

COVID-19 Hastalığında Sitokin Fırtınası ve Anti-Sitokin Tedaviler

Prof. Dr. Ahmet Gül

İstanbul Üniversitesi

İstanbul Tıp Fakültesi

INFLAM-IST

Sunum Planı



COVID-19 Hastalığında Klinik Seyir Farklılıkları



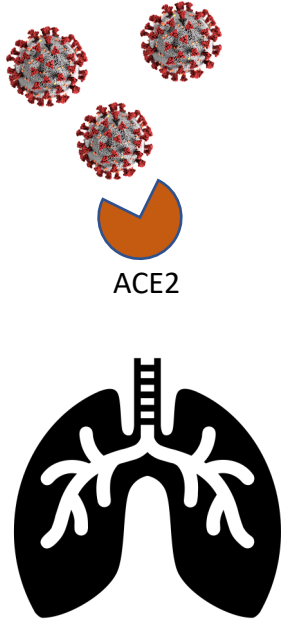
Sitokin Fırtınası ve Makrofaj Aktivasyonu



Anti-Sitokin Tedaviler



COVID-19 Hastalığının Seyri

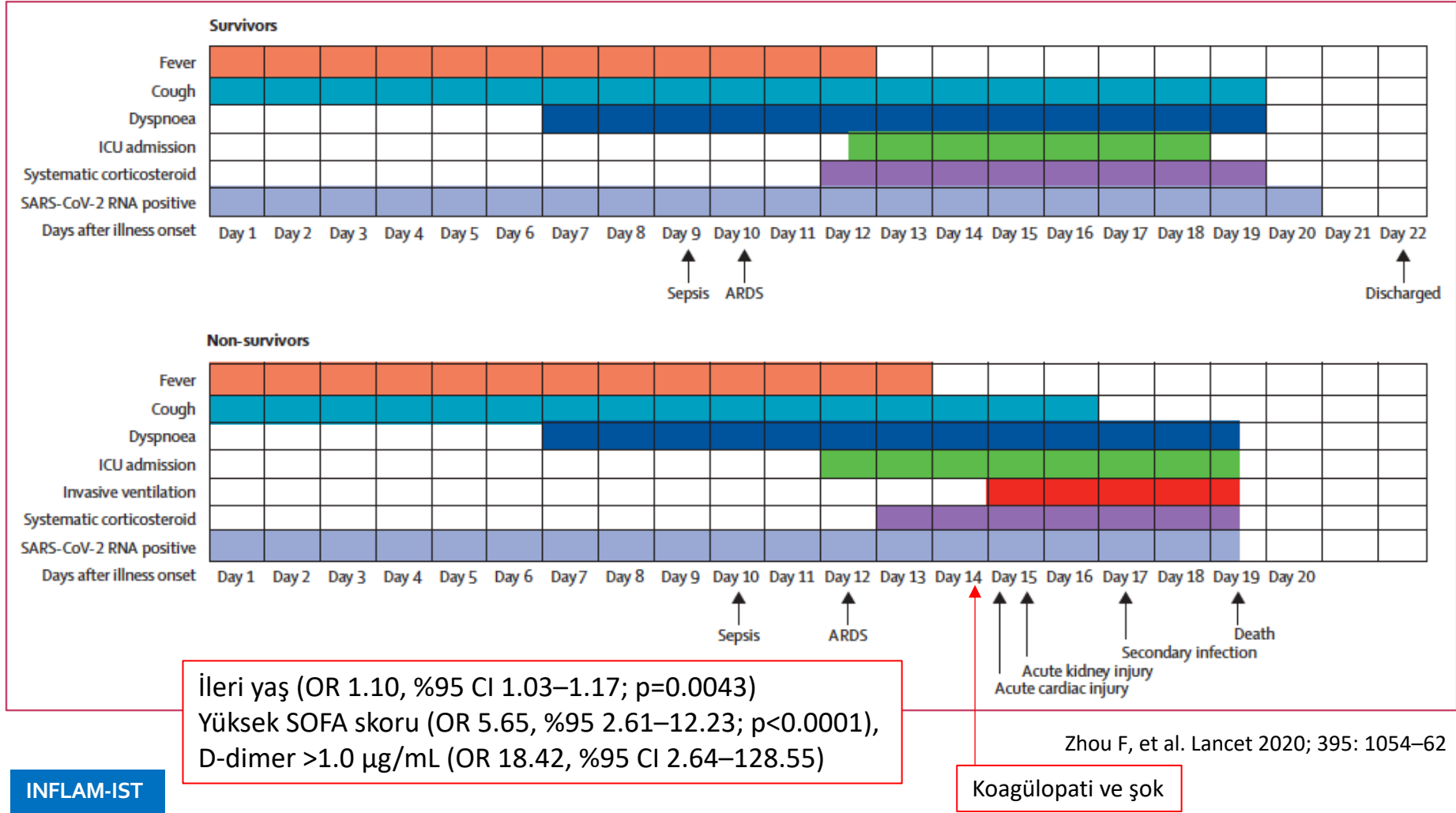


- Asemptomatik bireyler
 - Hastalık semptomları olanlar
 - Ateş
 - Boğaz ağrısı
 - Öksürük
 - Nefes darlığı
 - Koku hissinde kayıp
 - Kas ağrıları
 - İshal
 - Baş ağrısı
- Düzelen hastalar
- Ağır seyreden,
YBÜ desteği
gereken hastalar
ve ölüm



COVID-19 Hastalığının Seyri

- Hastaneye yatan hastalarda seyir





COVID-19 Hastalığının Seyri

- COVID-19 enfeksiyonu ile mücadele
 - Sağlıklı bireylerin aşılınması
- Kuvvetli bulaşma şüphesi olduğunda profilaktik tedavi
 - İlaç, serum
- Semptomatik hastaların tedavisi
 - Anti-viral tedaviler
 - Hastalığa neden olan virusa özgü bir anti-viral ilaç yok
 - İnfluenza, HIV, HCV için geliştirilmiş tedaviler kullanılıyor
 - Destek tedavileri
 - Solunum desteği
 - Dolaşım desteği
 - Sepsise ve organ yetersizliklerine yönelik destek tedavileri



COVID-19 Hastalığının Seyri

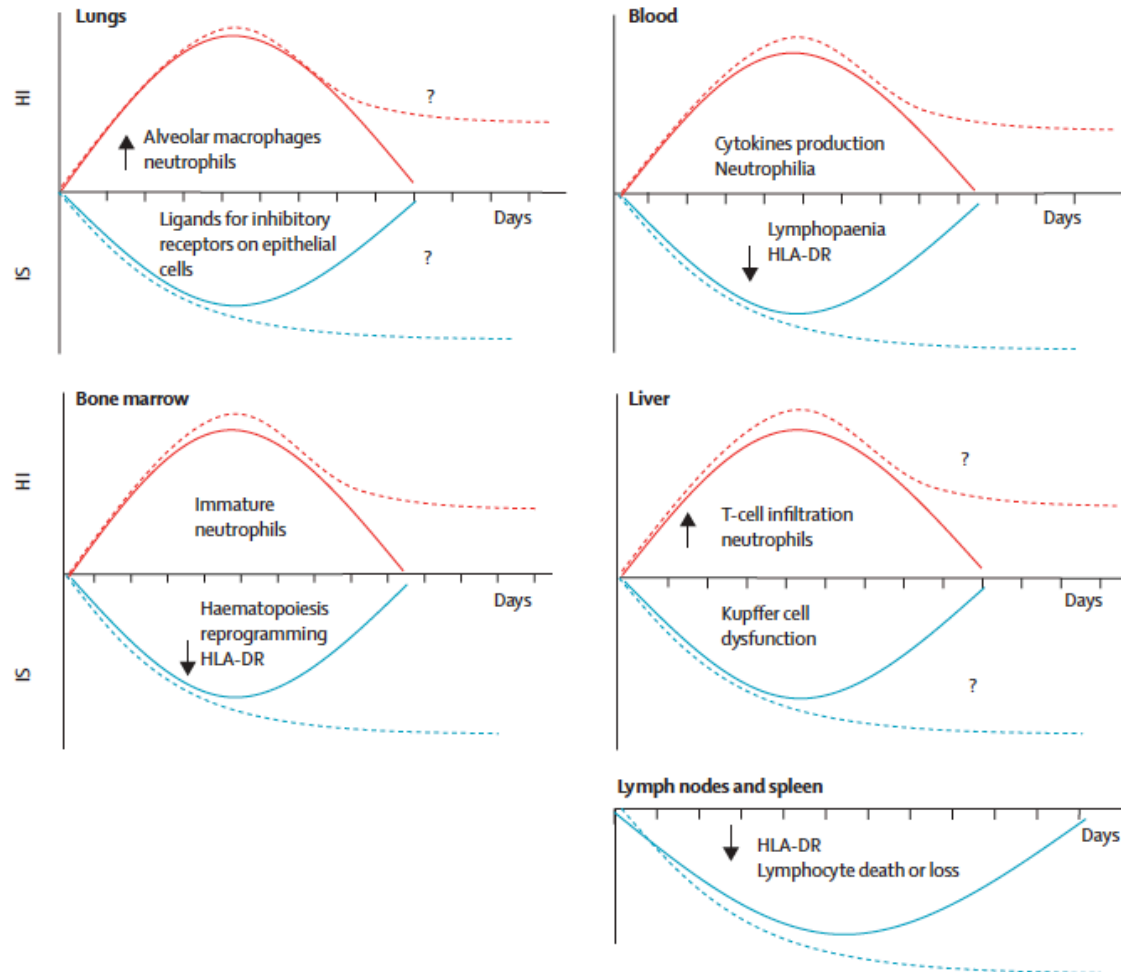
- Sepsis gelişen hastalarda immün yanıt farklılıkları

Factors inducing immunological susceptibility to sepsis

Primary immunodeficiency
Genetics
Nutritional status
HIV/AIDS
Ageing
Bleeding
Surgery
Chronic diseases
Asplenia
Transplantation
Cancer
Acute or chronic immuno-suppressor treatment

Sepsis

Organ-specific immunological alterations

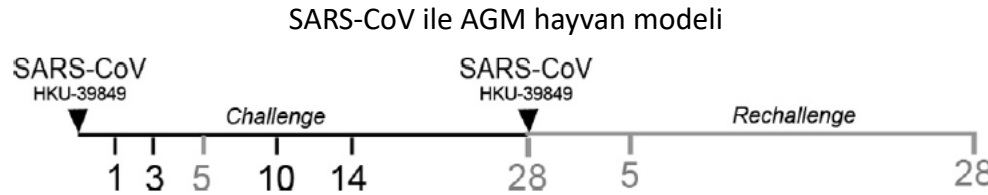


Persistent immune dysfunction

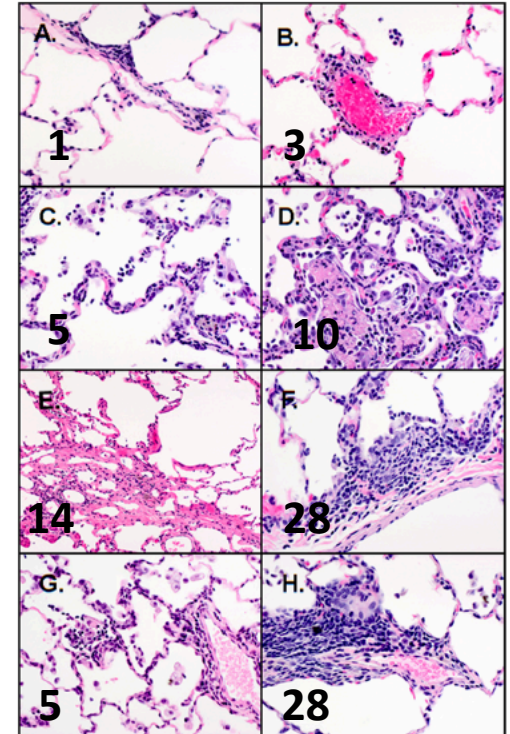
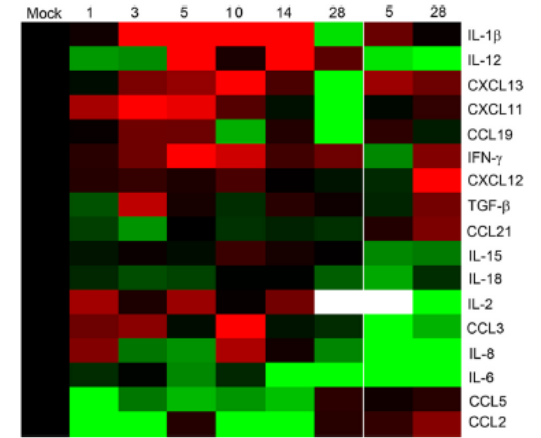
Neurological alterations
Recurrent infection
Weakness
Cancer
Mortality



Sitokin Fırtınası ve Makrofaj Aktivasyonu



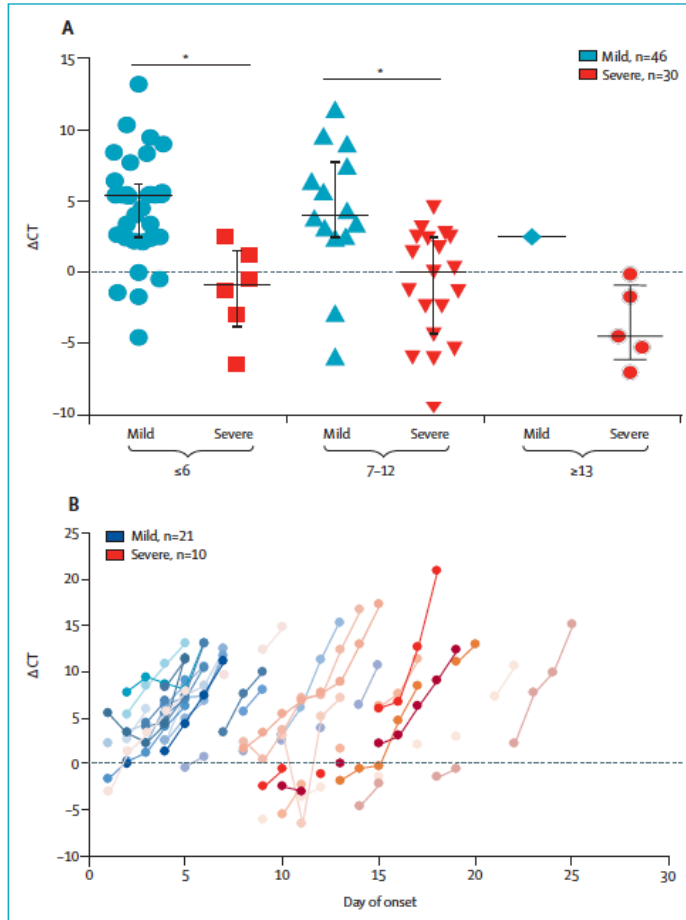
- Primer enfeksiyonda virus akciğerlerde 10 gün kadar çoğalır.
- Akciğerlerde inflamasyon bulguları virus temizlendikten sonra daha belirgin hale gelir.
 - Lökositler 14. gün en yüksek degree ulaşır ve 28. günde de varlığını sürdürür
 - Akciğerlerde alveolar makrofajlar uyarılmıştır
- 28. günde tekrar virus verildiğinde antikor titresi artmaz ama 5 gün içerisinde virus göölmez.
- Bununla beraber, akciğerlerde inflamasyon tekrar başlar ve virus temizlense bile inflamasyon bulguları devam eder.



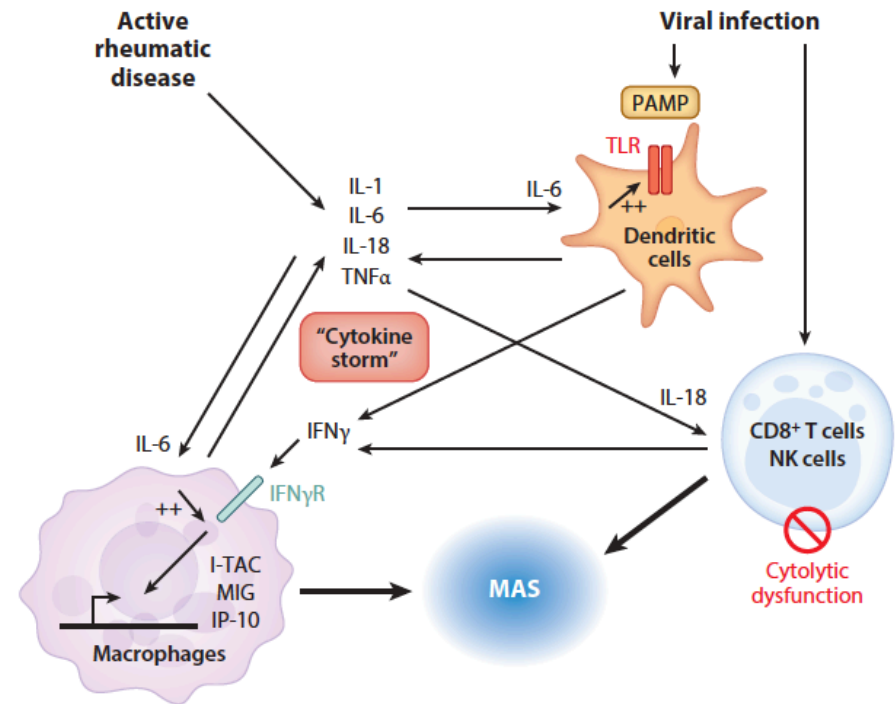


Sitokin Fırtınası ve Makrofaj Aktivasyonu

- Ciddi bulgularla seyreden hastaların viral yükleri fazladır



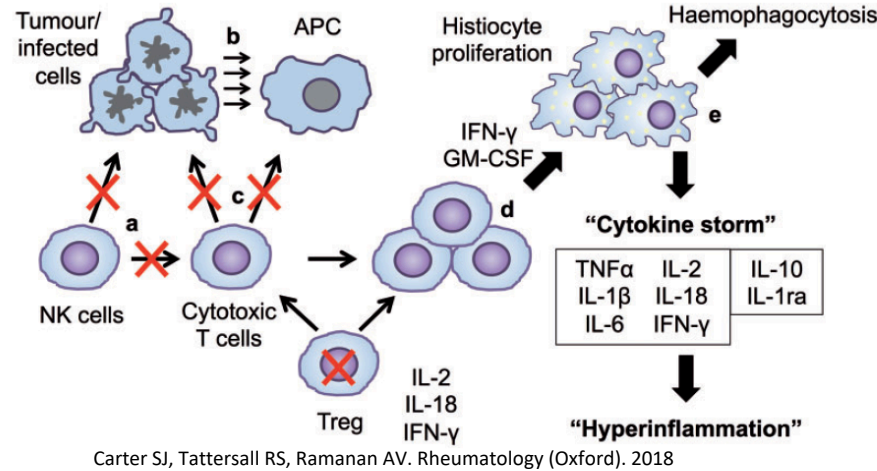
Liu Y, et al. Lancet 2020



Schulert GS, Grom AA. Annu Rev Med 2015;66:145–59



Sitokin Fırtınası ve Makrofaj Aktivasyonu

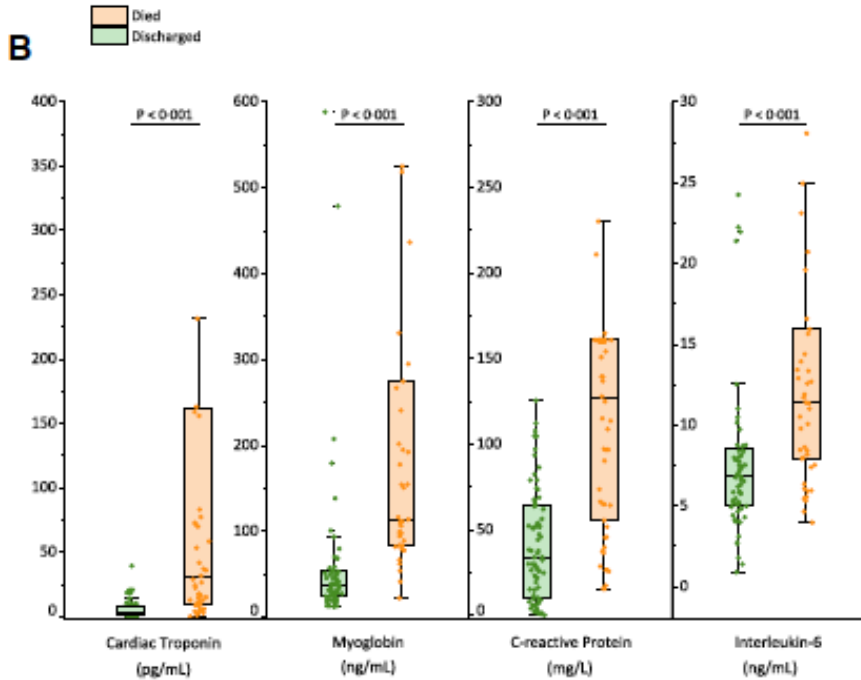


- Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS)
 - İmmün sistemde “Hemofagositik Lenfositik Histiositoz (HLH)” benzeri (edinsel/sekonder HLH)
 - kontrolsüz CD8 sitotoksik T hücre, NK hücresi ve makrofaj aktivasyonu
 - sitolitik fonksiyonlarda bozulma, yetersiz mikroorganizma klirensi
 - sitokin fırtınası
 - sonucu çoklu organ fonksiyon bozukluğuna ve ölüme neden olur
- Erişkinlerde en sık viral enfeksiyonlar sonucu gelişir
- Ateş, yüksek ferritin değerleri, sitopeniler, fibrinojen değerlerinde düşme



Sitokin Fırtınası ve Makrofaj Aktivasyonu

- Ağır giden hastalarda sitokin fırtınası varlığını gösteren laboratuvar bulguları saptanmıştır



- Giderek yükselen CRP değerleri
- Ferritin artışı
- Fibrinojen düşmesi
- Karaciğer enzimlerinde yükselme
- D-dimer yükselmesi
- Koagülopati bulguları

Platelet count, $\times 10^9/L$	173.6 (67.7)	222.1 (78.0)	< 0.001
Serum ferritin, ng/mL	1297.6 (1030.9)	614.0 (752.2)	< 0.001

Ruan Q, et al. Intensive Care Med 2020



Anti-Sitokin Tedaviler

- Anti-inflamatuvar tedavi olarak kortikosteroidler ile şimdiye kadar elde edilen tecrübe çok olumlu değil
 - Yüksek dozlardan kaçınılması gerekiyor
 - İhtiyaç olduğunda 0.5-1 mg/kg dozlarında kullanılabilir
- Daha seçici, hedefe yönelik etkisi olan tedaviler tercih nedeni
 - Anti-IL-6R/IL-6
 - IL-1Ra
 - JAK inhibitörleri (ruxsolitinib ve diğerleri)
 - IVIG
 - Mezenkimal kök hücre tedavisi
 - ...



Anti-Sitokin Tedaviler

- Tosilizumab ile CAR-T hücre tedavisi sırasında gelişen sitokin fırtınasında olumlu gözlemler

Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab

Xiaoling Xu^{1,##}, Mingfeng Han^{2,#}, Tiantian Li¹, Wei Sun², Dongsheng Wang¹, Binqing Fu^{3,4}, Yonggang Zhou^{3,4}, Xiaohu Zheng^{3,4}, Yun Yang⁵, Xiuyong Li⁶, Xiaohua Zhang², Aijun Pan⁵, Haiming Wei^{3,4*}

Xu X, et al. ChinaXiv.org

- Çin'den bildirilen COVID-19 hastalarında anti-IL-6R (tosilizumab) gözlemleri (n=21)
 - 15/20 hastada oksijen ihtiyacının azalması, bir hastanın oksijen tedavisi gereksinimi duymaması
 - 19/21 hastada akciğer radyolojik bulgularında düzelme
 - 10/19 hastanın lenfosit değerlerinde beşinci günde normalleşme
 - 16/19 hastada CRP değerlerinde düşme
 - 19/21 hastada ortalama 13.5 günde düzelme

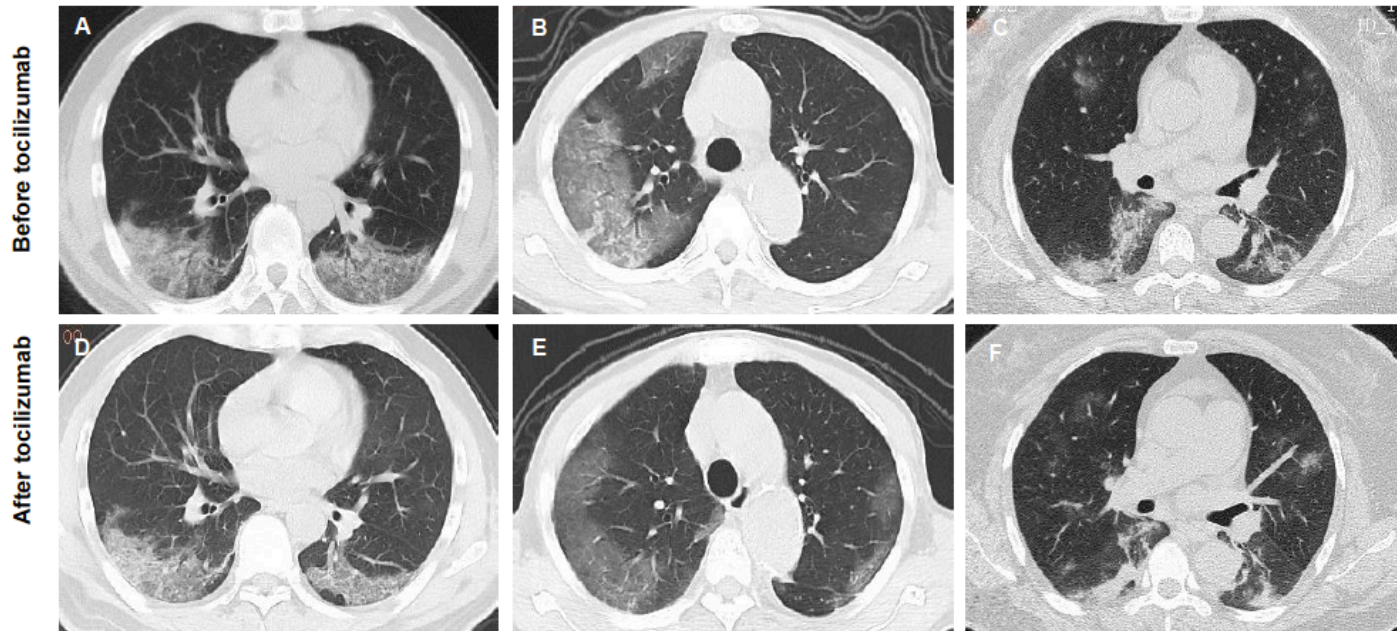


Anti-Sitokin Tedaviler

Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab

Xiaoling Xu^{1,*}, Mingfeng Han^{2,#}, Tiantian Li¹, Wei Sun², Dongsheng Wang¹, Binqing Fu^{3,4}, Yonggang Zhou^{3,4}, Xiaohu Zheng^{3,4}, Yun Yang⁵, Xiuyong Li⁶, Xiaohua Zhang², Aijun Pan⁵, Haiming Wei^{3,4*}

- Radyolojik bulgulara düzelmeler



Xu X, et al. ChinaXiv.org



Anti-Sitokin Tedaviler

- Coronavirus enfeksiyonlarında NLRP3 inflamazomunda uyarılma

THE FASEB JOURNAL • RESEARCH • www.fasebj.org

Severe acute respiratory syndrome coronavirus ORF3a protein activates the NLRP3 inflammasome by promoting TRAF3-dependent ubiquitination of ASC

Kam-Leung Siu,^{*} Kit-San Yuen,^{*} Carlos Castaño-Rodriguez,[†] Zi-Wei Ye,[‡] Man-Lung Yeung,[‡] Sin-Yee Fung,^{*} Shuofeng Yuan,[‡] Chi-Ping Chan,^{*} Kwok-Yung Yuen,[‡] Luis Enjuanes,^{†,1} and Dong-Yan Jin^{†,2}
^{*}School of Biomedical Sciences and [†]Department of Microbiology, The University of Hong Kong, Pokfulam, Hong Kong; and [‡]Department of Molecular and Cell Biology, Centro Nacional de Biotecnología-Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CNB-CSIC), Madrid, Spain

Shi et al. *Cell Death Discovery* (2019)5:101
<https://doi.org/10.1038/s41420-019-0181-7>

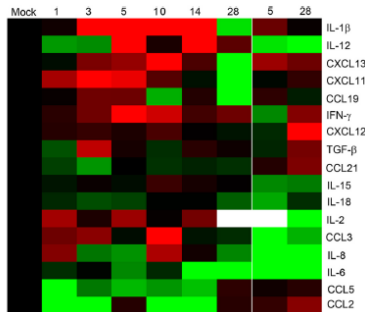
Cell Death Discovery

ARTICLE

Open Access

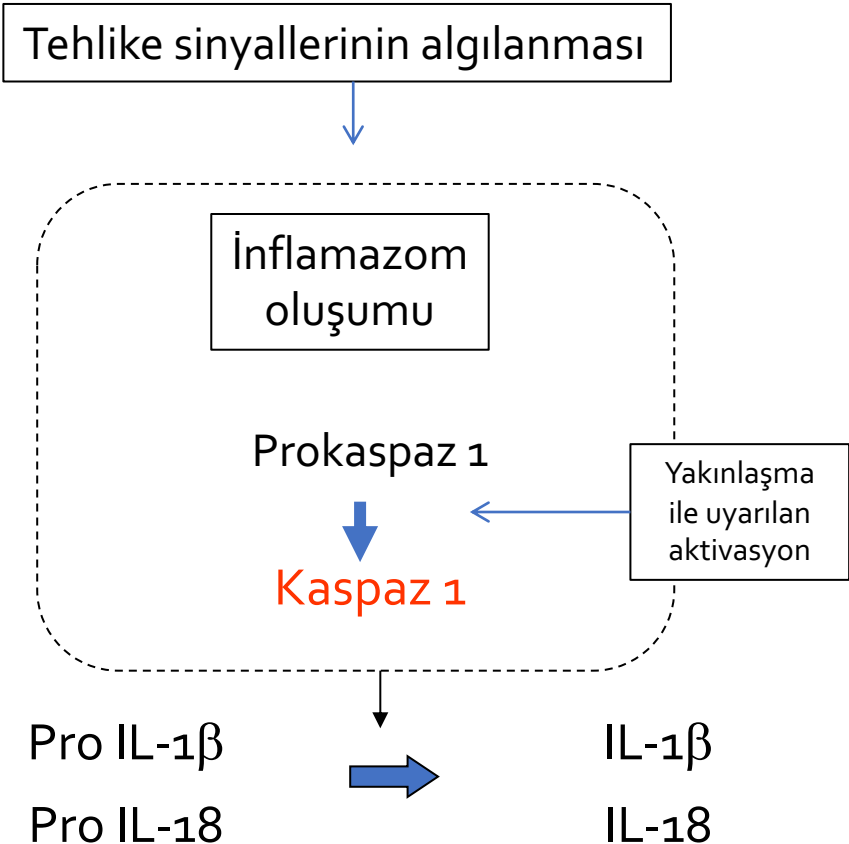
SARS-Coronavirus Open Reading Frame-8b triggers intracellular stress pathways and activates NLRP3 inflammasomes

Chong-Shan Shi,¹ Neel R. Nabar,² Ning-Na Huang¹ and John H. Kehrl¹



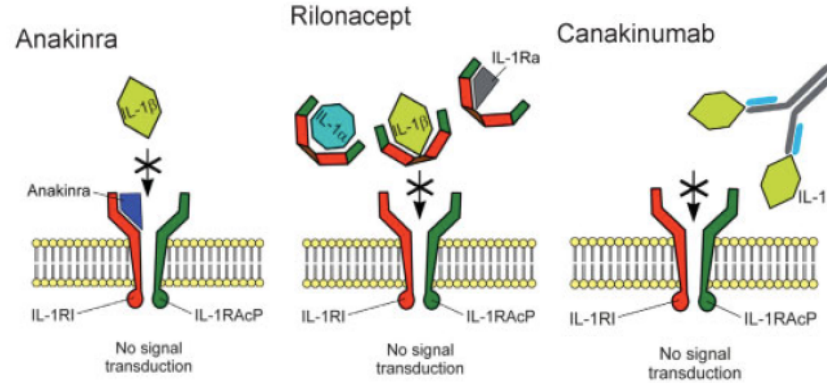
Clay C, et al. *J Virol* 2012;86:4234-44

INFLAM-IST





Anti-Sitokin Tedaviler



Lachmann HJ et al. Arthritis Rheum 2011; 63: 314-24

- IL-1 etkisini engelleyen ilaçlar
 - Anakinra doğal IL-1Ra'nin rekombinan olarak üretilen formu
 - Yarı ömrü kısa (4-6 saat), günde bir ya da bir kaç kez enjeksiyon gerekiyor
 - İhtiyaca göre doz ayarlaması (2-10 mg/kg) veya uygulama şeklinin değiştirilmesi (SC veya İV) mümkün
 - Güvenlilik profili daha iyi
- MAS hastalarında önceden bilinen olumlu etkileri var
- COVID-19 hastalarında da az sayıda da olsa olumlu gözlemler var



Anti-Sitokin Tedaviler

- COVID-19 döneminde yayınlanan makalelerin büyük çoğunluğu küçük serilerden oluşuyor ve akran değerlendirmesinden geçmemiş durumda
- Kontrollü çalışmaların yürütülmesine ve mevcut verilerin dikkatlice değerlendirilmesine ihtiyaç var
- Hastalık patogenezi iyi anlayarak erken ve geç dönem tedavilerin, hastalık seyir özelliklerine göre planlanması ve mevcut tedavi imkanlarının da doğru zamanda, uygun dozda ve akılcı kullanılması gerekli
 - Sitokin fırtınası ve sepsis bulguları yerleştikten sonra hastalık aktivitesini kontrol altına almak güç



Mükemmeliyet Merkezi Destek Programı (1004)
YÜKSEK TEKNOLOJİ PLATFORMLARI ÇAĞRISI

İnflamazom Aracılı Otoenflamatuvar Hastalıkların Takip ve Tedavisine Yönelik Biyogösterge ve İleri Teknoloji Ürünü İlaçların Geliştirilmesi

INFLAM-IST

PEGile edilerek yarı ömrü uzatılmış IL-1Ra → Rekombinan IL-1Ra Üretilmesi



Klinik Araştırmalar Mükemmeliyet
Uygulama ve Araştırma Merkezi
ve Aziz Sancar DETAE



KOÇ
ÜNİVERSİTESİ
Translasyonel Tıp
Araştırma Merkezi
KUTTAM



Yaşam Bilimleri ve
Biyoteknoloji Enstitüsü



Neslihan Abacı Sema Sırma Ekmekçi



Burak Erman



Seda Kızılel



Cem Albayrak



Batu Erman



Serdar Uysal



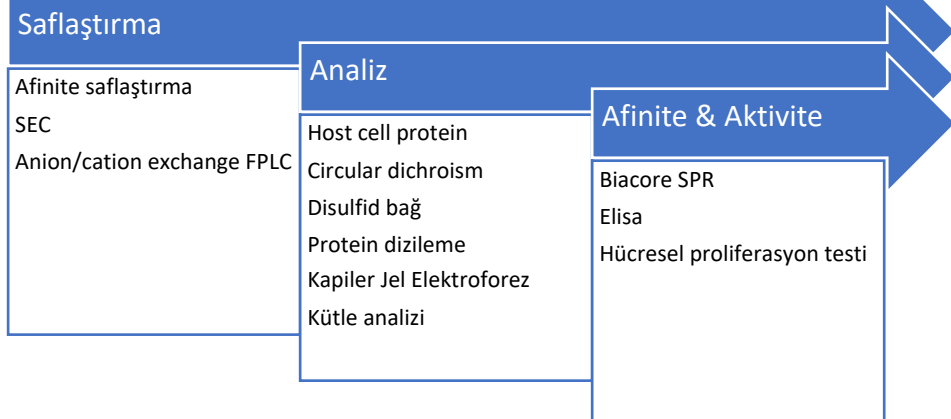
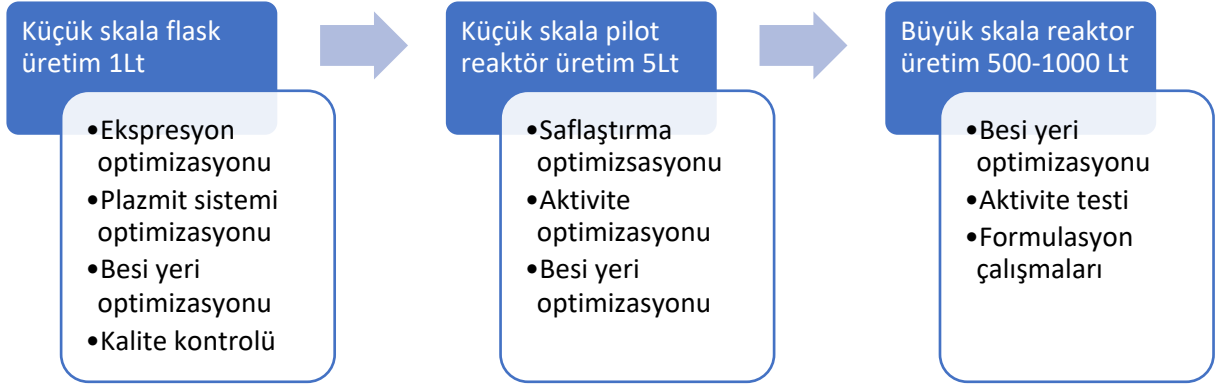
KOÇAK FARMA

Cem Koçak
Nazım Türkay



Anti-Sitokin Tedaviler

- Geliştirme süreci



IL-1R1 reseptörü (sarı renkli)
ve antagonisti (kurdela
gösterilimi ile mavi ve kırmızı)