ivermectin, melatonin, fluvoxamine, N-acetil-cisztein, quercetin, BCG, stb.) esetében felvetődött hatás, de valódi bizonyítékok híján illetve mellékhatásaik miatt (pl. hydroxychloroquin, ivermectin) ezek egyelőre, hiteles evidenciák hiányában nem javasoltak<sup>4,11</sup>. A jövőben további kontrollált vizsgálatok szükségesek, ha bármelyik fenti szer hatását igazolni kívánják. Külön kiemelendő, hogy a korábban favorizált HCQ több RCT-ben hatástalan volt enyhe-középsúlyos esetekben. Súlyos esetekben pedig kifejezetten rontotta a prognózist<sup>11,57</sup>. A korábban szinte rutinszerűen alkalmazott azithromycinről is kiderült a RECOVERY vizsgálatban, hogy a COVID-19-re hatástalan, így csak bakteriális szuperinfekció esetén javasolják más antibiotikumokhoz hasonlóan<sup>58</sup>.

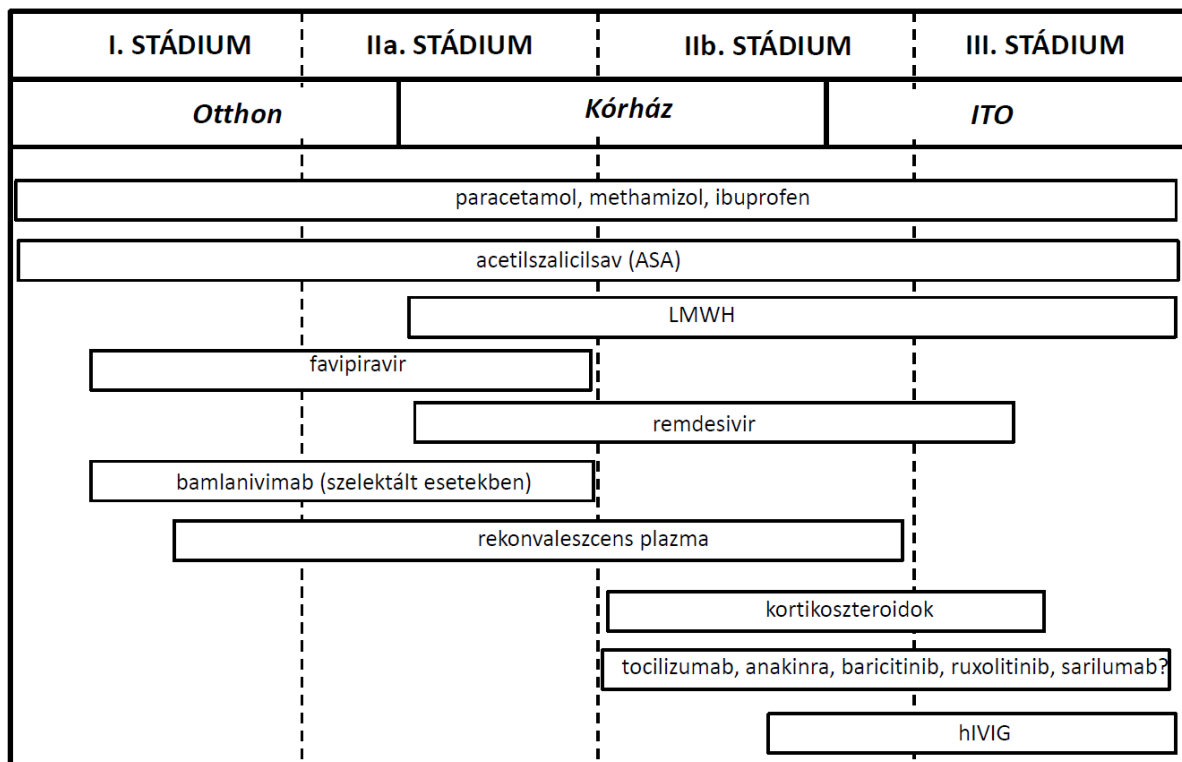
A terápia meghatározása kiinduláskor, a SARS-CoV-2 fertőzés igazolása mellett, a klinikai tünetek (elsősorban a láz és légúti tünetek), vérgáz (Horowitz index: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>), mellkasi

képalkotó, laboratóriumi biomarkerek (vérkép, CRP, D-dimer, ferritin, LDH, GOT, cTn, és kiinduláskor, MIS gyanú esetén IL-6 szint, amennyiben elérhető) alapján történik. A terápia követésére a klinikai tünetek, Horowitz index, képalkotó és bizonyos biomarkerek (CRP, D-dimer, vérkép [lymphopenia mértéke], esetleg ferritin) követésével történjen<sup>1,2,5,7</sup>.

A COVID-19 általában 2 héten belül meggyógyul. A 3 hétnél tovább húzódó betegséget post-COVID szindrómának (PCS), a COVID-19 és PCS összességét long-COVID betegségnek hívják. Nincs bizonyíték egyetlen gyógyszer hatékonyságára sem ebben az állapotban. Gondozás, multidiszciplináris követés és tüneti kezelés ajánlott.<sup>59,60</sup>

### A bizonyítékokon alapuló lehetséges algoritmus

Az eddig ismerttetett bizonyítékok és ajánlások alapján javasolt algoritmust<sup>2,3,7,61</sup> a 2. ábra mutatja.



2. ábra. A COVID-19 gyógyszeres terápiás algoritmusa<sup>2,3,7,61</sup>

Az 1. és 2. táblázat mutatja az egyes szakaszok kritériumait és az alkalmazott gyógyszerek ajánlott dózisékat. Az egyes COVID centrumok alkalmazhatnak egyéni protokollokat az általános elvek mentén. Általánosságban még elmondható:

- A láz- és fájdalomcsillapítók és a kisdózisú ASA szedése végig javasolt
- Az antivirális kezelés a beteg otthonában favipiravirral javasolt első vonalban
- Rekonvaleszcens plazma és bamlanivimab elsősorban korán, az I-IIa. fázisban javasolt
- A remdesivir kórházi körülmények között alkalmazandó
- MIS jelei esetében (lásd 1. táblázat) először KS adása javasolt, ezen belül a dexamethason preferált, de metilprednizolon is szóbajön
- Ha a KS 3-5 nap után nem eléggé hatékony, citokingátló javasolt (elsősorban tocilizumab, ennek hatástalansága esetén anakinra, baricitinib, ruxolitinib) a KS mellett.
- Ha a beteg korábban már kapott remdesivirt, akkor a remdesivir folytatása és baricitinib kombinálása javasolt.
- A hVIG inkább a fenti szerekre refrakter esetekben javasolt.

## Irodalom

- 1 Szekanecz, 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* **12**, 5-17 (2020).
- 2 Siddiqi, H. K. & Mehra, M. R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* **39**, 405-407, doi:10.1016/j.healun.2020.03.012 (2020).
- 3 Emberi Erőforrások Minisztériuma. A 2020. évben azonosított új koronavírus (SARS-CoV-2) okozta fertőzések (COVID-19) megelőzésének és terápiájának kézikönyve. 3. kiadás. 2020. december 18. (2020).
- 4 WHO. COVID-19 clinical management: living guidance. <http://who.int> Epub **2021 Jan 25** (2021).
- 5 Szekanecz, 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* **12**, 5-17 (2020).
- 6 Webb, B. J. *et al.* Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol* Epub **2020 Oct 6**, doi:10.1016/S2665-9913(20)30343-X (2020).
- 7 Gandhi, R. T., Lynch, J. B. & Del Rio, C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med* **383**, 1757-1766, doi:10.1056/NEJMcp2009249 (2020).
- 8 Sciascia, S. *et al.* Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol* **38**, 529-532 (2020).
- 9 Mojtabavi, H., Saghazadeh, A. & Rezaei, N. Interleukin-6 and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur Cytokine Netw* **31**, 44-49, doi:10.1684/ecr.2020.0448 (2020).
- 10 Mudd, P. A. *et al.* Distinct inflammatory profiles distinguish COVID-19 from influenza with limited contributions from cytokine storm. *Sci Adv* **6**, doi:10.1126/sciadv.abe3024 (2020).
- 11 Alunno, A. *et al.* EULAR points to consider on pathophysiology and use of immunomodulatory therapies in COVID-19. *Ann Rheum Dis*, doi:10.1136/annrheumdis-2020-219724 (2021).
- 12 Kox, M., Waalders, N. J. B., Kooistra, E. J., Gerretsen, J. & Pickkers, P. Cytokine Levels in Critically Ill Patients With COVID-19 and Other Conditions. *JAMA*, doi:10.1001/jama.2020.17052 (2020).
- 13 Martinez, M. A. Clinical Trials of Repurposed Antivirals for SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother* **64**, doi:10.1128/AAC.01101-20 (2020).
- 14 Beigel, J. H. *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* **383**, 1813-1826, doi:10.1056/NEJMoa2007764 (2020).
- 15 Group, R. C. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*, doi:10.1016/S0140-6736(20)32013-4 (2020).
- 16 Consortium, W. H. O. S. T. *et al.* Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* **384**, 497-511, doi:10.1056/NEJMoa2023184 (2021).
- 17 Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization. [Http://fda.gov](http://fda.gov) (2020).
- 18 Chen, P. *et al.* SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* **384**, 229-237, doi:10.1056/NEJMoa2029849 (2021).
- 19 Gottlieb, R. L. *et al.* Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, doi:10.1001/jama.2021.0202 (2021).
- 20 An EUA for bamlanivimab - a monoclonal antibody for COVID-19. *Med Lett Drugs Ther* **62**, 185-186 (2020).
- 21 Bloch, E. M. *et al.* Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest*, doi:10.1172/JCI138745 (2020).
- 22 Joyner, M. J. *et al.* Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. *N Engl J Med*, doi:10.1056/NEJMoa2031893 (2021).

- 23 Duan, K. *et al.* Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* **117**, 9490-9496, doi:10.1073/pnas.2004168117 (2020).
- 24 Libster, R. *et al.* Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med*, doi:10.1056/NEJMoa2033700 (2021).
- 25 Simonovich, V. A. *et al.* A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med* **384**, 619-629, doi:10.1056/NEJMoa2031304 (2021).
- 26 Ferro, F. *et al.* COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clin Exp Rheumatol* **38**, 175-180 (2020).
- 27 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*, doi:10.1136/annrheumdis-2020-218946 (2020).
- 28 Group, R. C. *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*, doi:10.1056/NEJMoa2021436 (2020).
- 29 Ramiro, S. *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* **76**, 1101-1136, doi:10.1136/annrheumdis-2016-210708 (2017).
- 30 Xu, X. *et al.* Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A* **117**, 10970-10975, doi:10.1073/pnas.2005615117 (2020).
- 31 The REMAP-CAP investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary report. *medRxiv* (2021).
- 32 Klopfenstein, T. *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* **99**, 491-495, doi:10.1016/j.ijid.2020.08.024 (2020).
- 33 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* **161**, 1070-1077 (2020).
- 34 Gupta, S. *et al.* Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med* **181**, 41-51, doi:10.1001/jamainternmed.2020.6252 (2021).
- 35 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 Epub* **2021 Feb 11** (2021).
- 36 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> *Epub* **2020 July 29** (2020).
- 37 Furlow, B. COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19. *Lancet Rheumatol* **2**, e592, doi:10.1016/S2665-9913(20)30313-1 (2020).
- 38 Stone, J. H. *et al.* Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* **383**, 2333-2344, doi:10.1056/NEJMoa2028836 (2020).
- 39 Hermine, O. *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* **181**, 32-40, doi:10.1001/jamainternmed.2020.6820 (2021).
- 40 Salvarani, C. *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* **181**, 24-31, doi:10.1001/jamainternmed.2020.6615 (2021).
- 41 Winthrop, K. L. *et al.* Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* **66**, 2675-2684, doi:10.1002/art.38745 (2014).
- 42 Bronte, V. *et al.* Baricitinib restrains the immune dysregulation in patients with severe COVID-19. *J Clin Invest* **130**, 6409-6416, doi:10.1172/JCI141772 (2020).

- 43 Tsai, Y. C. & Tsai, T. F. Oral disease-modifying antirheumatic drugs and immunosuppressants with antiviral potential, including SARS-CoV-2 infection: a review. *Ther Adv Musculoskelet Dis* **12**, 1759720X20947296, doi:10.1177/1759720X20947296 (2020).
- 44 Kalil, A. C. *et al.* Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*, doi:10.1056/NEJMoa2031994 (2020).
- 45 Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Drug Combination for Treatment of COVID-19. <http://fda.gov> **Epub 2020 Nov 19** (2020).
- 46 Merrill, J. T., Erkan, D., Winakur, J. & James, J. A. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat Rev Rheumatol* **16**, 581-589, doi:10.1038/s41584-020-0474-5 (2020).
- 47 Langer-Gould, A. *et al.* Early identification of COVID-19 cytokine storm and treatment with anakinra or tocilizumab. *Int J Infect Dis* **99**, 291-297, doi:10.1016/j.ijid.2020.07.081 (2020).
- 48 Pontali, E. *et al.* Efficacy of early anti-inflammatory treatment with high doses IV Anakinra with or without glucocorticoids in patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Allergy Clin Immunol*, doi:10.1016/j.jaci.2021.01.024 (2021).
- 49 Mariette, X., Hermine O, Tharaux P-L. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* **Epub 2021 Jan 22** (2021).
- 50 Landi, L. *et al.* Blockage of interleukin-1beta with canakinumab in patients with Covid-19. *Scientific reports* **10**, 21775, doi:10.1038/s41598-020-78492-y (2020).
- 51 Della-Torre, E. *et al.* Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study. *Ann Rheum Dis* **79**, 1277-1285, doi:10.1136/annrheumdis-2020-218122 (2020).
- 52 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.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-09-01-07-00-00> **Epub 2020 Sep 1** (2020).
- 53 Innes, A. J. *et al.* Ruxolitinib for tocilizumab-refractory severe COVID-19 infection. *Br J Haematol* **190**, e198-e200, doi:10.1111/bjh.16979 (2020).
- 54 Cao, Y. *et al.* Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* **146**, 137-146 e133, doi:10.1016/j.jaci.2020.05.019 (2020).
- 55 Gharebaghi, N., Nejadrahim, R., Mousavi, S. J., Sadat-Ebrahimi, S. R. & Hajizadeh, R. The use of intravenous immunoglobulin gamma for the treatment of severe coronavirus disease 2019: a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *BMC Infect Dis* **20**, 786, doi:10.1186/s12879-020-05507-4 (2020).
- 56 Tabarsi, P. *et al.* Evaluating the effects of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) on the management of severe COVID-19 cases: A randomized controlled trial. *Int Immunopharmacol* **90**, 107205, doi:10.1016/j.intimp.2020.107205 (2021).
- 57 Group, R. C. *et al.* Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* **383**, 2030-2040, doi:10.1056/NEJMoa2022926 (2020).
- 58 Group, R. C. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* **397**, 605-612, doi:10.1016/S0140-6736(21)00149-5 (2021).
- 59 Marshall, M. The lasting misery of coronavirus long-haulers. *Nature* **585**, 339-341, doi:10.1038/d41586-020-02598-6 (2020).
- 60 Greenhalgh, T., Knight, M., A'Court, C., Buxton, M. & Husain, L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* **370**, m3026, doi:10.1136/bmj.m3026 (2020).
- 61 Galluccio, F. *et al.* Treatment algorithm for COVID-19: a multidisciplinary point of view. *Clin Rheumatol* **39**, 2077-2084, doi:10.1007/s10067-020-05179-0 (2020).