

**DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Dr. Szabó Miklós**

**A COVID-19 tüdőgyulladás prognosztikai faktorai és  
a tocilizumab terápia helye a kezelésben**

**DEBRECENI EGYETEM**

**KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2024**

**DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**A COVID-19 tüdőgyulladás prognosztikai faktorai és  
a tocilizumab terápia helye a kezelésben**

**Dr. Szabó Miklós**

**Témavezető: Prof. Dr. Szekanecz Zoltán**



**DEBRECENI EGYETEM**

**KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2024**

# Tartalom

<b>Rövidítések jegyzéke</b> .....	6
<b>1. Bevezetés</b> .....	8
<b>2. Irodalmi áttekintés</b> .....	10
2.1. A SARS-CoV-2 okozta világjárvány .....	10
2.2. Magyarországi epidemiológiai adatok .....	10
2.3. A SARS-CoV-2 fertőzés kimutatása.....	11
2.4. A SARS-CoV-2 fertőzés patogenezise, tünetei, stádiumai .....	11
2.5. COVID-19 asszociált MIS/citokinvihar.....	13
2.6. A COVID-19 kezelése .....	15
2.7. Az interleukin 6 biológiai hatásai, terápiás lehetőségek .....	16
2.8. A tocilizumab szerepe a COVID-19-hez társuló MIS kezelésében .....	17
2.9. A COVID-19 asszociált tüdőgyulladás súlyosságát és prognózisát meghatározó tényezők .....	19
2.10. A komplex klinikai pontrendszerek szerepe a COVID-19 tüdőgyulladás súlyosságának és prognózisának meghatározásában.....	21
2.11. A Mellkas CT szerepe a COVID-19 tüdőgyulladás súlyosságának és prognózisának meghatározásában (radiológiai jelek és mintázatok, mellkas CT súlyossági pontrendszerek) ...	22
<b>3. Célkitűzések</b> .....	27
3.1. I. vizsgálat: A SARS-CoV-2 asszociált tüdőgyulladás súlyosságának és prognózisának meghatározása: a klinikai és laboratóriumi biomarkerek, valamint az A-DROP pontrendszer értéke.....	28
3.2. II. vizsgálat: A mellkas CT súlyossági pontrendszerek, valamint a mellkas CT jelek és mintázatok jelentősége a COVID-19-hez társult tüdőgyulladás kockázatbecslésében. ....	29
3.3. III. vizsgálat: A kortikoszteroid terápiához adott tocilizumab kezelés helye a COVID-19 pneumonia kezelésében.....	29
<b>4. Betegek és módszerek</b> .....	30
4.1. I. vizsgálat .....	30
4.1.1. Betegek.....	30
4.1.2. Adatgyűjtés és klinikai értékelés.....	31
4.2. II. vizsgálat.....	32
4.2.1. Betegek.....	32
4.2.2. Adatgyűjtés és klinikai értékelés.....	32
4.2.3. Mellkas CT vizsgálati protokoll.....	33

4.2.4. A mellkas CT képek elemzése a tüdőérintettség kvalitatív és kvantitatív meghatározása céljából .....	33
4.3 III. vizsgálat .....	34
4.3.1. Betegek.....	34
4.3.2. A tocilizumab adagolási sémája.....	35
4.3.3. Klinikai, laboratóriumi és képalkotó adatok gyűjtése, elemzése .....	36
4.3.4. A klinikai kimenetel értékelése .....	37
<b>5. Statisztikai elemzés.....</b>	<b>38</b>
<b>6. Eredmények.....</b>	<b>39</b>
6.1. I. vizsgálat .....	39
6.1.1. A COVID-19 pneumónia miatt hospitalizált betegek jellemzői .....	39
6.1.2. A kedvezőtlen klinikai kimenetelt (lélegeztetési igény, intenzív osztályos kezelés, halálozás) meghatározó tényezők.....	41
6.1.3. Az A-DROP pneumónia súlyossági pontrendszer megfelelő eszköz a COVID-19 pneumóniás betegek súlyosságának és rizikójának meghatározására .....	43
6.2. II. vizsgálat.....	46
6.2.1. A COVID-19 pneumónia miatt hospitalizált és felvételkor mellkas CT-n átesett betegek jellemzői .....	46
6.2.2. A Pan-féle mellkas CT súlyossági pontrendszer és a mellkas CT mintázatok szerepe a COVID-19 asszociált tüdőgyulladás súlyosságának és prognózisának meghatározásában ...	48
6.2.3. A mellkas CT súlyossági pontszám összefüggése a klinikai paraméterekkel .....	50
6.2.4. A mellkas CT súlyossági pontrendszerek prognosztikus értékének összehasonlítása	51
6.3. III. vizsgálat .....	55
6.3.1. A betegjellemzők .....	55
6.3.2. A tocilizumab hatása a klinikai kimenetelre és a MIS biomarkereire.....	57
6.3.3. A klinikai-, a labor- és a képalkotó paraméterek összefüggései a tocilizumab kezeléssel .....	61
<b>7. Megbeszélés.....</b>	<b>66</b>
7.1. I. vizsgálat .....	66
7.2. II. vizsgálat.....	68
7.3. III. vizsgálat .....	71
<b>8. Új megállapítások.....</b>	<b>74</b>
<b>9.1. Összefoglalás.....</b>	<b>75</b>
<b>9.2. Summary.....</b>	<b>76</b>
<b>10. Irodalomjegyzék.....</b>	<b>77</b>
10.1. Az értekezésben hivatkozott közlemények jegyzéke .....	77
10.2. A Kenézy Élettudományi Könyvtár által ellenőrzött saját közlemények jegyzéke .....	87

<b>11. Kulcsszavak - Keywords</b> .....	91
<b>12. Köszönetnyilvánítás</b> .....	92
<b>13. Függelék</b> .....	93

## Rövidítések jegyzéke

ACE2	angiotenzin I konvertáló enzim 2
A-DROP	<i>Age, Dehydration, Respiratory failure, Orientation disturbance, low blood Pressure</i> / Életkor, Dehidráltóság, Légzési elégtelenség, Zavartság, Alacsony vérnyomás
APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II</i> / Akut fiziológiai és krónikus egészségi állapot értékelése
AUC	<i>Area Under Curve</i> / görbe alatti terület
ARDS	akut légzési distressz szindróma
CAP	<i>community-acquired pneumonia</i> / közösségben szerzett tüdőgyulladás
CI	konfidencia intervallum
COVID-19	koronavírus megbetegedés 2019
COPD	krónikus obstruktív tüdőbetegség
CRP	C-reaktív protein
CRS	citokinfelszabadulási szindróma
CURB65	<i>Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, 65 years</i> / Zavartság, Urea, Légzésszám, Vérnyomás, 65 év
CT	komputertomográfia
cTn	kardiális troponin
CTSS	<i>chest CT Severity Score</i> / mellkas CT súlyossági pontszám
CTSS-Pan	a Pan és mtsai által alkotott CTSS
CTSS-Yang	a Yang és mtsai által alkotott CTSS
CTSS-Yuan	a Yuan és mtsai által alkotott CTSS
HRCT	magas felbontású komputertomográfia
G-CSF	granulocita kolóniasztimuláló faktor
GGO	<i>ground glass opacity</i> / tejüveghomály
HIV	humán immundeficiencia-vírus
IL	interleukin
IFN- $\gamma$	interferon $\gamma$
Ig	immunglobulin
ISZB	iszkémiás szívbetegség
JAK	Janus-kináz
l	liter
LDH	laktát dehidrogenáz
MIS	multiszisztémás gyulladásoos szindróma
mtsai	munkatársai
NF $\kappa$ B	nukleáris faktor kappa B
NIV	non-invazív lélegeztetés

NLRP3	<i>Nucleotide oligomerization domain-like receptor (NLR) 3 protein</i> / nukleotid oligomerizációs domén-szerű receptor 3 fehérje
p	szignifikancia érték
PaO <sub>2</sub>	artériás oxigén parciális nyomás
PCT	prokalcitonin
PSI	<i>Pneumonia Severity Index</i> / pneumónia súlyossági index
qSOFA	<i>quick Sequential Organ Failure Assessment</i> / gyors szekvenciális szervi elégtelenség értékelés
ROC	<i>Receiver Operating Characteristics</i> / vevő működési jellemző
RT-PCR	reverz transzkripció polimeráz láncreakció
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2</i> / súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2
SaO <sub>2</sub>	artériás oxigén szaturáció
SD	standard deviáció
SMART-COP	<i>Systolic blood pressure, Multilobar infiltrates, Albumin, Respiratory rate, Tachycardia, Confusion, Oxygen, and Ph</i> / szisztolés vérnyomás, többlebenyi érintettség, albumin, tachypnoe, tachycardia, zavart tudatállapot, oxigén, Ph
STAT	<i>signal transducers and activators of transcription</i> / jelátvitel és a transzkripció aktivátorai
TBC	tuberkulózis
TCZ	tocilizumab
TNF $\alpha$	tumor nekrosis faktor $\alpha$

## 1. Bevezetés

A súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2 (SARS-CoV-2) által kiváltott első megbetegedéseket 2019 végén jelentették a kínai Wuhan városából. A vírus magas fokú fertőzőképessége miatt néhány hónapon belül világjárványt okozott. A vírus által kiváltott sokszínű kórkép összefoglaló neve koronavírus megbetegedés 2019 (COVID-19) (1–4). Bár a betegek nagyobb részénél a fertőzés tünetmentesen vagy enyhe tünetekkel zajlott, a járvány első hullámaiban az átlagos halálozás 2-3% volt. A betegek 5-10%-ánál kórházi felvételt igénylő, súlyos lefolyású volt a kórkép. Ezen betegek túlnyomó többségénél a multiszisztémás gyulladással szindróma (MIS) részeként kialakuló tüdőgyulladás indokolta a hospitalizációt (5,6). Az új típusú koronavírus fertőzés által kiváltott tüdőgyulladás világszerte a kórházi felvételek jelentős és gyors emelkedéséhez vezetett, túlterhelve az egészségügyi ellátórendszereket és feszegetve az intenzív ellátóegységek kapacitásainak határait (7–9). Magyarországon is jelentős morbiditás és mortalitás jellemezte a második és harmadik hullámot (10–12).

Intézményünk a pandémia alatt COVID ellátó központként működött. Orvosaink számára komoly kihívást jelentett a hozzánk forduló magas számú COVID-19 pneumóniás betegek súlyosságának és prognózisának objektív meghatározása, mely kiemelkedően fontos mind a megbiztonság, mind az egészségügyi erőforrások optimális felhasználása szempontjából. A magas rizikójú betegek korai kiemelése megnöveli a terápiás időablakot, segíti a klinikust a betegutak tervezésében és az optimális terápia meghatározásában, javítva a betegek gyógyulási esélyeit.

Már a járvány kitörését követő hónapokban azonosításra került több rizikófaktor, melyek fennállása mellett gyakrabban figyelték meg a betegség súlyosabb lefolyását (9,13–15). A klinikai döntések meghozatalában nagy segítséget jelentenek a rizikófaktorok ismerete alapján kialakított komplex prognosztikus pontrendszerek, melyek célja, hogy betegre szabottan adjanak információt a betegség súlyosságáról és prognózisáról, optimális esetben már a betegség korai fázisában is. A közösségben szerzett tüdőgyulladás (CAP) vagy egyéb kritikus állapotok súlyosságának és prognózisának megítélésére használt pontrendszerek közül többnek az alkalmazása felmerült COVID-19-ben (16,17). A

pontrendszerek egy része meglehetősen bonyolult, számítása időigényes. Ezenkívül az összesített kockázatot etnikai, kulturális és szociális tényezők is módosíthatják, jelentős eltérést okozva az egyes országok és régiók között (9). A rendelkezésre álló prognosztikus klinikai pontrendszerek COVID-19 pneumóniás magyar betegpopuláción való alkalmazhatóságáról nem találtunk közleményt.

A SARS-CoV-2 fertőzés szövődményeként kialakuló tüdőgyulladás diagnosztikájában kiemelkedő szerepe van a mellkas képalkotó vizsgálatainak. A mellkas CT vizsgálat alkalmas a tüdőérintettség mértékének objektív felmérésére, ezáltal a tüdőgyulladás súlyosságának és prognózisának meghatározására (18–20). A pathológiai folyamatokra visszavezethető radiológiai mintázatoknak és jelenségeknek ugyancsak prognosztikus jelentősége van. A tüdőérintettséget leíró CT pontrendszerek a klinikai pontrendszerek mellett segíthetnek a súlyos, rossz prognózisú betegek korai azonosításában. Kevés összehasonlító vizsgálat történt COVID-19 pneumóniás betegeknél az optimális szemikvantitatív mellkas CT súlyossági pontrendszer azonosítására.

A COVID-19 előrehaladott fázisában a klinikumot egyre inkább a szervezet túlzott gyulladáshoz vezető válasza uralja, melynek kezelésére immunszuppresszív terápiákat javasolnak (6,21,22). Az interleukin 6 (IL-6) a COVID-asszociált MIS patogenezisében központi szerepet játszik, így a súlyos állapotú COVID-19 betegeknél az IL-6 receptor gátló tocilizumab (TCZ) alkalmazásának lehetőségét már a járvány korai szakában felvetették (6,23,24). A sikeres vizsgálatok (24–26) mellett néhány tanulmány nem támasztotta alá a TCZ hatásosságát (27–29), mely felhívta a figyelmet a súlyosságon és biomarkereken alapuló betegselekciónak a kiemelt fontosságára. Ismereteink alapján, Magyarországon több centrumban is sikeresen alkalmazták a TCZ kezelést súlyos COVID-19 betegeknél (30,31), de kontroll csoporttal történő összehasonlító vizsgálatot még nem publikáltak.

## **2. Irodalmi áttekintés**

### **2.1. A SARS-CoV-2 okozta világjárvány**

A SARS-CoV-2 egy a Coronaviridae családba tartozó RNS-vírus. A betegség első eseteit a kínai Wuhan városában regisztrálták 2019 decemberében (1). A Betacoronavírus nemzetségbe tartozó vírus elsősorban cseppfertőzés útján, emberről-emberre terjed. Magas reprodukciós rátája miatt hónapokon belül világjárványt okozott, mely az egészségügyi ellátórendszer számára a XXI. század eddigi legnagyobb megpróbáltatását jelentette (2–4).

Az Egészségügyi Világszervezet adatai alapján, 2023 decemberéig az igazolt és bejelentett fertőzések összesített száma a járvány kitörésétől számítva megközelítette a 800 milliót, míg a COVID-19-ben (koronavírus megbetegedés 2019) elhunytak összesített száma a 7 milliót (32). Bár a betegek nagyobb részénél a fertőzés tünetmentesen vagy enyhe tünetekkel zajlott, a járvány első hullámaiban az átlagos halálozás 2-3% volt (5).

### **2.2. Magyarországi epidemiológiai adatok**

Magyarországon az első koronavírus hullám a szigorú járványügyi intézkedések hatására viszonylag alacsony esetszámmal zajlott. A SARS-CoV-2 fertőzöttek száma, a morbiditás és mortalitás a következő két hullámban azonban Magyarországon is jelentősen megemelkedett. A COVID-19 második hulláma 2020. június 22-től 2021. január 24-ig, míg a harmadik hullám 2021. január 25-től 2021. július 4-ig tartott. A második hullám megbetegedései túlnyomó többségében a SARS-CoV-2 páneurópai B.1.160 variánsának számlájára voltak írhatók, míg a harmadik hullámot a SARS-CoV-2 B.1.1.7 (Alfa) variánsa uralta. Magyarországon a második hullám nyers fatalitási rátája 3.6%, a harmadik hullámé pedig 3.5% volt (10–12).

A COVID-19 halálozás későbbi csökkenésében nagy szerepe volt a SARS-CoV-2 elleni védőoltások alkalmazásának. Az mRNS-alapú vakcinák kifejlesztésében vitathatatlan érdemei voltak honfitársunknak, Karikó Katalinnak, aki munkásságáért az

amerikai Drew Weissmannal megosztva, fiziológiai és orvostudományi Nobel-díjban részesült (33). Magyarországon a védőoltások első dózisa 2020 decemberében kerültek beadásra. Az oltás dinamikája 2021 tavaszától gyorsult fel jelentősen. A harmadik hullám csúcán (2021. 12. hét) az első dózis SARS-CoV-2 elleni vakcinát a felnőttek 15,0%-a kapta meg, míg a teljes alapimmunizálásban ekkor még csak 7,2%-uk részesült (12).

### **2.3. A SARS-CoV-2 fertőzés kimutatása**

A SARS-CoV-2 fertőzés igazolásának arany standardja a vírus örökítőanyagának detektálása nukleinsav amplifikációs tesztekkel, melyek közül a legelterjedtebb a valós idejű reverz transzkripció polimeráz lánreakció (RT-PCR) módszere. A mintavétel optimális eszköze a bolyhosított felszínű nasopharyngeális tampon, mellyel a felső légutak nyálkahártyájáról végzünk törlést (34). A vírus kimutathatósága a felső légutakból a tünetek jelentkezését követően átlagosan 6-31 napig lehetséges. Az álnegatív ráta a tünetek jelentkezését követő 2-3. napon a legalacsonyabb (35). A SARS-CoV-2 jelenlétét fehérjéinek kimutatásával is igazolhatjuk felsőlégúti mintából a fertőzés akut szakaszában antigén tesztekkel. Ezen tesztek bár kevésbé szenzitívek, mint az RT-PCR, a tünetek jelentkezésének első napjaiban (0-7 nap) kellően megbízhatóak (34).

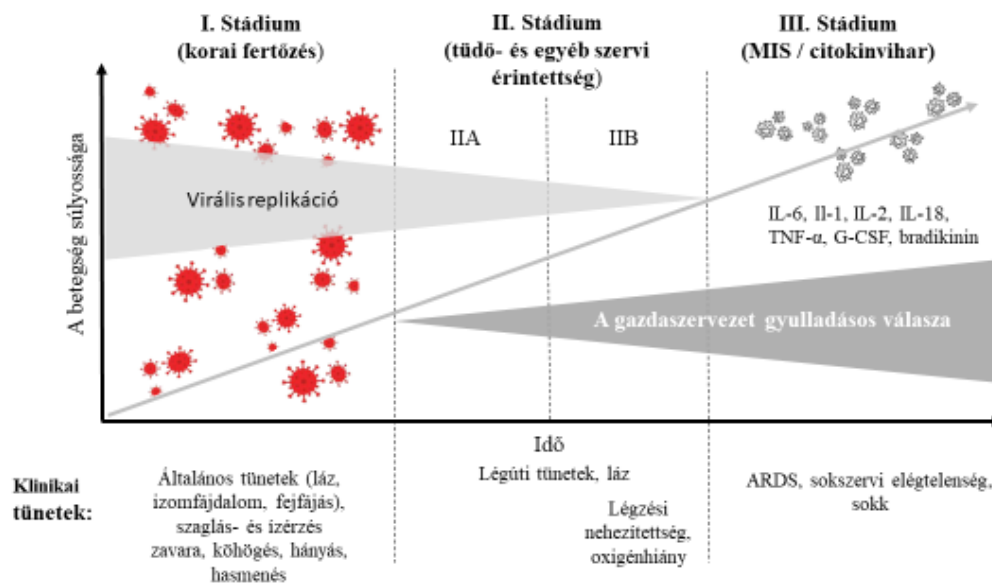
### **2.4. A SARS-CoV-2 fertőzés patogenezise, tünetei, stádiumai**

A vírus a humán sejtekbe az angiotenzin I konvertáló enzim 2 (ACE2) receptorához kötődve jut be. A humán szervezetben az ACE2 receptora nagy mennyiségben expresszálódik a tüdő alveoláris pneumocytáin, így a tüdő kiemelt célszerve a vírushatásnak. A tüdőn kívül azonban még számos szervben fejeződik ki az ACE2 receptor (szív, vese, erek, bél), mely magyarázattal bír a COVID-19 potenciálisan széleskörű szervkárosodását illetően (36). A vírus képes az immunsejtek fertőzésére is, melynek következménye a súlyos fertőzések során észlelt alacsony fehérvérsejt- és limfocitaszám (37). A fertőzött sejtekből származó víruspartikulumokat az antigénprezentáló sejtek felveszik, feldolgozzák, majd a T-limfociták számára bemutatják. A T- és B-limfociták aktivációja citokinek felszabadulásához és ellenanyagok képződéséhez vezet. Fiziológiai körülmények között az egyre növekvő immunglobulin (IgM, majd IgG) koncentráció és az aktiválódó celluláris immunválasz hatására a virális terheltség egyre

csökken. Ezzel párhuzamosan gátlódnak az inflammációs folyamatok, ami a gyulladás csökkenését elindítva lehetővé teszi a gyógyulást. Az esetek egy részében azonban a gyulladással immunválasz túlzottan erős, illetve nem következik be regulációja, ami jelentős szöveti károsodáshoz, ezáltal a betegek állapotromlásához, akár halálhoz vezethet (22,23,38–40).

A tünetes betegeknél az inkubációs idő általában 4-5 nap. A betegek többnyire a szaglászavar, valamint az ízérvész zavaraira, orrfolyásra, torokfájdalomra, majd lázra vagy hőemelkedésre, gyengeségre, izomfájdalomra, fejfájásra, köhögésre és gyomor-bélrendszeri (hányás, hasmenés, hasi fájdalom) tünetekre panaszkodtak (9). A nehézlégzés, a kórházban ápolat betegek adatai alapján, a tünetek jelentkezését követő 5-8. napon manifesztálódik és a betegség súlyosbodására utal (9).

A COVID-19-et a patogenezis alapján különböző stádiumokra oszthatjuk (6,9,21), mely meghatározza a diagnosztikus teendőket és a terápiai lehetőségeket is. Az I. stádiumot a virális fertőzés jellemzi általános tünetekkel (láz, izomfájdalom, fejfájás), a szaglász- és ízérvész zavarával, köhögéssel, hányással és hasmenéssel. A II. stádiumra jellemző a tüdő és egyéb szervek károsodása, melyben egyidejűleg van jelen a viraemia és a növekvő gyulladással immunválasz. A tüdőérintettség súlyossága alapján a II. stádiumot IIA és IIB szakaszra különítjük el. A IIA. stádiummal ellentétben a IIB. stádiumban már jelen van a légzési nehezítettség és az oxigénhiány. A III. stádium már maga a MIS, melyhez az esetek egy részében (10-12%) kifejezett citokinvihar is társulhat. A kontrollálatlan gyulladás, az erek endotheljének károsodása és a véralvadással zavar akut légzési distressz szindrómához (ARDS) és a sokszervi károsodáshoz, végül sokkhoz és halálhoz vezethet (1. ábra). Bár a betegek nagyobb részénél a fertőzés tünetmentesen vagy enyhe tünetekkel zajlott, a járvány első hullámaiban a betegek 5-10%-ánál volt tapasztalható súlyos lefolyás, mely kórházi felvételt tett indokolttá. Az átlagos halálozás 2-3% volt. Ezen betegek jelentős részénél a MIS részeként kialakuló tüdőgyulladás indokolta a kórházi felvételt (6,9,21).



1. ábra. A COVID-19 lefolyása, jellemző tünetei (6,9,21).

IL-6: interleukin 6, IL-1: interleukin 1, IL-2: interleukin 2, IL-18: interleukin 18, TNF $\alpha$ : tumor nekrozis faktor  $\alpha$ , G-CSF: granulocita kolóniasztimuláló faktor.

## 2.5. COVID-19 asszociált MIS/citokinvihar

A COVID-19-hez társuló MIS/citokinvihar az immunrendszer túlzott, kóros aktivációjának klinikai manifesztációja. A jelenség számos vonatkozásban hasonlóságot mutat más hiperinflammációs kórképekkel, mint a makrofág aktivációs szindróma, a haemophagocitás lymphohistiocytosis, a cytokine release syndrome (CRS) és a szepszishez társuló makrofág aktiváció-szerű szindróma. A kórképekben közös a makrofág aktivációs útvonal és a citokin termelés önfenntartó, önerősítő jellege (41,42). A COVID-19 betegek közel 2%-ában, míg a súlyos betegek tizedében manifesztálódik kifejezett citokinvihar, magas halálozással (43,44). A MIS/citokinvihar a szervek széles körének károsodásához, ennek részeként ARDS-hez és halálhoz vezethet (9,23,45).

A hámsejteknek és maguknak az immunsejteknek a fertőzése az adaptív immunitás, többek között a nukleáris faktor kappá B (NF $\kappa$ B jelátvitel) és az autoinflammáció, például a nukleotid oligomerizációs domén-szerű receptor 3 fehérje (NLRP3) aktiválását eredményezik. Ennek során fokozott mértékben termelődik számos proinflammatorikus citokin és komplementaktiváció jön létre, melyek hatására megnő a vaszkuláris permeabilitás, endothelitis alakul ki és angiogenesis indukálódik. A fehérvérsejtek

aktiválása és bevándorlása további gyulladáshoz, szöveti kollagén depozícióhoz, később fibrózishoz, míg a véralvadási útvonalak aktivációja útján mikrotrombusok képződéséhez vezet (38,46). Az adaptív immunitás aktivációja során az immunsejtek (makrofágok, neutrofil granulociták és T-limfociták) nagy mennyiségű IL-6-ot, továbbá IL-2, IL-4, IL-10, IL-18 citokineket, interferon  $\gamma$ -t (IFN- $\gamma$ ), tumor nekrozis faktor  $\alpha$ -t (TNF $\alpha$ ), bradikinint, granulocita kolóniastimuláló faktort (G-CSF) és kemokineket termelnek. Míg az adaptív útvonalon az IL-6 bír központi jelentőséggel, addig az autoinflammációs útvonalon az IL-1 szerepe emelendő ki (22,23,38–40). A túlzott gyulladással immunválasz kialakulásának hátterében egyes citokinek arányának eltolódását is feltételezik. Az idősebb betegeknél észlelt súlyosabb betegségfolyást és magasabb mortalitást a fiatalokhoz viszonyított alacsonyabb IFN- $\gamma$  és IL-17 termeléssel, valamint az erőteljesebb és elnyújtott IL-6 felszabadulással hozzák összefüggésbe (47). A megfelelő IFN- $\gamma$ -válasz segíti a gyors víruseliminációt és rövidebb, csökkent mértékű szisztémás gyulladást eredményez, ami mérsékli a szervkárosodások súlyosságát (40).

A COVID-19-hez társuló MIS/citokinvihar számos szerv (légzőrendszer, gasztrointesztinális rendszer, szív, központi idegrendszer, máj, vese) károsodásához vezet. A magas és tartós láz mellett száraz, majd produktív köhögés, akár vércöpés, fulladás jelentkezhet. A gasztrointesztinális rendszert érintettség hányással, hasmenéssel, míg a központi idegrendszer károsodása fejfájással, zavartsággal, tudatvesztéssel, stroke-kal és meningoencephalitisszel járhat. A vesekárosodás részeként proteinuria, haematuria és oliguria léphet fel. Kardiális részről a szívműködés és a szívburkok gyulladása, szívritmuszavar és akut koronária szindróma emelhető ki (23,40).

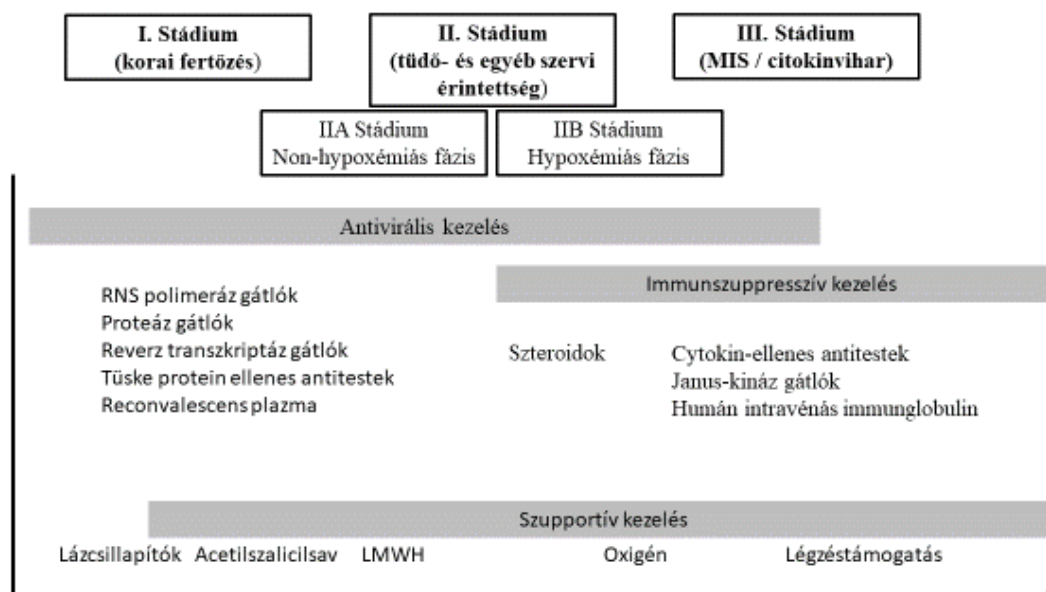
A MIS-re jellemző masszív tüdőérintettség radiológiai képalkotó eljárásokkal (mellkas röntgen, mellkas CT) igazolható és követhető (48). Az immunszuppresszív terápiát igénylő és arra alkalmas betegek kiválasztása szempontjából kiemelkedő fontosságú a MIS igazolása. A MIS fennállását a klinikai kép és a képalkotó vizsgálatok mellett számos laborparaméter jelezheti. A gyakorlatban leginkább az emelkedett C-reaktív protein (CRP), IL-6, ferritin, laktát dehidrogenáz (LDH) és D-dimer érték, a leukocitózis, a limfopénia, a neutrofil-limfocita arány és a vérlemezkeszám csökkenés szolgál az állapot kórismézésére (21,44,49,50).

## 2.6. A COVID-19 kezelése

A SARS-CoV-2 elleni vakcináció a súlyos COVID-19 kialakulásának kockázatát jelentősen csökkenti (51). Az oltás azonban nem biztosít 100%-os védelmet az infekció kialakulásával szemben, illetve az oltottak között továbbra is előfordulhat súlyos megbetegedés és halálozás (12).

A kialakult tünetes fertőzés esetén a terápiát a klinikai stádiumhoz szükséges igazítani (2. ábra). A szupportív kezelések természetesen minden stádiumban, igényhez mérten alkalmazhatóak. A fertőzés korai szakában (I-IIA. stádium) az antivirális készítmények segíthetnek csökkenteni a szervezet virális terhelését (2. ábra). A szintetikus RNS polimeráz-, proteáz-, reverz transzkriptáz gátlók mellett a virális epitópok elleni antitestek és a hasonló elven működő rekonvalescens plazma bizonyultak hatékonynak megfelelő indikációkban (52). Ebben a fázisban még nem javasolt a kortikoszteroidok alkalmazása, sőt autoimmun betegeken végzett retrospektív tanulmányok eredményei alapján az esetlegesen alkalmazott immunszuppresszív kezelés csökkentése vagy elhagyása is indokolt (6,22), mivel növelheti a COVID-19 betegség kialakulásának és súlyosabb lefolyásának valószínűségét (53). Ezt támasztotta alá a RECOVERY-vizsgálat alcsoport analízise is, melyben azt találták, hogy még rontotta is a túlélést az oxigén szupportációt nem igénylő betegeknél alkalmazott dexametazon kezelés (26).

A IIB-III. stádiumban azonban a szervezet túlzott gyulladási válasza (MIS/citokinvihar) kerül egyre inkább előtérbe, melynek kezelésére immunszuppresszív terápiákat javasolnak (2. ábra). Első lépcsőben kortikoszteroidok, illetve azok hatástalansága esetén a szteroid mellett kombinációban adott citokin ellenes antitest terápiák vagy Janus-kináz (JAK) gátlók alkalmazhatóak (6,21,22). Kiemelten fontos, hogy a MIS/citokinvihar kezelése megfelelő indikációban és időzítéssel történjen. A célzott terápiák alkalmazását általánosságban nem javasolják az első tünetek jelentkezésétől 7 napnál korábban és ideálisnak tartják, ha a tünetek súlyosbodásától kevesebb, mint 14 nap telik el (9,40). A sikeres kezelés indikálásához a klinikailag észlelhető láz mellett szükséges a MIS biomarkereinek (CRP, ferritin, IL-6, LDH, D-dimer) emelkedett szintje (40,44,49).



2. ábra. A COVID-19 kezelésének alapelvei (9,21,52)

## 2.7. Az interleukin 6 biológiai hatásai, terápiás lehetőségek

Az interleukin 6 (IL-6) a szervezet gyulladásos folyamatainak egyik központi molekulája, mely már az inflamáció kezdetén nagy mennyiségben termelődik. Az IL-6-ot monocyták, makrofágok, T- és B-limfociták, keratinocyták, fibroblasztok és endothelsejtek termelik. Az IL-6 két különböző jelátviteli úton hat. A membránhoz kötött IL-6 receptoron keresztül és transz-szignalizáció által, amikor az IL-6 szolubilis receptorához kötődik. A sejten belüli jelátvitelhez szükséges még, hogy a receptorához kötődött IL-6 és a gp130 nevű sejt felszíni glikoprotein dimer egy hexamer komplexet képezzenek. Ennek létrejöttét követően a JAK/STAT jelátviteli útvonalon át halad az aktivációs szignál a sejtmag felé. Membránhoz kötött IL-6 receptorral csak néhány sejtünk (hepatocyták, monocyták, makrofágok, neutrofilek és T-sejtek) rendelkezik, míg a transz-szignalizáció által az IL-6 számos sejtben kifejteti hatását (54).

Az IL-6 a neutrophilekre és makrofágokra hatva fokozza a szöveti destrukciót, a fibroblasztokon keresztül a fibrosist. Gátolja a Treg sejteket, miközben a B-sejtek és a Th17 sejtek differenciálódását serkenti. Fokozza az angiogenezist, növeli az érfalak permeabilitását, a májban az akut fázis fehérjék termelődését. Endogén pyrogénként vezető szerepe van a láz kiváltásában. Megnövekedett szintje gyulladásos anaemiához és

fáradtság kialakulásához vezet (55). A fertőzések és szöveti sérülések által kiváltott gyors IL-6 szint emelkedés fiziológias szerepe a szervezet védekezési mechanizmusainak beindítása.

Az IL-6 túlzott termelődése vagy jelátviteli útvonalainak diszregulációja azonban számos inflammatorikus betegségben tetten érhető (56). A gyulladásban betöltött kiemelkedő szerepe hamar terápiás célponttá tette. Rendkívül gyorsan változó szintje miatt az antitest terápiák elsődlegesen az IL-6 receptor gátlására irányulnak. Ilyen gyógyszerkészítmények a tocilizumab (TCZ), a sarilumab és a satralizumab (57). Az IL-6 receptor gátlókat olyan autoimmun gyulladással járó kórképekben alkalmazzák sikeresen, mint a reumatoid arthritisz, a szisztémás juvenilis idiopátiás arthritisz, a juvenilis idiopátiás poliarthritisz, az óriássejtes arteritisz és az életet veszélyeztető citokinfelszabadulási szindróma (56). Az egyik legszélesebb körben alkalmazott IL-6 receptor gátló biológikum a TCZ, mely egy humanizált IgG1 monoklonális antitest. A TCZ magas affinitással kötődik az IL-6 receptor sejtmembránhoz kötött és szolubilis formájához egyaránt, meggátolva ezáltal az IL-6 molekula kötődését és az aktivációs szignál létrejöttét (58).

## **2.8. A tocilizumab szerepe a COVID-19-hez társuló MIS kezelésében**

A COVID-19-hez társuló MIS számos vonatkozásban hasonlít több szisztémás autoimmun reumatológiai megbetegedésre. Ennek következtében több reumatológiai kórképben alkalmazott gyógyszert javasoltak a COVID-19 asszociált MIS kezelésére (59,60). Az IL-6 a COVID-19-hez társuló MIS patomechanizmusában is központi szerepet játszik, mely miatt az IL-6 receptor gátló TCZ kísérleti alkalmazásának lehetősége már a járvány kitörését követő néhány hónapon belül felvetődött (38,39).

Az első pozitív tapasztalatokról egy kínai vizsgálat kapcsán számoltak be. A 21 betegen végzett vizsgálatban a kezelést követően csökkent a láz, javult a betegek oxigenizációja, csökkent a CRP, normalizálódott a limfocytaszám és radiológiai regresszió következett be (24). Magyarországon a TCZ sikeres alkalmazásáról elsőként Lakatos és mtsai közöltek esetet (30). Ezt követően több klinikai vizsgálatban leírták hatásosságát IIB-III. stádiumú COVID-19 betegekben (25,26,61). Ezekben a vizsgálatokban a TCZ javította a túlélést és növelte a kórházi elbocsátás esélyét súlyos, lélegeztetést vagy intenzív ellátást igénylő betegekben. A REMAP-CAP vizsgálatban az intenzív osztályra utalást

követő két napon belül alkalmazott TCZ annyira hatásos volt, hogy a vizsgálatot idő előtt leállították (25). Az CHIC vizsgálatban a kortikoszteroid mellé adott TCZ javította a klinikai állapotot és növelte a túlélést a kezdetben csak kortikoszteroiddal kezelt, de arra nem megfelelő választ mutató betegcsoportban (62). A magas betegszámmal (4116 beteg) alátámasztott RECOVERY vizsgálatba invazív lélegeztetésre, non-invazív légzéstartámogatásra (NIV) vagy önmagában alkalmazott oxigén szupportációra szoruló betegeket vontak be. Kiinduláskor a betegek 82%-a részesült kortikoszteroid kezelésben. A vizsgálat fontos megállapítása volt, hogy a kortikoszteroid kezelés a betegségnek ebben a stádiumában (IIB-III.) csökkenti a halálozást. További túlélési előnyt jelentett a standard ellátáshoz képest a TCZ alkalmazása, mely a nem lélegeztetett betegeknél csökkentette a későbbi invazív gépi lélegeztetés szükségességét is (26). Még több beteg (10930 beteg) adatait elemezte a WHO REACT konzorcium metaanalízisében, melyben az IL-6 receptor blokkolókkal (TCZ és sarilumab) végzett vizsgálatokat dolgozták fel. Eredményeik alapján a kórházi felvételt igénylő COVID-19 betegeknél az IL-6 receptor antagonisták alkalmazása, a standard terápiához vagy a placebohoz viszonyítva alacsonyabb, 28 napos teljes mortalitással járt (63). A legtöbb sikeresen zárult vizsgálatban a TCZ-t kortikoszteroid kezeléssel kombinálták. Mind túlélés, mind a későbbi lélegeztetési szükséglet tekintetében hatékonyabbnak bizonyult a kortikoszteroidokkal kombinált TCZ, mint a TCZ monoterápia (62–64).

A súlyos COVID-19 betegekkal ellentétben nem nyújtott túlélési előnyt a TCZ az enyhe (I. stádiumú) és a közepesen súlyos (IIA. stádiumú) betegcsoportban (27,28,61,65). Ez volt megállapítható a szponzor által végzett első nagy, 3. fázisú COVACTA vizsgálat utólagos értékelése alapján is. A vizsgálatba való bevonás csupán a COVID-19 diagnózisa és az oxigén igény alapján történt. A másik fontos megállapítás, hogy nem törekedtek a MIS megfelelő biomarkerekkel történő megerősítésére sem. A nem kellően szelektált beteganyagron végzett vizsgálatnak sem az elsődleges (klinikai javulás), sem a másodlagos végpontja (halálozás csökkenése) nem teljesült. Csak a kórházi elbocsátás vonatkozásában mutattak ki mérsékelt előnyt (29,66).

A TCZ terápia várható hatásosságának megítélésére a klinikai kép mellett a MIS fennállását igazoló biomarkerek vannak segítségünkre. A CRP a szisztémás gyulladás kimutatásának alkalmas paramétere. A CRP küszöbértékét TCZ hatékonysága szempontjából egy vizsgálatban 35 mg/l koncentrációban határozták meg. Amennyiben a CRP érték ennél magasabb volt, úgy a TCZ kezelés 35%-kal csökkentette a halálozást, míg

35 mg/l koncentráció alatt a kezelés nem volt hatásos (67). Ugyancsak hasznos marker a kezelés megkezdése előtt maga az IL-6 szérumszintje is, melynek értéke a TCZ hatásmechanizmusából eredően a kezelés után átmenetileg emelkedik, így a terápia hatásosságának követésére már nem alkalmas (68). A TCZ terápiás hatásának felmérésére a beteg klinikai állapota és a radiológiai kép mellett az olyan laborparaméterek alkalmasak, mint a CRP, a ferritin, az LDH, a D-dimer és a kardiális troponin (cTn) (5). Összegezve a fentiekben leírtakat, a TCZ adása nem javasolt a COVID-19 korai (I-IIA.) fázisában és alacsony gyulladásos aktivitás mellett (28,65). Azonban a kortikoszteroid kezelésre nem reagáló MIS eseteiben javasolják a terápiát TCZ-al kiegészíteni (25,26,62).

A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján Magyarországon az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) 2020. október 8-án tette közzé, hogy a COVID-19-hez társuló citokinvihar kezelésére többek között a TCZ is engedélyezett indikáción túli gyógyszeralkalmazás keretén belül (69). Az engedélyezés idején érvényben lévő alkalmazási előirat alapján a TCZ alkalmazása nem javasolt azoknál a COVID-19 betegeknél, akiknek kórelőzményében diverticulitis vagy vékonybél perforáció szerepelt, aktív tuberkulózis vagy a SARS-CoV-2-n kívül egyéb aktív vírusfertőzés vagy bakteriális infekció áll fenn (magas procalcitonin [PCT] érték). A fertőzések kizárására a COVID-19-hez társuló citokinviharhoz hasonló akut indikációkban a TCZ kezelés megkezdésével párhuzamosan szűrővizsgálatok (hepatitis, HIV, TBC) indítása szükséges. Kizáró a gyógyszer hatóanyaga vagy a segédanyagok iránti ismert allergia. Ugyancsak kontraindikációt képez, ha a transzaminázok értéke meghaladja a normálérték felső határának ötszörösét, az abszolút neutrofilszám nem éri el a 0,5 G/l-t vagy a vérlemezke szám alacsonyabb, mint 50 G/l (49,70). A TCZ alkalmazása a magyar centrumokban 2020. október 8-tól az ismertetett elvek betartása mellett történhetett. Később a határértékek a transzaminázok tekintetében a felső határérték tízszeresére, a neutrofilszám vonatkozásában 1 G/l-re módosultak (37).

## **2.9. A COVID-19 asszociált tüdőgyulladás súlyosságát és prognózisát meghatározó tényezők**

A közösségben szerzett tüdőgyulladás (CAP) diagnózisának kimondásával egyidejűleg fontos a súlyosság és a beteg rizikójának, illetve prognózisának meghatározása, melyek elengedhetetlenek a beteg kezelési tervének felállításához (71). A

páciens rizikójának kvantitatív meghatározása és a döntési határértékeken alapuló betegmenedzsment növeli a megbízhatóságot és elősegíti az egészségügyi erőforrások optimális felhasználását (72).

A fenti elvek természetesen érvényesek a virális tüdőgyulladások, így a COVID-19 asszociált tüdőgyulladás esetében is. Ráadásul a SARS-CoV-2 okozta pandémia során extrém magas számot ért el a COVID-19 tüdőgyulladással diagnosztizált betegek száma, miközben nyilvánvalóvá vált az egészségügyi erőforrások végeessége. A betegségnek sok esetben kiszámíthatatlan a klinikai lefolyása. A magas kockázatú betegek azonosítása kiemelten fontos a kórházi és azon belül is az intenzív ellátási kapacitás optimális kihasználása, valamint a betegutak és a terápiás beavatkozások tervezése szempontjából. Már a járvány kezdetétől fogva történtek erőfeszítések olyan prognosztikai tényezők azonosítására, amelyek előre jelezhetik a korai SARS-CoV-2 fertőzés és a COVID-19-hez társuló tüdőgyulladás kimenetelét (9,13,14).

Hasznos prognosztikai faktorként szolgálhatnak demográfiai- és kórelőzményi adatok, tünetek, fizikális vizsgálati leletek, továbbá labor- és képalkotó paraméterek egyaránt. A COVID-19 súlyosabb lefolyásának és a halálozásnak a magasabb kockázatával hozták összefüggésbe a magasabb életkort, a férfi nemet, a szociális deprivációt és számos társbetegséget (magasvérnyomás betegség, pangásos szívelégtelenség, iszkémiás szívbetegség, diabetes mellitus, hiperlipidémia, agyi érbetegség, demencia, krónikus tüdőbetegség, rosszindulatú daganatok, szervátültetés, sarlósejtes vérszegénység, krónikus vesebetegség, májbetegség és egyéb immunkompromittáló állapotok) (11,15,73–75). Az olyan tüneteket, mint a láz, fáradtság, nehézlégzés, köhögés, vérköpés, köpetürítés, étvágytalanság, hasmenés, hasi fájdalom, izom- és ízületi fájdalom, gyakrabban jegyezték fel súlyos, mint enyhe COVID-19 betegeknél (76–78).

Már a fizikális vizsgálat is számos értékes információt szolgáltat a beteg állapotának súlyosságáról és a szövődményekről, melyek befolyásolják a klinikus döntéseit. Rossz prognosztikai jelként értelmezhető a COVID-19 betegeknél a zavart tudatállapot, a hipotenzió, a tachycardia, a tachypnoe és a hipoxémia (79,80). A kórházi betegfelvételi ambulanciákon a komolyabb tünetekkel jelentkező COVID-19 betegek túlnyomó többségénél történik laborvizsgálat. Ennek eredményei gyakran elengedhetetlenek a kórházi kezelés szükségességének elbírálásához és a terápia

meghatározásához. A laborvizsgálatok információt adhatnak a gyulladással és immunológiai státusról, a hematológiai állapotról vagy a biokémiai és véralvadási folyamatokról. Sok laborparaméter hasznosnak bizonyult a COVID-19 betegség prognosztikai faktoraként és a terápiás döntések meghozatalában (81–83).

Az enyhe esetekhez viszonyítva a halállal végződő vagy súlyos esetekben általában alacsonyabb a limfocita és a vérlemezkeszám, magasabb a fehérvérsejtszám és a neutrofil sejtszám, továbbá emelkedettebb a neutrofil-limfocita arány. A súlyos esetekben alacsonyabb az eozinofil és bazofil granulocyták, valamint a monocyták százalékos aránya is (81,82). A COVID-19 asszociált MIS/citokinvihar biomarkereiként kerültek közlésre a hematológiai diszfunkcióra utaló limfopenia, a makrofág aktivációt jelző magas ferritin szint, a citokinaemia részeként megemelkedő CRP és IL-6 koncentráció, a véralvadás zavarát bizonyító D-dimer, a szöveti sérülés mértékére utaló LDH és a szívizom sérülését bizonyító cTn szint emelkedése. A felsorolt laborparaméterek a klinikai jelekkel (pl. láz, hipoxémia) és a képalkotók eredményeivel együtt jól alkalmazhatók a MIS/citokinvihar diagnosztikájában és az antiinflammatorikus terápia alkalmazásának elbírálására (40,44,83). A kiinduláskor mért LDH, CRP és kreatinin szint összefüggést mutatott a későbbi intenzív osztályos elhelyezési igénnyel, a lélegeztetési szükséglettel és a halálozással (14). Az intenzív osztályos elhelyezésre szoruló betegekben magasabb volt a CRP és a D-dimer koncentrációja azon betegekhez viszonyítva, akiknél erre nem volt szükség (83). A 3500 ng/ml feletti D-dimer érték rosszabb túléléssel járt (68). A kórházi felvételkor meghatározott IL-6 értéke összefüggést mutatott a klinikai kimenetellel (84). A PCT a bakteriális felülfertőződés, illetve társfertőzés indikátoraként alkalmazható a COVID-19 betegek súlyosságának és prognózisának meghatározásában (85).

## **2.10. A komplex klinikai pontrendszerek szerepe a COVID-19 tüdőgyulladás súlyosságának és prognózisának meghatározásában**

A több prognosztikus faktor együttesét alkalmazó komplex pontrendszerek meghaladják az egyes markerek szenzitivitását, specificitását és prediktív értékét, mely miatt előszeretettel alkalmazzák számos betegség kimenetelének becslésében. Számos ilyen pontrendszert fejlesztettek ki a CAP és egyéb kórállapotok súlyosságának és kockázatának értékelésére is, melyek alkalmazása felmerült a COVID-19 tüdőgyulladás esetében is (17). Ide tartozik a Pneumonia Severity Index (PSI), az Acute Physiology and

Chronic Health Evaluation II (APACHE II), a quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA), a SMART-COP, a CURB65 és az A-DROP pontrendszer is. A PSI és az APACHE II pontszám számításához számos paraméter ismeretére van szükség, így felmérésük viszonylag időigényes, míg teljesítményük nem mutat jelentősebb előnyt a felsorolt egyéb pontrendszerekhez viszonyítva (17,86–89). A rövidebb SMART-COP (Szisztolés vérnyomás, Multilobáris érintettség, szérum Albumin, Tachypnoe, Tachycardia, Zavart tudatállapot, Légzési elégtelenség és Acidózis), a qSOFA, a CURB65 és az A-DROP pontrendszerek közül a CURB65 és az A-DROP tevődik össze a legkevesebb paraméterből, mely előnyös lehet egy nagyforgalmú kórházi ambulancián történő alkalmazásnál. A Brit Tüdőgyógyász Társaság által bevezetett CURB65 (zavartság, vér urea  $>7$  mmol/l, légzésszám  $\geq 30$ /perc, alacsony vérnyomás: diasztolés vérnyomás  $\leq 60$  Hgmm vagy szisztolés vérnyomás  $<90$  Hgmm és életkor  $\geq 65$  év) egyszerűsége mellett jó teljesítményt mutatott a CAP kockázatbecslése terén több pontrendszerrel szemben is (87,89). Az A-DROP pontrendszer a CURB65 módosított változata, mely egyenértékűnek bizonyult azzal a CAP súlyosságának és rizikójának meghatározásában. Az A-DROP egyenlő mértékben (1-1 pont) veszi figyelembe az életkort ( $\geq 70$  év férfiaknál és  $\geq 75$  év nőknél), a dehidrációt (vér urea szint  $\geq 7,5$  mmol/l), a légzési elégtelenséget (artériás oxigén szaturáció  $[SaO_2] \leq 90\%$  vagy az artériás oxigén parciális nyomás  $[PaO_2] \leq 60$  Hgmm), a zavart tudatállapotot és az alacsony vérnyomást (a szisztolés vérnyomás  $\leq 90$  Hgmm). Az A-DROP pontrendszert a Japán Légzőszervi Társaság validálta és hagyta jóvá (17,71). Az A-DROP-nak potenciális előnye lehet még, hogy a CURB65-tel ellentétben, az egzakt módon mérhető artériás vér oxigenizációt alkalmazza a légzésszámmal ellentétben, mely utóbbi meghatározásakor jelentős mértékű változékonyságot írtak le (90). Az A-DROP prognosztikai értékét COVID-19 asszociált tüdőgyulladásban csak nagyon kevés kohorszban vizsgálták (17,88).

## **2.11. A mellkas CT szerepe a COVID-19 tüdőgyulladás súlyosságának és prognózisának meghatározásában (radiológiai jelek és mintázatok, mellkas CT súlyossági pontrendszerek)**

A SARS-CoV-2 fertőzés szövődményeként kialakuló tüdőgyulladás diagnosztikájában kiemelkedő szerepe van a mellkas képalkotó vizsgálatainak. A tüdőérintettség kimondásán túl segítséget nyújtanak a súlyosság meghatározásában, az

esetleges szövődmények vagy alternatív diagnózisok felismerésében, a terápia indikálásában és a kezelésre adott válasz meghatározásában is. Bár alacsonyabb sugárterhelése, olcsósága és könnyebb hozzáférhetősége miatt a COVID-19 pneumónia diagnosztikájában is a mellkas röntgen az első vonalban választandó vizsgálat, a mellkas CT vizsgálata sokkal érzékenyebb a mellkasi szervek érintettségének véleményezésében. Egyidejűleg nyújt objektív információt a tüdőérintettség meglétéről, szerven belüli eloszlásáról, kiterjedéséről és minőségéről (48).

A SARS-CoV-2 által okozott tüdőérintettség jellegzetes CT képpel jár, mely utal a kiváltó kórokozóra. A nagy felbontású mellkas CT-t (HRCT) érzékenysége miatt a járvány kezdetén a COVID-19 szűrővizsgálataként is alkalmazták, részben a mikrobiológiai tesztek szűkösségére visszavezethetően (34). Tünetes betegekben a betegség kimutatása vonatkozásában érzékenysége 67–100% volt, ami egybevethető az arany standardnak tekintett RT-PCR 53–88%-os szenzitivitásával. Elsősorban a betegség korai fázisában mutatott az RT-PCR-nál nagyobb érzékenyebbet. Irodalmi adatok alapján a HRCT specificitása a COVID-19 betegség kimutatásában széles határok között változhat (25-80%), de figyelembe véve a standardként alkalmazott RT-PCR mérsékelt szenzitivitását, a közölt adatoknál még magasabb specificitás is lehetséges (a fordított számítási módszer alapján) (91). Mivel más kórokozók (elsősorban vírusok és atípusos pneumóniát okozó baktériumok) és kórállapotok hasonló radiológiai képet okozhatnak, mint a SARS-CoV-2, a mellkas CT specificitását jelentősen befolyásolhatja a SARS-CoV-2 és az egyéb kórokozók lokális előfordulása és a radiológus tapasztalata. A változó specificitás, az időigényesség és a sugárterhelés miatt a legtöbb radiológiai társaság nem javasolja szűrővizsgálatként a mellkas CT-t, de hasznos lehet elvégzése olyan esetekben, amikor negatív mikrobiológiai teszt ellenére a súlyos állapotú beteg tüneteinek alapján felmerül COVID-19 vagy szövődményre van gyanú (34,92,93).

A HRCT vizsgálat lehetővé teszi a tüdőben zajló patológiai folyamatok és a következményes morfológiai elváltozások objektív felmérését, követését. A COVID-19 pneumónia lefolyása során a tüdőben kialakuló elváltozások mellkas CT-vel mind minőségileg, mind mennyiségileg meghatározhatók. A betegség lefolyása alatt a tüdőben leggyakrabban tejüveghomály, konszolidáció, retikuláris- és utcakő rajzolat kerül leírásra, de ezek mellett változó gyakorisággal látható levegő bronchogram, halo jel, fordított halo jel, mediasztinális limfadenopátia, pleurális folyadékgyüjtődés, pericardiális folyadék, subpleurális vonal, fibrózis és kontrasztanyag alkalmazása esetén tüdőembolia is (48,94).

Általában a hátsó, perifériás tüdőterületek és az alsó lebenyek a leginkább érintettek (95,96), de a betegség bármely tüdőterületet involválhatja.

A tejüveghomály, angol nevén ground glass opacity (GGO) a tüdőparenchyma olyan homályos opacitása, ahol a tüdő sugárgyengítése megnövekedett, de az erek és a hörgők kontúrja megtartott. A COVID-19 betegek CT képein a leggyakoribb pulmonális elváltozás, mely a tüdőérintettség legkorábbi jele. A konszolidáció a tüdő olyan területét jelenti, ahol a megnövekedett sugárgyengítés miatt az erek és légutak körvonala már nem kivehető. Általában a tejüveghomály árnyékok progressziója következtében jön létre a betegség középső fázisától, a gyulladós folyamatok progresszióját jelezve. Az utcakő rajzolat, angol nevén crazy paving a tejüveg homály árnyékok és az interlobáris, illetve interlobuláris szeptumok kiszélesedése által mutatott együttes kép, mely elsősorban az előrehaladott stádiumra jellemző. A szubpleurális vonalak a viszcerális pleura alatt elhelyezkedő, 1–3 mm vastag és legfeljebb 5 cm hosszú, nem átlátszó kötegek, melyek a tüdő állományának torzulása és hegesedése következtében jönnek létre a késői, oldódási fázisban (48,94,97). Mediasztinális limfadenopátiáról beszélünk, amennyiben az adott régió nyirokcsomójának rövid átmérője eléri vagy meghaladja a 10 mm-t (98). A jelenség elsősorban a súlyosabb esetekben figyelhető meg és előfordulását nagyobb vizsgálatok eredményei alapján 18,2-54,8% közé teszik (99). A pleurális folyadék COVID-19 tüdőgyulladásához irodalmi adatok alapján 7,3%-ban társul, az esetek mintegy kétharmadában egyoldali és döntően a súlyos, a MIS klinikai tüneteit mutató betegeknél figyelhető meg, tipikusan a betegség csúcs fázisában (100).

Egyértelmű összefüggés mutatható ki a tünetek jelentkezésétől eltelt idő és a CT kép között. A „radiológiai evolúció” során alapvetően 4 fázist különböztetünk meg: a korai, a progresszív, a csúcs és az oldódási fázist. A korai fázisban, gyakran kerek tejüveghomály árnyékok jelennek meg, melyek aztán a progresszív fázisban egyre kiterjedtebbé válnak, utcakő rajzolat és konszolidációk manifesztálódnak. A csúcs fázisban a konszolidációk dominálnak levegő bronchogrammal, melyek az oldódás fázisában vagy GGO árnyékokká halványulnak, vagy disztorzió következtében szubpleurális vonalakká tömörülnek (1. táblázat) (48,101–103).

**1. táblázat:** A mellkas CT radiológiai mintázat alakulása a tünetek jelentkezésétől eltelt idő függvényében

<i>Radiológiai fázis</i>	<i>A tünetek megjelenésétől számított idő (nap)</i>	<i>Radiológiai jellemzők</i>
<i>Korai</i>	<b>0-4.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A tejüveghomály mintázat dominál (egy vagy kétoldali, változó számú, többnyire kerek).</li> <li>• Az első 2 napban a CT az esetek akár felében is normális lehet.</li> </ul>
<i>Progresszív</i>	<b>5-8.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A tejüveghomály árnyékok száma és kiterjedése növekszik (bilateális, multifokális).</li> <li>• A retikuláris vonalak kialakulásával utcakő (crazy-paving) rajzolat jelenik meg.</li> <li>• Konzolidációk manifesztálódnak.</li> </ul>
<i>Csúcs</i>	<b>9-13.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A tüdőérintettség eléri maximális mértékét.</li> <li>• A tejüveghomály rajzolat egyre nagyobb területen alakul konzolidációvá, mely domináns rajzollá válik.</li> <li>• Levegő bronchogramm, utcakő rajzolat, halo vagy fordított halo jel párhuzamosan ábrázolódhat.</li> </ul>
<i>Oldódás</i>	<b>&gt;13</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A konzolidációk tejüveg homály árnyékokká „halványulnak”.</li> <li>• Hörgőtágulat, subpleurális disztorzió ábrázolódhat.</li> <li>• Subpleurális vonalak jelennek meg. A regresszió kezdetben még a progresszióval párhuzamosan van jelen.</li> </ul>

A radiológiai megjelenés szoros összefüggésben áll a klinikai képpel és számos vizsgálati paraméterrel (19,20,96). A patológiai folyamatokra visszavezethető radiológiai mintázatoknak és jelenségeknek a diagnosztikán és a betegek állapotának követésén túl prognosztikus jelentősége is van. A fentiekben leírtakkal párhuzamban, rosszabb prognózist közöltek limfadenopátia, pleurális folyadék, levegő bronchogram, konzolidáció és megnövekedett pulmonális artéria átmérő fennállása esetén. További prognosztikus tényező lehet a radiológiai progresszió dinamikája is (104).

A mellkas CT vizsgálat alkalmas a tüdőérintettség mértékének felmérésére, ezáltal a tüdőgyulladás súlyosságának és prognózisának meghatározására (18–20). COVID-19 asszociált tüdőgyulladásban a tüdőérintettség mértékének számszerűsítésére számos szemikvantitív pontrendszert fejlesztettek, amelyeknél a radiológus a látott kép alapján határozza meg és pontozza a tüdőkárosodás kiterjedését. Ezen pontrendszerek elve megegyezik, többnyire csak abban térnek el egymástól, hogy a tüdőt hány térfogategységre osztják fel és a károsodás százalékos mértékét hányas skálán osztályozzák.

Pan és mtsai (102) a tüdőlebenyek százalékos érintettségét egyenként 0-5-ig pontozva javasoltak egy 0-25-ig terjedő mellkas CT súlyossági pontrendszert (CTSS). A Pan és mtsai által javasolt pontrendszert (a továbbiakban „CTSS-Pan”) alkalmazva Francone és mtsai (20) a súlyos és kritikus állapotú betegeknél szignifikánsan magasabb pontszámot mértek, mint az enyhébb esetekben. A „CTSS-Pan” szignifikáns korrelációt mutatott a D-dimer és CRP értékekkel. A 17 feletti „CTSS-Pan” érték szignifikáns összefüggést mutatott a magasabb halálozási valószínűséggel.

Yang és mtsai (95) a tüdőt 20 egységre osztva értékelték egységenként 0-2-ig terjedő skálán az érintettség százalékos mértékét, majd ezeket összegezve 0-40-ig terjedő pontszámot kaphattak. A súlyos betegeknél ezzel a módszerrel is szignifikánsan magasabb pontszámot kalkuláltak, mint az enyhe eseteknél. A súlyos esetek kimutatására ROC analízist (Receiver Operating Characteristics) alkalmazva 19,5 feletti határérték bizonyult optimálisnak, melynél a szenzitivitás 83%, a specificitás 94%, az AUC (görbe alatti terület) 0,892 volt (95).

A CT mintázat korábbiakban leírt prognosztikus szerepét figyelembe véve egyes pontrendszerek a tüdőkárosodás kiterjedése mellett számszerűsítik az attenuáció mértékét is, mely segítheti a folyamat jobb leírását, a kockázat pontosabb meghatározását. Yuan és mtsai erre az elvre épülő szemikvantitatív pontrendszere a mortalitást 24,5-ös döntési küszöbnél jó szenzitivitással és specificitással jelezte (19). Ezt az elvet követi több mesterséges intelligenciát alkalmazó automatizált algoritmus is, melyek ígéretes alternatívát jelentenek a szemikvantitatív módszerhez viszonyítva. Egyidejűleg képesek a tüdő térfogatát és légtartalmát mérni és így a tüdőérintettséget kvantitatív módon számítani (105–107). Az alacsonyabb tüdővolumen és a magasabb térfogatú légtelen tüdőszövet a további progresszióval mutatott összefüggést Palumbo és mtsai vizsgálata alapján (105). Megjegyzendő azonban, hogy ezek a komplex rendszerek jelenleg a legtöbb egészségügyi intézményben még nem elérhetőek és továbbra is radiológus szupervízióját igénylik (105–107).

A CT súlyossági pontrendszerek alkalmazása, a radiológiai mintázatok elemzése és összevetése a klinikai- és laborparaméterekkel segíthet azonosítani a magas kockázatú COVID-19 pneumóniás betegeket, támogatva és időben meghozva a szükséges terápiás döntéseket (18,20,102,108,109).

### 3. Célkitűzések

A COVID-19 pandémia alatt a Borsod-Abaúj-Zemplén Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház Tüdőgyógyászati Centruma regionális COVID-19 ellátó központként működött. Komoly kihívást jelentett orvosaink számára a hozzánk forduló magas számú COVID-19 pneumóniás beteg súlyosságának és a prognózisának objektív meghatározása, melyek elengedhetetlenek a betegutak és az optimális terápia tervezéséhez.

A szakirodalomban számos demográfiai, tüneti, fizikális vizsgálati, képalkotó- és laborparaméter prognosztikus szerepét igazolták már, melyek közül a legmeghatározóbbak azonosítása és együttes alkalmazása komoly segítséget nyújthat a klinikusok számára a magas rizikójú betegek korai kiemelésében és a terápiás döntések meghozatalában. Az eredetileg közösségben szerzett pneumónia kockázatbecslésére kifejlesztett viszonylag egyszerű és logikus A-DROP pontrendszer COVID-19 pneumóniában nyújtott prognosztikus teljesítményének komplex elemzéséről és klinikai paraméterekkel történő összevetéséről kevés irodalmi adat áll rendelkezésre. Ugyancsak kevés vizsgálat történt a rendelkezésre álló szemikvantitatív CTSS rendszerek teljesítményének összehasonlítása és más betegjellemzőkkel való összefüggésének vizsgálata kapcsán.

COVID-19 centrumunkban a járvány 2. és 3. hullámában számos esetben történt TCZ alkalmazása a súlyos állapotú, MIS/citokinvihar klinikumával társult COVID-19 pneumóniás betegeknél, akik kortikoszteroid kezelésre nem mutattak kellő klinikai választ. A kezelések indikálása, illetve a kezelés ismétlésének elbírása során gyakran történt konzultáció reumatológus/immunológus szakemberekkel, akik jártasak voltak a MIS felmérésében és a készítmény alkalmazásában. Bár a szakirodalomban már több publikáció megjelent a témában, mégis nehézségeket észleltünk a TCZ kezelés optimális időzítését illetően. A MIS kialakulása egy folyamat, melyet többnyire még enyhébb formában kezd kezelni az általános osztály orvosa, aztán a beteg állapotromlásával párhuzamosan az intenzív terápiás szakemberek válnak illetékesé.

Tapasztalataink alapján rosszabb esélyei voltak azon betegeknek, akiknél a sikertelen kortikoszteroid kezelés ellenére késlekedtek a TCZ adásával, illetve nem ismételték meg a kezelést az állapotjavulás hiányát látva. Sikeresnek ítéltük meg a súlyos betegek konzultációs gyakorlatát reumatológus/immunológus szakorvosok által. Tapasztalatainkat szükségesnek tartottuk adatokkal alátámasztani. A súlyos COVID-19 pneumóniás betegeknél alkalmazott TCZ terápiás hatékonyságát megfelelő kontroll csoporttal összehasonlító magyar vizsgálatot ismereteink alapján korábban még nem közöltek.

### **3.1. I. vizsgálat: A SARS-CoV-2 asszociált tüdőgyulladás súlyosságnak és prognózisának meghatározása: a klinikai és laboratóriumi biomarkerek, valamint az A-DROP pontrendszer értéke**

COVID-19 ellátó centrumunkban a SARS-CoV-2 okozta tüdőgyulladás miatt hospitalizált betegeink körében retrospektív módon kívántuk felmérni:

- a demográfiai adatokat, a felvételnél mutatott tüneteket, fizikális vizsgálati leleteket és laborparamétereket,
- a betegek paramétereinek egymással és a későbbi klinikai kimenetellel (lélegeztetés, intenzív osztályos elhelyezési igény, halálozás) mutatott összefüggését,
- a CAP rizikóbecslésére kifejlesztett A-DROP pontrendszer értékét a betegek súlyosságának és prognózisának meghatározásában és
- a felvételnél rögzített A-DROP pontszám optimális küszöbértékét a későbbi kedvezőtlen klinikai kimenetel előrejelzésére.

### **3.2. II. vizsgálat: A mellkas CT súlyossági pontrendszerek, valamint a mellkas CT jelek és mintázatok jelentősége a COVID-19-hez társult tüdőgyulladás kockázatbecslésében**

A mellkas CT-vel igazolt COVID-19 pneumónia miatt centrumunkban hospitalizált betegeknél retrospektív módon kívántuk:

- felmérni a felvételi mellkas CT képen látott radiológiai jeleket és mintázatokat,
- számítani több módszerrel a szemikvantitatív mellkas CT súlyossági pontszámokat,
- vizsgálni a mellkas CT mintázatoknak és a mellkas CT súlyossági pontszámoknak a klinikai kimenetellel (intenzív osztályos felvétel, lélegeztési szükséglet, halálozás) és az egyéb klinikai paraméterekkel mutatott összefüggését és
- összehasonlítani az egyes mellkas CT súlyossági pontrendszerek prognosztikus értékét és meghatározni az optimális döntési küszöbértékeket.

### **3.3. III. vizsgálat: A kortikoszteroid terápiához adott tocilizumab kezelés helye a COVID-19 pneumónia kezelésében**

A COVID-19 ellátó centrumunkban súlyos COVID-pneumóniás betegeknél retrospektív módon kívántuk felmérni:

- a TCZ kezelés klinikai kimenetelre kifejtett hatását a TCZ kezelésben nem részesültekhez viszonyítva,
- az általános osztályon és az intenzív osztályon alkalmazott TCZ kezelés hatékonyságát a klinikai kimenetel vonatkozásában,
- az optimális TCZ kezelések számának (1 vagy 2) és
- a reumatológiai/immunológiai konzultációnak a hatását a TCZ kezelték klinikai kimenetelére.

## 4. Betegek és módszerek

### 4.1. I. vizsgálat

#### 4.1.1. Betegek

A vizsgálatunkat a Borsod-Abaúj-Zemplén Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház COVID-19 ellátó egységében SARS-CoV-2 kiváltotta tüdőgyulladás miatt kezelt betegek körében végeztük. Egyközpontú kohorsz vizsgálatunkban retrospektív módon elemeztük azon betegek adatait, akik 2020. október 1. és 2021. március 31. között COVID-19 tüdőgyulladás miatt kerültek kórházi felvételre centrumunkban. Összesen 233 beteget választottunk be. Csak azon betegek kerülhettek bevonásra, akiknél igazolásra került a SARS-CoV-2 fertőzés ténye és a tüdőgyulladás képalkotó vizsgálatokkal is kimutatható volt. A SARS-CoV-2 fertőzés igazolásához a mintavétel az orr- és garatnyálkahártyáról történt vattapálcás törléssel. A mintákból a vírus örökítőanyagának jelenléte reverz transzkripció polimeráz láncreakció (RT-PCR) módszerével került kimutatásra. A tüdőgyulladás radiológiai igazolása 227 esetben mellkas CT, 6 esetben mellkas röntgen vizsgálat segítségével történt.

A betegek összetétele súlyosság szempontjából heterogén volt. Voltak már felvételnél is kritikus állapotú betegek, de a betegek túlnyomó többsége a súlyos és a közepesen súlyos kategóriába tartozott. Minden beteg részesült antivirális kezelésben, ami az esetekben túlnyomó többségében favipiravir volt. A betegek kisebb részében a remdesivirt vagy annak favipiravirrel való kombinációját alkalmazták. Ezen kívül a standard terápia részeként kortikoszteroidot (dexametazon vagy metilprednizolon), és enoxaparin kezelést kaptak. Nem megfelelő oxigenizáció vagy légszomj esetén oxigén szupportáció történt. MIS fennállása esetén az esetek egy részében TCZ kezelést is alkalmaztak. A betegek elbocsátására akkor kerülhetett sor, ha légúti tüneteik jelentősen mérséklődtek vagy megszűntek, minimum 3 napig láztalanok voltak és a képalkotó vizsgálat egyértelmű radiológiai regressziót igazolt.

Vizsgálatunkat a Helsink-i deklarációban rögzített elvek betartása mellett végeztük. Retrospektív kutatásunkat a Borsod-Abaúj-Zemplén Vármegyei Központi Kórház és

Egyetemi Oktatókórház Regionális/Intézményi Tudományos Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta (BORS 04/2021).

#### **4.1.2. Adatgyűjtés és klinikai értékelés**

Az adatgyűjtés során áttekintettük a COVID-19 tüdőgyulladás miatt kórházi felvételre került betegek medikai rendszerünkben elérhető elektronikus orvosi feljegyzéseit (kórlapok, dekurusok, konzíliumok, zárójelentések), laboratóriumi leleteit és a mellkasi képalkotókkal (CT, röntgen) készült vizsgálatokról történt leírásokat.

Kigyűjtöttük és rendszerezett formában rögzítettük a 233 beteg életkorát, nemét, dohányzási kórelőzményét és krónikus társbetegségeit (magasvérnyomás, iszkémiás szívbetegség, krónikus obstruktív tüdőbetegség [COPD], asztma, korábbi stroke, diabetes mellitus, nem gyógyultnak minősített rosszindulatú daganatok - kivéve basalioma és sebészetileg eltávolított carcinoma in situ -, krónikus vesebetegség, a vizsgáló orvos megítélése alapján rögzített obezitás, valamint szisztémás immunszuppresszív terápia alkalmazása valamilyen megbetegedés miatt a kórházi felvételt megelőző 1 hónapban). Az asztmás és COPD-s betegeket egy csoportba soroltuk, mivel tapasztalataink szerint ennek a két betegségnek az elkülönítése az egészségügyi dokumentáció alapján gyakran nem lehetséges és a COVID-19 betegek ellátása során nem volt lehetőség a diagnosztikához szükséges légzésfunkciós vizsgálatok elvégzésére.

Felmértük a tünetek jelentkezésétől a kórházi felvételig eltelt időtartamot és a tünetek típusát (nehézlégzés, zavartság, láz: hónaljban mért hőmérséklet  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , köhögés). Rögzítettük a felvételnél mért vérnyomás értéket és a pulzoximetriával meghatározott oxigén szaturációt. Kigyűjtöttük a kórházi felvételnél meghatározott laboratóriumi értékeket (fehérvérsejtszám, abszolút neutrofil-, limfocita- és vérlemezkesszám, CRP, PCT, LDH, D-dimer, ferritin, IL-6, urea, kreatinin) és a  $\text{PaO}_2$  értékét. Gyűjtésre és rögzítésre kerültek a COVID-19 miatt alkalmazott gyógyszerek is, melyeket a betegek hospitalizációjakor és hospitalizációja alatt alkalmaztak (kortikoszteroidok, vírusellenes- és antibakteriális szerek, célzott terápiák). A kórházi felvételnél mért adatok alapján számítottuk a betegek A-DROP pontszámát (71). Minden adatot két orvos értékelt és egy harmadik kolléga hozott döntést, amennyiben a két elsődleges bíráló véleménye eltért.

A klinikai kimenetel elsődleges végpontjai a mortalitás, az intenzív osztályos kezelés és az invazív (IV) vagy non-invazív lélegeztetés (NIV) szükségessége voltak. A mortalitási adatokba beleszámítottuk a kórházi kezelés során megfigyelt halálozást és a kórházi elbocsátást követő 30 napos, betegséggel összefüggő halálozást, mely adatok kinyerhetők voltak a kórházi medikai rendszerből. Másodlagos végpontként meghatároztuk a kórházi tartózkodás hosszát is.

## **4.2. II. vizsgálat**

### **4.2.1. Betegek**

A II. vizsgálatba az I. vizsgálatba bevont 233 COVID-19 pneumóniás beteg közül azokat választottuk be, akiknél a diagnózis kimondásához vagy a súlyosság megítéléséhez felvételkor mellkas CT vizsgálat történt (227 beteg).

Vizsgálatunkat a Helsink-deklarációban rögzített elvek betartása mellett végeztük. Retrospektív kutatásunkat a Borsod-Abaúj-Zemplén Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház Regionális/Intézményi Tudományos Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta (BORS 04/2021).

### **4.2.2. Adatgyűjtés és klinikai értékelés**

Az I. vizsgálatnál leírtak szerint a medikai rendszerből történt a betegekkel kapcsolatos retrospektív adatgyűjtés, melyet adatrögzítés és adatelemzés követett. Három tapasztalt radiológus szakorvos végezte a mellkas CT képanyagok áttekintését, értékelését és a megfelelő CTSS szerinti pontozást. A radiológusok csak a képanyagot tekinthették meg, nem ismerhették meg a betegek klinikai adatait. Végül az összesített adatokat két orvos értékelte és egy harmadik kolléga hozott döntést, amennyiben a két elsődleges bíráló véleménye eltért.

### **4.2.3 Mellkas CT vizsgálati protokoll**

A mellkas CT vizsgálatok egy fázisban, mély belégzésben készültek egy 128 szeletes CT gépen (SOMATOM Go Top, Siemens Healthineers, Németország). A mozgási műtermékek minimalizálása érdekében a betegeket mély belégzésre, majd a lélegzetük visszatartására kértük; a lélegzetük visszatartása során CT képeket készítettünk. A csőfeszültség 90 kVp volt, automatikus csőáram modulációval. A nyers adatokból 1 mm-es szeleteket rekonstruáltunk pulmonalis Br 64 és mediasztinális Br 40 kernellel (Siemens Healthineers, Németország) mindhárom síkban. Az összes vékony szeletű CT képet mediasztinális (400 és 40 HU) és tüdő (1200 és -600 HU) ablakkal rekonstruáltuk (ablakszélesség és ablakközép).

### **4.2.4. A mellkas CT képek elemzése a tüdőérintettség kvalitatív és kvantitatív meghatározása céljából**

Minden mellkas CT vizsgálat esetében meghatározásra kerültek a domináns radiológiai mintázatok (GGO, konszolidáció, utcakő rajzolat, subpleurális vonalak, fibrózis), illetve a radiológiai jelek (limfadenopátia, pleurális folyadék). Egy vizsgálathoz több mintázat és jel is társítható volt, melyek a Fleischner Társaság Nevezéktana és korábbi COVID-19 képalkotó diagnosztikával kapcsolatos radiológiai közlemények alapján kerültek értékelésre (97,103,110).

A tüdőérintettség mértékének számszerűsítésére a szakirodalomban közöltek közül háromféle mellkas CT súlyossági pontrendszert használtunk. Mind a 227 betegnél alkalmaztuk a Pan és mtsai által javasolt mellkas CT súlyossági pontrendszert („CTSS-Pan”). A „CTSS-Pan” számítása során a tüdő öt lebenyét egyenként pontoztuk 0-5-ig azok százalékos érintettsége alapján, ahol az érintettség hiánya 0, a <5%, 5-25%, 26-50%, 51-75% és a >75% érintettség pedig 1,2,3,4,5 pontot kapott. Ezen pontokat összegezve 0-25-ig terjedő pontszámot kaphattunk az érintettség súlyosságának megfelelően (102). Vizsgáltuk a „CTSS-Pan” összefüggését a klinikai paraméterekkel és a kimenetellel.

A 227 beteg közül 98 betegnél két másik, a Yang és mtsai (95), valamint a Yuan és mtsai (19) által javasolt mellkas CT súlyossági pontszám is számításra került. A Yang és mtsai által javasolt CTSS (a továbbiakban „CTSS-Yang”) számításához a tüdőt összesen 20 egységre szükséges felosztani (mindkét oldalon 10-10 egység). Ez jobb oldalon a 10

anatómiai szegmentumot jelenti. Bal oldalon a 8 anatómiai szegmentből úgy kapunk 10 egységet, hogy a felső lebeny apicoposterior (1+2.) szegmentumát apikálisra (1.) és posteriorra (2.) osztjuk, illetve az alsó lebeny anteromediális-bazális szegmentumát (7+8.) anterior (8.) és bazális (7.) szegmentumra osztjuk. A CT képeken ezt követően minden egység érintettségét pontozzuk külön-külön. Az érintettség alatt a tüdő csökkent transzparenciáját értjük. 0 pontot adunk 0%-os érintettség, 1 pontot <50 %-os érintettség és 2 pontot  $\geq 50\%$ -os érintettség esetén. Összeadva az egységenként adott pontokat, 0-40-ig terjedő pontszámot kapunk a tüdőérintettség kiterjedésének megfelelően (95).

A Yuan és mtsai által javasolt CTSS (a továbbiakban „CTSS-Yuan”) számításához mindkét oldalon 3 tüdőzónát különítünk el, így összesen 6 zónát kapunk. A felső zóna a bifurkációs karina feletti tüdőterület, a középső zóna a bifurkációs karina alatti terület egészen az alsó tüdővénaig, míg az alsó zóna az alsó tüdővéna alatti terület. Ezeket a zónákat pontozzuk egyenként százalékos érintettség alapján 0-tól 4-ig. 0 pontot adunk, amennyiben nincs tüdőérintettség, 1 pontot <25%-os, 2 pontot 25-50%-os, 3 pontot 50-75%-os, míg 4 pontot >75%-os érintettség esetén. Ezt követően ezeket a számokat zónánként megszorozzuk a zónára jellemző domináns rajzolathoz rendelt számmal: 1-normális sugárgyengítés, 2-tejüveghomály, 3-konzolidáció), így zónánként 0-12 pontig terjedő számot kaphatunk. Összeadva a 6 tüdőzóna pontjait, végül 0-72-ig terjedő pontszám fogja jellemezni a tüdőérintettség mértékét (19).

Összesen 98 betegnél hasonlítottuk össze a „CTSS-Pan”, a „CTSS-Yang” és a „CTSS-Yuan” prognosztikus értékét a lélegeztetés, intenzív osztályos elhelyezés és halálozás vonatkozásában.

### **4.3. III. vizsgálat**

#### **4.3.1. Betegek**

Egyközpontú, retrospektív kohorszvizsgálatunkat a Borsod-Abaúj-Zemplén Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház COVID-19 ellátó központjában végeztük. A 2020. október 16. és 2021. április 01. között COVID-19 pneumónia miatt kórházi felvételre került betegek adatait gyűjtöttük ki és elemeztük retrospektíven. A SARS-CoV-2 fertőzés igazolásához a mintavétel az orr- és garatnyálkahártyáról történt

vattapálcás törléssel. A mintákból a vírus örökítőanyagának jelenléte reverz transzkripció polimeráz láncreakció (RT-PCR) módszerével került kimutatásra. A tüdőgyulladás minden esetben radiológiai képalkotó módszerrel (mellkas CT vagy mellkas röntgen vizsgálat) került igazolásra. A TCZ terápiával kezelt betegeket életkorra, nemre, „CTSS-Pan-ra” és betegségstadiumra illesztett, TCZ kezelést nem kapó betegekkel hasonlítottuk össze. Minden beteg vírusellenes kezelésben részesült (favipiravirt, remdesivirt vagy mindkettőt kaptak). Minden beteg intravénásan kortikoszteroid (metilprednizolon – Solu-Medrol Pfizer® – 40–80 mg naponta kétszer, vagy dexametazon – Dexa-ratiopharm® – 6 mg naponta egyszer) kezelésben részesült, profilaktikus adagban enoxaparint, kis dózisú aszpirint és nyákoldó szereket kapott, valamint szükség esetén oxigénterápiát a nemzeti ajánlásoknak megfelelően (21,49). A betegek kórházi elbocsátására akkor kerülhetett sor, ha légúti tüneteik jelentősen mérséklődtek vagy megszűntek, minimum 3 napig láztalanok voltak és a képalkotó vizsgálat egyértelmű radiológiai regressziót igazolt.

Vizsgálatunkat a Helsinki-deklarációban rögzített elvek betartása mellett végeztük. Retrospektív kutatásunkat a Borsod-Abaúj-Zemplén Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház Regionális/Intézményi Tudományos Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta (BORS 04/2021).

#### **4.3.2. A tocilizumab adagolása**

A TCZ-al kezelt csoportban a protokollok ajánlásai szerint minden beteg legalább egy adag TCZ-t kapott intravénásan 8 mg/ttkg, maximálisan 800 mg dózisban, melyet 24 órán belül még egyszer ismételték, amennyiben a klinikus azt szükségesnek ítélte. A TCZ-t szisztémás kortikoszteroid kezelésben részesülő és oxigénterápiára vagy lélegeztetésre szoruló betegek kaphatták egy 60 perces infúzió formájában. Amennyiben az első dózis beadása után a klinikai tünetek nem enyhültek vagy rosszabbodtak, a második 8 mg/ttkg adag 24 órán belül, de legalább 8 óra elteltével kerülhetett beadásra (21,24,27,28,49,50). A klinikusok az engedélyezés idején érvényben lévő alkalmazási előirat és a nemzeti ajánlás alapján jártak el (49,70).

### 4.3.3. A klinikai-, laboratóriumi- és képalkotó adatok gyűjtése, elemzése

Áttekintettük az adott időszakban COVID-19 pneumónia miatt centrumunkban hospitalizált betegek medikai rendszerünkben elérhető elektronikus orvosi feljegyzéseit, laboratóriumi leleteit, valamint a mellkas CT- és röntgen vizsgálatok képanyagait. Feljegyeztük az életkort, a nemet, a tünetek kezdetétől a kórházi felvételig eltelt időtartamot, a hospitalizációs napok számát, a pulzoximetriával meghatározott oxigén szaturációt ( $\text{SaO}_2$ ) és a vérgáz analízissel mért parciális artériás oxigénnyomást ( $\text{PaO}_2$ ).

A laboratóriumi leletekből rögzítettük a teljes fehérvérsejt-, az abszolút neutrofil, az abszolút limfocita- és a vérlemezke számot, valamint a CRP, a ferritin, az IL-6, a LDH, a PCT és a D-dimer értékeket. Minden betegnél kiszámítottuk a neutrofil-limfocita arányt. A TCZ-kezelt betegeknél a felvételi laborvizsgálat eredményein túl a kezelést közvetlenül megelőző (24 órán belüli) és a kezelés utáni laborvizsgálat eredményeit is gyűjtöttük. Mivel az adatbázis alapján a TCZ kezelés alatt és után több alkalommal is történt laborvizsgálat, a leletek közül azt használtuk fel, ami az utolsó TCZ (1. vagy 2.) dózis beadását követő 4. napon történt. Amennyiben az nem állt rendelkezésre, úgy az ehhez legközelebbi, egyezés esetén a korábban készült laborvizsgálat eredményeit vettük figyelembe. A leírt metódus alapján kijelölt vizsgálatok átlagosan  $3,52 \pm 1,43$  nappal az utolsó TCZ dózis beadását követően történtek.

Rögzítettük a kortikoszteroidok és a vírusellenes szerek alkalmazását, továbbá a betegeknél alkalmazott TCZ kezelések számát. Feljegyeztük, hogy a beteg hol kapta meg az első TCZ kezelést (általános osztályon vagy intenzív osztályon). Felmértük, hogy történt-e konzultáció a kezelőorvos és a reumatológus/immunológus között, annak elemzése céljából, hogy az befolyásolhatta-e a klinikai kimenetelt.

A mellkas CT vizsgálatok a korábbiakban leírt intézeti protokoll szerint történtek. Három tapasztalt radiológus elemezte a betegek felvételi mellkas CT képanyagát, majd a Pan és mtsai (102) által leírt protokoll alapján mellkas CT súlyossági pontszámot kalkuláltak. A „CTSS-Pan” számítása a korábban leírtaknak megfelelően történt.

#### **4.3.4. A klinikai kimenetel értékelése**

A klinikai kimenetel értékelésének szempontjai a betegek kórházi kezelése során történt intenzív osztályos elhelyezés, a lélegeztetés (invazív vagy nem invazív), a halálozás és a kórházi kezelés hossza (nap) voltak. Összehasonlítottuk a klinikai kimeneteli paramétereket és a gyűjtött betegjellemzőket a TCZ kezelt és a kontroll csoport vonatkozásában. Összevetettük azon eseteket az összes paraméter vonatkozásában, amikor általános osztályon, illetve intenzív osztályon kezdték meg a TCZ kezelést. Az összehasonlítást elvégeztük a reumatológus/immunológus konzultáció és a TCZ kezelések számát (1 vagy 2) illetően is. Minden adatot két orvos értékelt. Amennyiben a két elsődleges értékelő orvos véleménye nem egyezett meg, úgy egy harmadik klinikus hozott döntést.

## 5. Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzést az SPSS szoftverrel végeztük (IBM, Armonk, NY, Amerikai Egyesült Államok). Az I. vizsgálatnál a program 26.0, a II. vizsgálatnál a 28.0, míg a III. vizsgálatnál a 29.0 verzióját alkalmaztuk.

Folytonos változók esetén átlag $\pm$ SD, míg kategorikus változóknál esetszám és százalékos megoszlás (n, %) formájában fejeztük ki az adatokat. A folytonos változók eloszlását Kolmogorov–Smirnov teszttel határoztuk meg. A folytonos változókat Mann–Whitney U teszttel vizsgáltuk, míg a nominális változókat  $\chi^2$  teszttel vagy Fisher-féle egzakt próbával hasonlítottuk össze. Az adatok közötti korrelációk meghatározására a Spearman-féle rangkorrelációs vizsgálatot alkalmaztuk.

A ROC görbe megmutatja egy vizsgálat minden lehetséges döntési határértékének szenzitivitását és specificitását. A döntési határértéket oda helyeztük, ahol a szenzitivitás és specificitás összege a legmagasabbnak adódott. A ROC görbe alatti terület az adott jellemző diagnosztikus hasznosságát adja meg. Minél nagyobb a görbe alatti terület, annál hasznosabb a vizsgált teszt. Elemzéseink meghatározott szignifikancia szintje  $p < 0,05$ , mely alatti különbségeket szignifikánsnak tekintettünk.

Többváltozós regressziós analízist a kimenetel függő változóit magyarázó független változók felmérése céljából végeztünk. A változók többszörös összehasonlításánál a stepwise módszert használtunk. A klinikai kimenetek vonatkozásában az esélyhányados mellett, a pozitív prediktív érték és a negatív prediktív érték került meghatározásra.

## 6. Eredmények

### 6.1. I. vizsgálat

#### 6.1.1. A COVID-19 pneumónia miatt hospitalizált betegek jellemzői

Összesen 233 beteg bevonása történt a vizsgálatba. A főbb betegjellemezőket a 2. táblázat tartalmazza. A betegek 63,5%-a (148) férfi, míg 36,5%-a (85) nő volt. Átlagos életkoruk  $56,8 \pm 8,7$  év (40-76 év) volt. A tünetek kezdetétől a kórházi felvételig eltelt idő (betegségtartam) átlagosan  $8,5 \pm 5,3$  nap (1-35 nap) volt. A betegek 19,1%-a volt aktív dohányos felvételnél. Kórelőzményükben magasvérnyomás betegség 65,1%-ban, diabetes mellitus 27,2%-ban, ISZB 22%-ban, COPD vagy asztma 22%-ban, stroke 6%-ban, krónikus veseelégtelenség 5,6%-ban, malignitás 4,3%-ban szerepelt. 7,3% részesült valamilyen gyógyszeres immunszuppresszív terápiában a felvételt megelőző 1 hónapban. A betegek 30,6 %-a volt obese a vizsgáló klinikus megítélése szerint, 4,3%-uknál került leírásra zavartság. Felvételnél a páciensek 62,9%-a számolt be lázról, 68,1% panaszkodott nehézlégzésre, míg 70,4% köhögésre. A legtöbb betegnél emelkedettek voltak a szisztémás gyulladást, a szöveti sérülést és a véralvadás zavarát jelző laborparaméterek (CRP, ferritin, IL-6, LDH, D-dimer).

A 233 beteg közül 40 (17,2%) halt meg, 49 (21,2%) igényelt intenzív osztályos elhelyezést és 46 beteget (19,7%) kellett lélegeztetni. Ebből 9 beteg (3,9%) csak NIV-et, míg 37 fő (15,9%) invazív gépi lélegeztetést igényelt. A betegek átlagos kórházi tartózkodása  $12,1 \pm 6,8$  nap (2-48 nap) volt (2. táblázat).

2. táblázat: Betegjellemzők

<b>Demográfiai adatok, társbetegségek</b>	<b>Betegszám (n)</b>	<b>Átlag±SD v, n (%)</b>	<b>Normálérték</b>
Életkor (év)	233	56,8±8,7	-
Nő:férfi arány	233	85:148	-
Magasvérnyomás (kórelőzmény)	233	151 (65,1)	-
ISZB (kórelőzmény)	233	51 (22,0)	-
Stroke (kórelőzmény)	233	14 (6,0)	-
Krónikus vesebetegség (kórelőzmény)	233	13 (5,6)	-
Diabetes mellitus (kórelőzmény)	233	63 (27,2)	-
Obezitás	233	71 (30,6)	-
Malignóma (kórelőzmény)	233	10 (4,3)	-
COPD/asztma (kórelőzmény)	233	51 (22,0)	-
Gyógyszeresen immunszupprimált	233	17 (7,3)	-
Dohányzás (aktuális)	68	13 (19,1)	-
<b>Felvételi vizsgálati leletek</b>	<b>Betegszám (n)</b>	<b>Átlag±SD</b>	<b>Normálérték</b>
CRP (mg/l)	233	<b>123,0±98,6</b>	0,2-10
Fehérvérsejtszám (G/l)	233	8,9±6,1	4,4-11,3
Abszolút neutrofil sejtszám (G/l)	233	7,2±7,7	2-8
Abszolút limfocita sejtszám (G/l)	233	1,5±4,3	0,8-4
Vérlemezkeszám (G/l)	233	258,7±108,3	150-400
Prokalcitonin (ng/ml)	166	0,87±7,40	0-0,5
Laktát dehidrogenáz (U/l)	233	<b>744,7±515,1</b>	230-460
D-dimer (ng/ml)	137	<b>2413,8±4313,0</b>	0-500
Ferritin (ng/ml)	124	<b>1207,4±1927,4</b>	20-300
Interleukin-6 (pg/ml)	67	<b>130,2±138,4</b>	0-7
Szérum karbamid (mmol/l)	233	6,6±4,5	2,9-8,5
Szérum kreatinin (µmol/l)	233	97,6±89,9	64-104
PaO <sub>2</sub> (Hgmm)	199	58,4±16,2	80-100*
SaO <sub>2</sub> (%)	233	89,7±7,8	95-99*
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	233	139,9±23,5	90-140*
A-DROP	233	0,94±0,79	0-1*
<b>Tünetek</b>	<b>Betegszám (n)</b>	<b>Átlag±SD v, n (%)</b>	
Láz	233	146 (62,9)	-
Nehézlégzés	233	158 (68,1)	-
Köhögés	233	162 (70,4)	-
Zavartság	233	10 (4,3)	-
Betegségtartam a tünetek kezdetétől a felvételig (nap)	233	8,5±5,3	-
<b>Klinikai kimenetel</b>	<b>Betegszám (n)</b>	<b>Átlag±SD v, n (%)</b>	
Hospitalizációs napok száma	233	12,1±6,8	-
Intenzív osztályos felvétel	233	49 (21,2)	-
Lélegeztetési igény	233	46 (19,7)	-
Non-invazív lélegeztetés	233	9 (3,9)	-
Invazív lélegeztetés	233	37 (15,9)	-
Elhunyt	233	40 (17,2)	-

\*Életkor függő. Félkövér betűtípussal kerültek kiemelésre a szignifikánsan emelkedett átlagértékek. CRP: C-reaktív protein. PaO<sub>2</sub>: az artériás vér parciális oxigénnyomása. SaO<sub>2</sub>: oxigén szaturáció. A-DROP: Életkor, Dehidrátság, Légzési elégtelenség, Zavartság, Alacsony vérnyomás.

### **6.1.2. A kedvezőtlen klinikai kimenetelt (lélegeztetési igény, intenzív osztályos kezelés, halálozás) meghatározó tényezők**

A bináris analízis során az intenzív osztályra került betegek között szignifikánsan gyakoribb volt a magasvérnyomás betegség ( $p=0,002$ ), az elhízás ( $p=0,014$ ) és a zavartság előfordulása, valamint magasabb volt a hospitalizációs napok száma ( $p<0,001$ ), mint azoknál, akik nem szorultak intenzív osztályos kezelésre (3. táblázat).

A laborparaméterek vonatkozásában az intenzív osztályos felvétel szignifikáns összefüggést mutatott a magasabb fehérvérsejtszámmal ( $p=0,045$ ), a magasabb neutrofil-számmal ( $p=0,034$ ), az alacsonyabb limfocitaszámmal ( $p=0,007$ ) és az emelkedett CRP ( $p<0,001$ ), PCT ( $p<0,001$ ), LDH ( $p<0,001$ ), ferritin ( $p=0,042$ ), IL-6 ( $p=0,026$ ), urea ( $p=0,015$ ), kreatinin ( $p=0,001$ ) szintekkel, továbbá az alacsonyabb  $\text{PaO}_2$  ( $p=0,001$ ) és  $\text{SaO}_2$  ( $p=0,001$ ) értékekkel (3. táblázat). A lélegeztetési igény szignifikáns összefüggést mutatott a kórházi kezelés hosszával ( $p<0,001$ ), a férfi nemmel ( $p=0,018$ ), a magasvérnyomás betegséggel ( $p=0,010$ ), az elhízással ( $p=0,031$ ), a malignitással ( $p=0,021$ ) és a felvételtől észlelt zavartsággal ( $p=0,044$ ). A laborparaméterek vonatkozásában a lélegeztetési igény összefüggést mutatott a magasabb fehérvérsejtszámmal ( $p=0,012$ ), a magasabb neutrofil-számmal ( $p=0,031$ ), az alacsonyabb limfocitaszámmal ( $P=0,011$ ) és az emelkedett CRP ( $p<0,001$ ), PCT ( $p<0,001$ ), LDH ( $<0,001$ ), IL-6 ( $p=0,024$ ), urea ( $p=0,001$ ), kreatinin ( $p=0,001$ ) szintekkel, továbbá az alacsonyabb  $\text{PaO}_2$  ( $p=0,001$ ) és  $\text{SaO}_2$  ( $p<0,001$ ) értékekkel (3. táblázat). A halálozással szignifikáns összefüggést mutatott az életkor ( $p=0,003$ ), a magasvérnyomás betegség ( $p=0,011$ ), az ISZB ( $p=0,029$ ), a cukorbetegség ( $p=0,045$ ), az elhízás ( $p=0,043$ ) és a felvételtől észlelt zavartság ( $p=0,014$ ). A halálozással a laborparaméterek közül összefüggést mutatott a magasabb fehérvérsejtszám ( $p=0,007$ ), a magasabb neutrofilszám ( $p<0,001$ ), az alacsonyabb limfocitaszám ( $P=0,003$ ) az emelkedett CRP ( $p<0,001$ ), PCT ( $p<0,001$ ), LDH ( $<0,001$ ), D-dimer ( $p=0,009$ ), ferritin ( $p=0,041$ ), IL-6 ( $p=0,014$ ), urea ( $p<0,001$ ), kreatinin ( $p<0,001$ ) szint, továbbá az alacsonyabb  $\text{PaO}_2$  ( $p=0,001$ ) és  $\text{SaO}_2$  ( $p<0,001$ ) (3. táblázat).

**3. táblázat:** A kedvezőtlen klinikai kimenetelt (lélegeztetési igény, intenzív osztályos kezelés, halálozás) meghatározó tényezők.

Vizsgált paraméter	p-érték		
	ITO / non ITO	Lélegeztetett / nem lélegeztetett	Elhunytak / Túlélők
Életkor	0,121	0,078	<b>0,003</b>
Férfi nem	0,050	<b>0,018</b>	0,097
Dohányzás (aktuális)	0,154	0,221	0,326
Gyógyszeresen immunszupprimált*	0,261	0,588	0,589
Magasvérnyomás betegség*	<b>0,002</b>	<b>0,010</b>	<b>0,011</b>
Iszkémiás szívbetegség*	0,929	0,691	<b>0,029</b>
Stroke*	0,599	0,649	0,206
Krónikus veseelégtelenség*	0,197	0,503	0,395
Cukorbetegség*	0,182	0,239	<b>0,045</b>
Obezitás	<b>0,014</b>	<b>0,031</b>	<b>0,043</b>
Malignóma*	0,135	<b>0,021</b>	0,236
COPD/asztma*	0,929	0,931	0,354
Betegség tartam felvételtkor	0,304	0,720	0,134
A kórházi tartózkodás hossza	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,190
Láz	0,292	0,560	0,309
Nehézlégzés	0,422	0,174	0,868
Köhögés	0,885	0,120	0,846
Zavartság	<b>0,034</b>	<b>0,044</b>	<b>0,014</b>
Szisztolés vérnyomás	0,777	0,513	0,505
A-DROP	<b>0,002</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Fehérvérsejtszám	<b>0,045</b>	<b>0,012</b>	<b>0,007</b>
Neutrofil granulocitaszám	<b>0,034</b>	<b>0,031</b>	<b>&lt;0,001</b>
Limfocita szám	<b>0,007</b>	<b>0,011</b>	<b>0,003</b>
Vérlemezke szám	0,276	0,141	0,891
C-reaktív protein	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Prokalcitonin	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Laktát dehidrogenáz	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
D-dímer	0,124	0,087	<b>0,009</b>
Ferritin	<b>0,042</b>	0,102	<b>0,041</b>
Interleukin 6	<b>0,026</b>	<b>0,024</b>	<b>0,014</b>
Urea	<b>0,015</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Szérum kreatinin	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
PaO <sub>2</sub>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,004</b>
SaO <sub>2</sub>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>

Mann-Whitney próba alkalmazásával számított értékek. Félkövér betűtípussal kerültek kiemelésre a szignifikánsan eltérések. \* Kórelőzményben szerepelt. A-DROP: Életkor, Dehidráltóság, Légzési elégtelenség, Zavartság, Alacsony vérnyomás. CRP: C-reaktív protein. PaO<sub>2</sub>: az artériás vér parciális oxigénnyomása. SaO<sub>2</sub>: artériás oxigén szaturáció.

ROC görbe elemzéssel is vizsgáltuk az intenzív osztályos elhelyezési szükséglet és a halálozás potenciális prediktorait. A magasabb életkor szignifikáns összefüggést mutatott a halálozással ( $p=0,003$ ), de az intenzív osztályos felvétellel nem ( $p=0,121$ ). Az alacsony artériás oxigenizáció ( $\text{PaO}_2$  és  $\text{SaO}_2$ ) azonban egyértelmű összefüggést mutatott mind az intenzív osztályos kezeléssel ( $p=0,002$  és  $p=0,010$ ), mind a halálozással ( $p=0,004$  és  $p=0,012$ ) (4. táblázat).

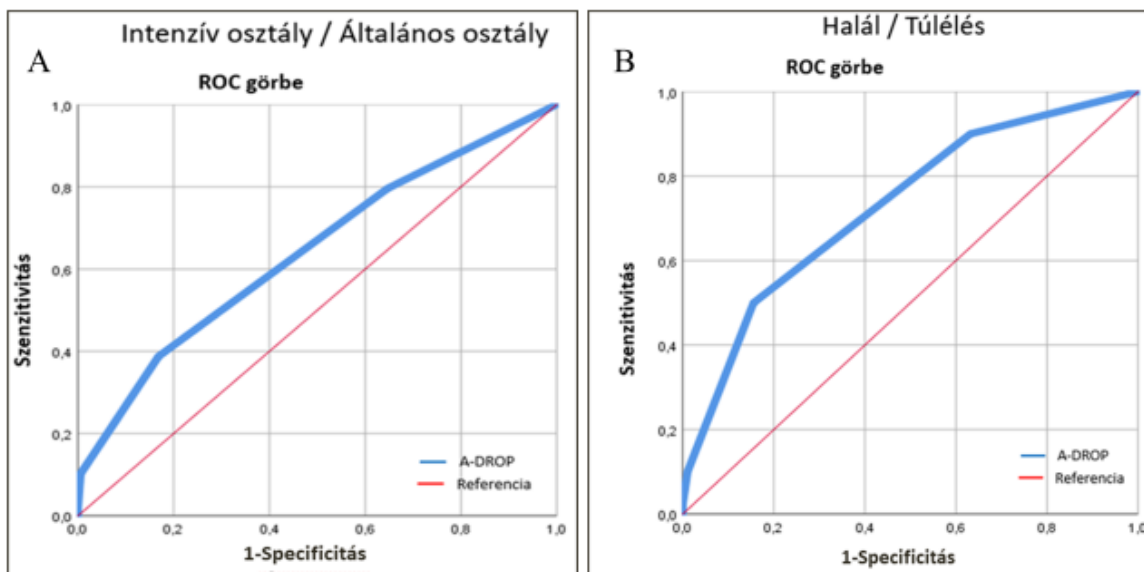
**4. táblázat:** Az intenzív osztályos kezelés és a halálozás prediktorai

Paraméter	Intenzív osztályos kezelés (Igen/Nem)				
	Küszöbérték	Szenzitivitás	1-Specificitás	ROC terület	p érték
<b>A-DROP</b>	1,5	0,35	0,17	$0,61\pm 0,05$	<b>0,026</b>
<b>Életkor (év)</b>	64,5	0,35	0,21	$0,57\pm 0,05$	0,121
<b>PaO<sub>2</sub> (Hgmm)</b>	53,7	0,41	0,71	$0,33\pm 0,05$	<b>0,002</b>
<b>SaO<sub>2</sub> (%)</b>	90,2	0,41	0,68	$0,36\pm 0,05$	<b>0,01</b>
	Halál (Igen/Nem)				
	Küszöbérték	Szenzitivitás	1-Specificitás	ROC terület	p érték
<b>A-DROP</b>	1,5	0,47	0,16	$0,71\pm 0,05$	<b>&lt;0,001</b>
<b>Életkor (év)</b>	61,5	0,58	0,32	$0,65\pm 0,05$	<b>0,003</b>
<b>PaO<sub>2</sub> (Hgmm)</b>	55,3	0,32	0,63	$0,34\pm 0,06$	<b>0,004</b>
<b>SaO<sub>2</sub> (%)</b>	87,6	0,52	0,8	$0,36\pm 0,06$	<b>0,012</b>

ROC analízis történt. Félkövér betűtípussal kerültek kiemelésre a szignifikáns eltérések. A-DROP: Életkor, Dehidráltóság, Légzési elégtelenség, Zavartság, Alacsony vérnyomás.  $\text{PaO}_2$ : az artériás vér parciális oxigénnyomása.  $\text{SaO}_2$ : oxigén szaturáció.

### **6.1.3. Az A-DROP pneumónia súlyossági pontrendszer megfelelő eszköz a COVID-19 pneumóniás betegek súlyosságának és rizikójának meghatározására**

A bináris analízis során a lélegeztetési igény ( $p<0,001$ ), az intenzív osztályos felvétel ( $p=0,002$ ) és a halálozás ( $p<0,001$ ) is szignifikáns összefüggést mutatott a magasabb A-DROP pontszámmal (3. táblázat). ROC görbe elemzésnél az 1,5-nél meghatározott küszöbérték feletti A-DROP pontszám szignifikánsan megjósolta a későbbi intenzív osztályos felvételt ( $p=0,026$ ) és a halálozást ( $p<0,001$ ) (3. táblázat és 3. ábra).



**3. ábra.** ROC görbe analízis. Az A-DROP pneumónia súlyossági pontszám összefüggése az intenzív osztályos felvétellel (A) és a halálózással (B) COVID-19 pneumónia miatt hospitalizált betegeknél.

**5. táblázat:** Az A-DROP pneumónia súlyossági pontszám összefüggése a klinikai- és laborparaméterekkel.

<i>Vizsgált paraméter</i>	<i>A-DROP</i>	
	<i>R-érték</i>	<i>p-érték</i>
<b>A kórházi tartózkodás hossza</b>	0,097	0,159
<b>Betegségtartam felvételnél</b>	0,129	0,057
<b>Fehérvérsejtszám</b>	0,341	<b>&lt;0,001</b>
<b>Neutrofil granulocitaszám</b>	0,339	<b>&lt;0,001</b>
<b>Limfocitaszám</b>	-0,081	0,221
<b>Vérlemezkeszám</b>	0,043	0,514
<b>C- reaktív protein</b>	0,270	<b>&lt;0,001</b>
<b>Prokalcitonin</b>	0,599	<b>&lt;0,001</b>
<b>Laktát dehidrogenáz</b>	0,299	<b>&lt;0,001</b>
<b>D-dimer</b>	0,354	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ferritin</b>	0,421	<b>&lt;0,001</b>
<b>Interleukin 6</b>	0,365	<b>0,002</b>
<b>Urea (szérum)</b>	0,575	<b>&lt;0,001</b>
<b>Szérum kreatinin</b>	0,317	<b>&lt;0,001</b>
<b>Szisztolés vérnyomás</b>	0,065	0,331

Spearman-féle rangkorrelációs elemzés. Félkövér betűtípussal kerültek kiemelésre a szignifikáns eltérések. A-DROP: Életkor, Dehidrátság, Légzési elégtelenség, Zavartság, Alacsony vérnyomás.

A Spearman-féle rangkorrelációs elemzést alkalmazva az A-DROP pontszám szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a fehérvérsejt- és neutrofilszámmal, valamint a CRP, a PCT, az LDH, a D-dimer, a ferritin, az IL-6, az urea és a kreatinin értékekkel (5. táblázat).

A klinikai kimenetel függő változóinak összefüggését a gyűjtött, független változókkal többváltozós regressziós analízissel is vizsgáltuk. Eredményeink alapján az intenzív osztályos felvétel az obezitással és az A-DROP pontszámmal mutatott szignifikáns összefüggést ( $p < 0,05$ ), míg a lélegeztetéssel az obezitás és az A-DROP pontszám mellett a „CTSS-Pan”-pontszám ( $p < 0,05$ ). A halálózással az obezitás, illetve a laborparaméterek közül az abszolút neutrofilszám, a PCT és a szérum urea koncentráció mutatott szignifikáns ( $p < 0,05$ ) összefüggést (6. táblázat).

**6. táblázat:** A klinikai kimenetel indikátorainak többváltozós regressziós analízise

<i>Függő változó</i>	<i>Független változó</i>	<i>Esélyhányados</i>	<i>95% CI</i>	<i>p érték</i>
<b>Intenzív osztályos felvétel</b>	A-DROP	4,885	1,574-14,930	<b>0,006</b>
	Obezitás	3,839	1,419-10,385	<b>0,008</b>
<b>Lélegeztetés</b>	CTSS-Pan	3,348	1,096-10,229	<b>0,034</b>
	A-DROP	8,519	2,520-28,804	<b>0,001</b>
	Obezitás	3,643	1,238-10,715	<b>0,019</b>
<b>Halálózás</b>	Obezitás	1,666	0,632-6,948	<b>0,008</b>
	Neutrofil szám	0,044	0,021-4,225	<b>0,040</b>
	Prokalcitonin	1,872	0,822-5,184	<b>0,023</b>
	Urea (szérum)	0,165	0,082-4,075	<b>0,044</b>

Bináris logisztikus regresszió. A változók többszörös összehasonlításánál a stepwise módszert használtunk. Félkövér betűtípussal kerültek kiemelésre a szignifikáns korrelációk. A-DROP: Életkor, Dehidráltóság, Légzési elégtelenség, Zavartság, Alacsony vérnyomás. CTSS-Pan: mellkas CT súlyossági pontszám (Pan és mtsai (102)). CI: konfidencia intervallum.

## 6.2. II. vizsgálat

### 6.2.1. A COVID-19 pneumónia miatt hospitalizált és felvételkor mellkas CT-n átesett betegek jellemzői

A vizsgálatba bevont 227 beteg jellemzőit a 7. táblázat foglalja össze. A betegek közül 144 volt férfi és 83 nő. Átlagéletkoruk  $56,2 \pm 7,8$  év (40-76 év) volt. A tünetek jelentkezésétől a kórházi felvételig eltelt idő (betegségtartam)  $8,4 \pm 5,2$  nap (1-35 nap) volt. 18,2%-uk dohányzott aktuálisan és 7,1%-uk 1 hónapos kórelőzményében szerepelt gyógyszeres immunszuppresszív kezelés COVID-19-től eltérő ok miatt. A betegek kórelőzményében magasvérnyomás betegség 65,6%-ban, diabetes mellitus 27,3%-ban, ISZB 22%-ban, COPD/asztma 21,6%-ban, korábbi stroke 6,2%-ban, krónikus veseelégtelenség 5,3%-ban, malignus megbetegedés 4,4%-ban szerepelt, illetve a betegek 30,4%-a volt obesez (7. táblázat). A betegek kétharmadának tüneteik között szerepelt láz, nehézlégzés és/vagy köhögés, míg 4%-uknál került leírásra zavart tudatállapot. A betegek jellemző volt az emelkedett CRP, ferritin, IL-6, LDH és D-dimer érték.

A vizsgált 227 betegből 39 hunyt el (17,2%), 48 beteg (21,1%) került intenzív osztályra. 45 (19,8%) beteget kellett lélegeztetni, ebből 9 (4%) beteg NIV, míg 36 (15,6%) beteg invazív lélegeztetésre szorult. A kórházi tartózkodás átlagos hossza  $12,2 \pm 6,9$  nap (2–48 nap) volt. A páciensek A-DROP pontszáma átlagosan  $0,93 \pm 0,78$  volt (7. táblázat).

**7. táblázat: Betegjellemzők**

<b>A kórházi felvételnél rögzített paraméterek</b>	<b>Teljes esetszám (n)</b>	<b>Átlag±SD/n (%)</b>	<b>Normál tartomány</b>
Kor (év)	227	56,2±7,8	-
Nő:férfi arány	227	83:144	-
Betegségtartam (nap)	227	8,4±5,2	-
C-reaktív protein (mg/l)	227	<b>121,8±97,9</b>	0,2-10
Abszolút fehérvérsejtszám (G/l)	227	8,8±6,0	4,4-11,3
Abszolút neutrofil sejtszám (G/l)	227	7,3±7,8	2-8
Abszolút limfocita sejtszám (G/l)	227	1,5±4,3	0,8-4
Vérlemezke szám (G/l)	227	257,2±108,1	150-400
Prokalcitonin (ng/ml)	164	0,86±7,39	0-0,5
Laktát dehidrogenáz (U/l)	227	<b>744,2±514,7</b>	230-460
D-dimer (ng/ml)	135	<b>2404,6±4301,4</b>	0-500
Ferritin (ng/ml)	122	<b>1202,7±1921,7</b>	20-300
Interleukin-6 (pg/ml)	66	<b>129,7±138,0</b>	0-7
Szérum urea (mmol/l)	227	6,5±4,5	2,9-8,5
Szérum kreatinin (μmol/l)	227	97,2±89,5	64-104
Láz	227	144 (63,4)	-
Dyspnoe	227	157 (69,2)	-
Köhögés	227	161 (70,9)	-
Zavart tudatállapot	227	9 (4,0)	-
PaO <sub>2</sub> (Hgmm)	199	58,4±16,2	80-100*
SaO <sub>2</sub> (%)	227	89,5±7,7	95-99*
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	227	139,4±23,3	90-140*
A-DROP pontszám	227	0,93±0,78	0-1*
Immunszuppresszív terápia	227	16 (7,1)	-
Dohányzás (aktuálisan)	66	12 (18,2)	-
CTSS-Pan	227	<b>14,6±6,7</b>	0
<b>Társbetegségek</b>	<b>Teljes esetszám (n)</b>	<b>n (%)</b>	
Magasvérnyomás (kórelőzmény)	227	149 (65,6)	-
Diabetes mellitus (kórelőzmény)	227	62 (27,3)	-
ISZB (kórelőzmény)	227	50 (22,0)	-
COPD/asztma (kórelőzmény)	227	49 (21,6)	-
Stroke (kórelőzmény)	227	14 (6,2)	-
Krónikus vesebetegség (kórelőzmény)	227	12 (5,3)	-
Malignóma (kórelőzmény)	227	10 (4,4)	-
Obezitás (kórházi felvételnél)	227	69 (30,4)	-
<b>Kimenetel</b>	<b>Teljes esetszám (n)</b>	<b>Átlag±SD/n (%)</b>	
Átlagos kórházi tartózkodás (nap)	227	12,2±6,9	-
Intenzív osztályos kezelés történt	227	48 (21,1)	-
Lélegeztetés történt	227	45 (19,8)	-
Non-invazív lélegeztetés	227	9 (4,0)	-
Invazív lélegeztetés	227	36 (15,6)	-
Halálozás	227	39 (17,2)	-

\*Életkor függő. Félkövérrel kerültek kiemelésre a szignifikánsan emelkedett átlagértékek. PaO<sub>2</sub>: az artériás vér parciális oxigénnyomása. SaO<sub>2</sub>: oxigén szaturáció. A-DROP: Életkor, Dehidráltóság, Légzési elégtelenség, Zavartság, Alacsony vérnyomás. CTSS-Pan: mellkas CT súlyossági pontszám (Pan és mtsai (102)). ISZB: iszkémiás szívbetegség. COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség.

## 6.2.2. A Pan-féle mellkas CT súlyossági pontrendszer és a mellkas CT mintázatok szerepe a COVID-19 asszociált tüdőgyulladás súlyosságának és prognózisának meghatározásában

Az átlagos „CTSS-Pan” a bevont 227 beteg esetében  $14,6 \pm 6,7$  volt (7. táblázat). A bináris analízisben az intenzív osztályos felvétel ( $p < 0,001$ ), a lélegeztetés ( $p < 0,001$ ) és a halálozás ( $p < 0,001$ ) is szignifikáns összefüggést mutatott a magasabb „CTSS-Pan” értékekkel (8. táblázat). Amennyiben elkülönítetten vizsgáltuk az invazív és non-invazív lélegeztetés összefüggését a „CTSS-Pan”-nal, úgy a nem lélegeztetettekhez képest szignifikánsan magasabb pontszámok voltak az invazívan lélegeztetetteknek ( $p < 0,001$ ) és a non-invazív módon lélegeztetetteknek ( $p = 0,014$ ) is. Nem tudunk azonban szignifikáns különbséget kimutatni az invazív és non-invazív módon lélegeztetett betegek „CTSS-Pan” értékei között ( $p = 0,524$ ).

A mellkas CT-n látott mintázatok és radiológiai jelek közül a tejüveghomály (68,3%), a limfadenopátia (38,8%), az utcakő rajzolat (38,3%) és a konszolidáció (34,4%) fordultak elő leggyakrabban. Ritkábbak voltak a subpleurális vonalak (14,5%), a pleurális folyadék (8,4%) és a fibrózis (1,4%) (8. táblázat).

**8. táblázat:** A Pan-féle mellkas CT súlyossági pontrendszer és a mellkas CT mintázatok összefüggése a klinikai kimenetellel COVID-19 pneumónia miatt hospitalizált betegekben

CT paraméter	A CT paramétert mutató betegszám (n) és arányuk a teljes 227 betegből (%)	Intenzív osztályos kezelés (Igen/Nem)	Lélegeztetés (Igen/Nem)	Halálozás (Igen/Nem)
		p érték		
CTSS-Pan	227(100)	<0,001	<0,001	<0,001
Tejüveghomály	155 (68,3)	0,679	0,698	0,794
Limfadenopátia	88 (38,8)	<b>0,041</b>	<b>0,044</b>	<b>0,049</b>
Utcakő rajzolat	87 (38,3)	<b>0,023</b>	0,062	0,851
Konszolidáció	78 (34,4)	0,579	0,141	<b>0,031</b>
Szubpleurális vonalak	33 (14,5)	<b>0,006</b>	<b>0,039</b>	0,089
Pleurális folyadék	19 (8,4)	0,968	0,884	0,712
Fibrózis	4 (1,8)	0,373	0,711	0,427

Mann-Whitney U próba történt. Félkövérrrel kerültek kiemelésre a szignifikáns különbségek. CTSS-Pan: mellkas CT súlyossági pontszám (Pan és mtsai (102)).

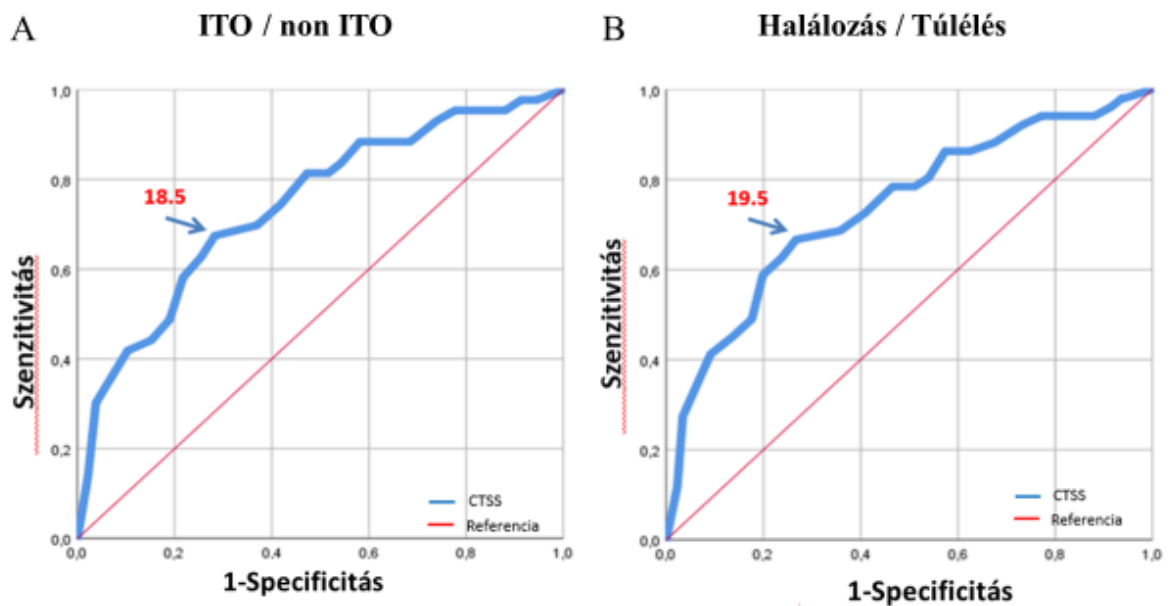
Szignifikáns összefüggést tudunk kimutatni a konzolidáció és a halálozás között ( $p=0,031$ ), de az intenzív osztályos elhelyezés és a lélegeztetés vonatkozásában ezt nem tudtuk bizonyítani. Az utcakő rajzolat szignifikáns összefüggést mutatott az intenzív osztályos felvétellel ( $p=0,023$ ), de a lélegeztetéssel és a halálozással nem. A limfadenopátia az intenzív osztályos felvétellel ( $p=0,041$ ), a lélegeztetéssel ( $p=0,044$ ) és a halálozással ( $p=0,049$ ) is szignifikáns összefüggést mutatott. A subpleurális vonalak jelenléte esetén szignifikánsan alacsonyabb volt az intenzív osztályos felvétel ( $p=0,006$ ) és a lélegeztetés ( $p=0,039$ ) szükségessége, továbbá a halálozás is tendenciát mutatott ezirányba ( $p=0,089$ ) (8. táblázat). A tejüveghomály, a fibrózis és a pleurális folyadék nem mutatott összefüggést a vizsgált klinikai kimenetek egyikével sem, bár megjegyzendő, hogy a fibrózist, illetve a pleurális folyadékot mutató betegek száma alacsony volt (8. táblázat).

A ROC analízis alapján a 18,5 feletti „CTSS-Pan” szignifikánsan jelezte előre az intenzív osztályos felvételt ( $p=0,026$ ), a 19,5 feletti pontszám pedig a halálozást ( $p<0,001$ ) (9. táblázat és 4. ábra).

**9. táblázat:** A CTSS-Pan összefüggése az intenzív osztályos elhelyezéssel és a halálozással (ROC görbe analízis).

Paraméter	Intenzív osztályos felvétel (Igen/Nem)				
	Küszöbérték	Szenzitivitás	Specificitás	ROC görbe alatti terület	p érték
<b>CTSS-Pan</b>	18,5	0,628	0,739	0,609±0,050	<b>0,026</b>
Paraméter	Halálozás (Igen/Nem)				
	Küszöbérték	Szenzitivitás	Specificitás	ROC görbe alatti terület	p érték
<b>CTSS-Pan</b>	19,5	0,618	0,767	0,728±0,049	<b>&lt;0,001</b>

ROC analízis történt. Félkövérrel kerültek kiemelésre a szignifikáns eltérések. CTSS-Pan: mellkas CT súlyossági pontszám (Pan és mtsai (102)).



**4. ábra.** ROC görbe analízis. A Pan-féle (102) mellkas CT súlyossági pontszám összefüggése az intenzív osztályos (ITO) felvétellel (A) és a halálózással (B) COVID pneumónia miatt hospitalizált betegeknél.

### 6.2.3. A mellkas CT súlyossági pontszám összefüggése a klinikai paraméterekkel

A Spearman-féle korrelációs analízis alapján a „CTSS-Pan” szignifikáns pozitív korrelációt mutatott az életkorral, a fehérvérsejtszámmal, a vérlemezkeszámmal, a PCT, a CRP, az IL-6, az LDH, a ferritin, az urea, a D-dimer értékekkel és az A-DROP pontszámmal. A „CTSS-Pan” fordított korrelációt mutatott a PaO<sub>2</sub> és a SaO<sub>2</sub> paraméterekkel, valamint a limfocitaszámmal (10. táblázat).

**10. táblázat:** A Pan-féle mellkas CT súlyossági pontszám klinikai paraméterekkel mutatott szignifikáns összefüggései

<i>Paraméter</i>	<i>CCTS-Pan</i>	
	<i>R érték</i>	<i>p érték</i>
<b>Életkor</b>	0,187	<b>0,005</b>
<b>Abszolút fehérvérsejtszám</b>	0,235	<b>&lt;0,001</b>
<b>Abszolút limfocitaszám</b>	-0,15	<b>0,024</b>
<b>Abszolút vérlemezkeszám</b>	0,138	<b>0,007</b>
<b>C-reaktív protein</b>	0,545	<b>&lt;0,001</b>
<b>Prokalcitonin</b>	0,397	<b>&lt;0,001</b>
<b>Laktát dehidrogenáz</b>	0,549	<b>&lt;0,001</b>
<b>D-dimer</b>	0,23	<b>0,008</b>
<b>Ferritin</b>	0,312	<b>0,001</b>
<b>Interleukin 6</b>	0,294	<b>0,02</b>
<b>Úrea</b>	0,197	<b>0,003</b>
<b>PaO<sub>2</sub></b>	-0,388	<b>&lt;0,001</b>
<b>SaO<sub>2</sub></b>	-0,467	<b>&lt;0,001</b>
<b>A-DROP pontszám</b>	0,322	<b>0,002</b>

Spearman-féle korrelációs analízis történt. Félkövérrel kerültek kiemelésre a szignifikáns összefüggések. PaO<sub>2</sub>: az artériás vér parciális oxigénnyomása. SaO<sub>2</sub>: oxigén szaturáció. A-DROP: Életkor, Dehidráltóság, Légzési elégtelenség, Zavartság, Alacsony vérnyomás. CTSS-Pan: mellkas CT súlyossági pontszám (Pan és mtsai (102)).

#### **6.2.4. A mellkas CT súlyossági pontrendszerek prognosztikus értékének összehasonlítása**

Miután számítottuk a „CTSS-Pan”-t (107) 227 COVID-19 pneumóniás beteg felvételi mellkas CT képanyaga alapján és megvizsgáltuk a pontszám összefüggését a klinikai kimenetellel, közülük random módon kiválasztott 98 esetről a „CTSS-Yang” (95) és a „CTSS-Yuan” (19) pontrendszert is alkalmaztuk. A 98 betegnél a felvételi CT adatokból számított átlagos „CTSS-Pan” 13,56±6,70, a „CTSS-Yang” 20,67±9,28, a „CTSS-Yuan” pedig 24,69±13,87 volt. Spearman-féle elemzéssel vizsgálva a pontrendszerek közötti korrelációt, a „CTSS-Pan” szoros összefüggést mutatott a „CTSS-Yang” (R=0,899; p<0,001) és „CTSS-Yuan” (R=0,909; p<0,001) pontrendszerekkel és a „CTSS-Yang” is szoros korrelációt mutatott a „CTSS-Yuan” (R=0,928; p<0,001) rendszerrel.

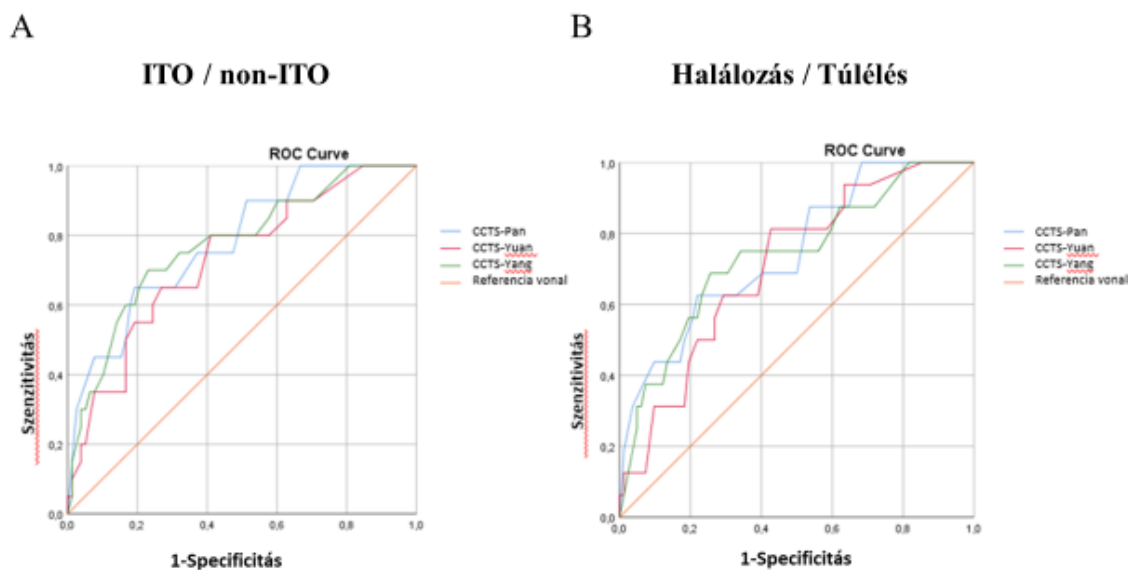
A klinikai kimenetel vonatkozásában mindhárom pontrendszer szignifikáns különbséget tudott tenni az elhunyt és a túlélő betegcsoport között, illetve az intenzív osztályos felvételt igénylők és nem igénylők között (11. táblázat).

**11. táblázat:** Az elhunytak és a túlélők, valamint az intenzív osztályra kerülők és nem kerülők pontszámának összehasonlítása a „CTSS-Pan”, a „CTSS-Yang” és a „CTSS-Yuan” pontrendszerek alkalmazását követően.

Pontrendszer	Túlélő (n=82)	Elhunyt (n=16)	p érték	non-ITO (n=78)	ITO (n=20)	p érték
CTSS-Pan	12,6±6,4	18,4±6,1	<b>0,002</b>	12,2±6,3	18,0±5,7	<b>&lt;0,001</b>
CTSS-Yang	19,3±8,7	27,7±9,4	<b>0,003</b>	18,7±8,4	28,2±9,0	<b>&lt;0,001</b>
CTSS-Yuan	23,1±13,2	33,1±14,5	<b>0,008</b>	22,3±12,7	33,9±14,7	<b>0,002</b>

Félkövér betűtípussal kerültek kiemelésre a szignifikáns különbségek. n: esetszám. CTSS: mellkas CT súlyossági pontszám. ITO: intenzív osztályos kezelés történt. non-ITO: nem történt intenzív osztályos kezelés. A Pan és mtsai, CTSS-Pan (102), a Yang és mtsai CTSS-Yang (95) és a Yuan és mtsai CTSS-Yuan (19) által javasolt pontrendszer.

Elvégeztük a három pontrendszerrel nyert adatok ROC elemzését a halálozás és a túlélés, valamint annak tekintetében, hogy történt-e intenzív osztályos felvétel vagy nem. Nem találtunk szignifikáns különbséget a 3 pontrendszer prognosztikus teljesítménye között (5. ábra).



**5. ábra.** ROC görbe analízis. A 3 mellkas CT súlyossági pontrendszer (CTSS-Pan (102)), CTSS-Yang (95), CTSS-Yuan (19)) összefüggésének elemzése halálozás/túlélés és intenzív osztályos felvétel (ITO) / nem történt intenzív osztályos felvétel (non-ITO) vonatkozásában.

A  $\chi^2$  és Fischer-féle egzakt próba segítségével meghatároztuk azon döntési határértékeket, amelyek alkalmasak a kedvező (nem került intenzív osztályra, túlélte) és kedvezőtlen (intenzív osztályos elhelyezésre került, elhunyt) klinikai kimenetel közötti különbségtételre. A közös küszöbérték a „CTSS-Pan” esetében 17-nek, a „CTSS-Yang” rendszernél 23-nak, míg a „CTSS-Yuan”-nál 28-nak adódott (12. táblázat).

**12. táblázat:** A CTSS pontrendszerek küszöbértékei a klinikai kimenetel meghatározására

<b>CTSS Pontrendszer</b>	<b>Túlélő</b>	<b>Elhunyt</b>	<b>p érték</b>	<b>OR</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>
	(n)	(n)		(95% CI)		
<b>CCTS-Pan &gt; 17</b>	18	10	<b>0,002</b>	5,9 (1,9-18,5)	0,357	0,914
<b>CCTS-Pan ≤ 17</b>	64	6				
<b>CCTS-Yang &gt; 23</b>	22	11	<b>0,001</b>	6 (1,9-19,2)	0,333	0,923
<b>CCTS-Yang ≤ 23</b>	60	5				
<b>CCTS-Yuan &gt; 28</b>	24	9	<b>0,037</b>	3,1 (1,0-9,3)	0,273	0,892
<b>CCTS-Yuan ≤ 28</b>	58	7				
<b>CTSS Pontrendszer</b>	<b>non-ITO</b>	<b>ITO</b>	<b>p érték</b>	<b>OR</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>
	(n)	(n)		(95%CI)		
<b>CCTS-Pan &gt; 17</b>	15	13	<b>&lt;0,001</b>	7,8 (2,7-22,9)	0,464	0,9
<b>CCTS-Pan ≤ 17</b>	63	7				
<b>CCTS-Yang &gt; 23</b>	19	14	<b>&lt;0,001</b>	7,2 (2,4-21,5)	0,424	0,908
<b>CCTS-Yang ≤ 23</b>	59	6				
<b>CCTS-Yuan &gt; 28</b>	21	12	<b>0,005</b>	4,1 (1,5-11,3)	0,364	0,877
<b>CCTS-Yuan ≤ 28</b>	57	8				

Félkövér, dőlt betűtípussal kerültek kiemelésre a szignifikáns különbségek. CTSS: mellkas CT súlyossági pontszám. ITO: intenzív osztályos kezelés történt. non-ITO: nem történt intenzív osztályos kezelés. OR: esélyhányados. PPV: pozitív prediktív érték. NPV: negatív prediktív érték. A Pan és mtsai., CTSS-Pan (102), a Yang és mtsai CTSS-Yang (95) és a Yuan és mtsai CTSS-Yuan (19) által javasolt pontrendszer.

A klinikai kimenetek vonatkozásában az esélyhányados mellett, a pozitív és a negatív prediktív érték került meghatározásra. Az adott küszöbértékeket alkalmazva a halálozás esélyhányadosa túlélés ellenében (95% CI mellett) a „CTSS-Pan” pontrendszerénél 5,9, a „CTSS-Yang”-nál 6,0, míg a „CTSS-Yuan”-nál 3,1 volt (12. táblázat). Intenzív osztályos elhelyezési szükséglet tekintetében ezen esélyhányadosok „CTSS-Pan”-nál 7,8, a „CTSS-Yang”-nál 7,2, míg a „CTSS-Yuan”-nál 4,1 voltak (12. táblázat). A három pontrendszer közül a „CTSS-Pan” pontrendszernek volt a legmagasabb pozitív prediktív értéke annak tekintetében, hogy a halálozás bekövetkezett-e vagy nem, illetve szükségessé vált-e intenzív osztályos elhelyezés vagy nem. Jó volt a „CTSS-Pan” negatív prediktív értéke is, megjegyezve, hogy mindhárom pontrendszer negatív prediktív értéke 90% körülnek adódott (12. táblázat).

A túlélő 82 beteg adatait elemezve, mindhárom mellkas CT súlyossági pontrendszer alacsony mértékű, de szignifikáns korrelációt mutatott a hospitalizációs napok számával. Itt is jobban teljesített a „CTSS-Pan” ( $R=0,407$ ,  $p<0,001$ ) a „CTSS-Yang” ( $R=0,353$ ,  $p=0,001$ ) és a „CTSS-Yuan” pontrendszerhez viszonyítva ( $R=0,385$ ,  $p<0,001$ ).

### **6.3. III. vizsgálat**

#### **6.3.1. A betegjellemzők**

A III. vizsgálatunkba 104 beteget választottunk be. 52 beteg részesült egy vagy két alkalommal TCZ kezelésben, míg a kontroll csoportba választott 52 beteg nem kapott TCZ kezelést a szisztémásan adott kortikoszteroidot is tartalmazó standard terápia mellé. A két csoport betegszám, nem, kor, betegségtartam (tünetek jelentkezésétől a kórházi felvételig eltelt idő), tüdőérintettség kiterjedése („CTSS-Pan”), szisztémás kortikoszteroid és antivirális terápia alkalmazás tekintetében illesztésre került, így a csoportok e paramétereinek átlagai értelemszerűen nem különböztek szignifikánsan. A betegek főbb jellemzőit a 13. táblázat tartalmazza. Mindkét csoportba 35 férfi és 17 nőbeteget vontunk be. A TCZ-kezelt csoportban az átlagéletkor  $60,2\pm 9,6$  év (37–78 év), míg a nem kezelt csoportban  $60,1\pm 9,8$  év (40–76 év) volt. A TCZ-kezelt és nem kezelt csoportban a betegségtartam  $9,75\pm 3,66$  nap (1–17 nap) és  $9,65\pm 3,46$  nap (1–15 nap), míg a „CTSS-Pan”  $19,9\pm 4$  és  $20,2\pm 4,2$  volt.

**13. táblázat:** A tocilizumab kezelésben részesültek és nem részesültek (kontroll) jellemzői

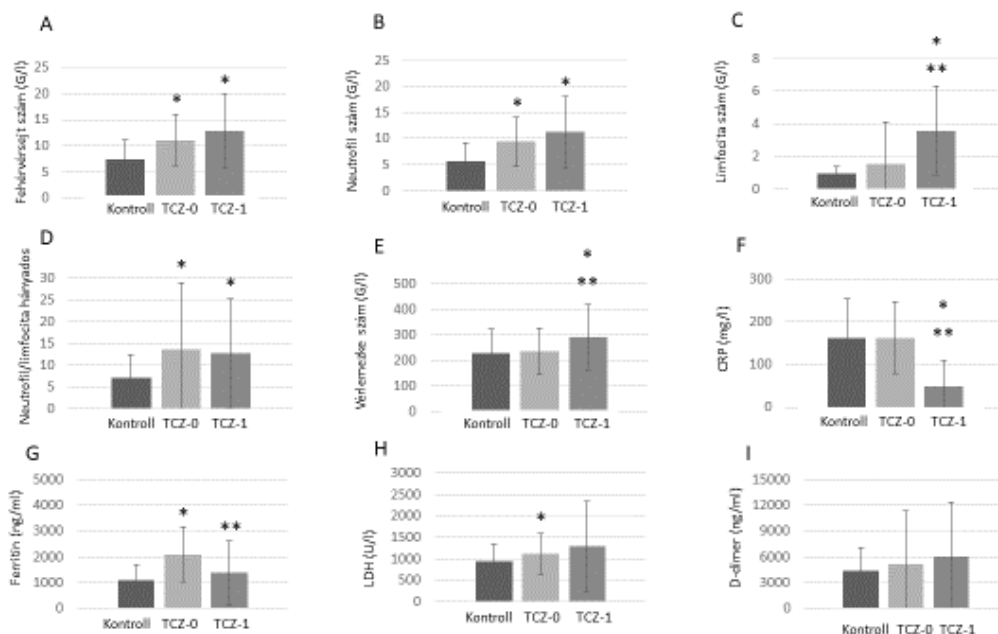
Paraméterek	TCZ kezelt betegek	Kontroll betegek (nem TCZ kezelt)	p érték*
<b>Általános jellemzők</b>			
Betegszám, n	52	52	1
Életkor, év átlag±SD (intervallum)#	60,2±9,6 (37-78)	60,1±9,8 (40-76)	0,968
Nő: férfi arány, n	17:35	17:35	0,855
A tünetek jelentkezésétől a kórházi felvételig eltelt idő, átlag nap±SD (intervallum)#	9,75±3,66 (1-17)	9,65±3,46 (1-15)	0,877
Reumatológussal történt konzultáció, n (%)#	31 (60)	0 (0)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kezelések</b>			
TCZ dózis, n (%)			
1 dózis	19 (37)	-	-
2 dózis	33 (63)	-	-
TCZ kezelés megkezdésének helye, n (%)			
Általános osztály	28 (54)	-	-
Intenzív osztály	24 (46)	-	-
Antivirális kezelés, n (%)#	52 (100)	52 (100)	1
Kortikoszteroid kezelés, n (%)#	52 (100)	52 (100)	1
<b>Labor biomarkerek</b>			
PaO <sub>2</sub> (Hgmm), átlag±SD#	50,4±6,9	54,7±10,9	0,071
SaO <sub>2</sub> (%), átlag±SD#	83,0±8,5	86,6±8,5	0,08
Abszolút fehérvérsejtszám (G/l), átlag±SD#	11,10±4,86	7,38±3,71	<b>&lt;0,001</b>
Abszolút neutrofil szám (G/l), átlag±SD#	9,37±4,68	5,67±3,51	<b>&lt;0,001</b>
Abszolút limfocita szám (G/l), átlag±SD#	1,53±2,59	0,96±0,44	0,118
Neutrofil-limfocita arány, átlag±SD#	13,6±15,4	7,0±5,4	<b>0,005</b>
Abszolút vérlemezke szám (G/l), átlag±SD#	236,6±90,7	228,2±93,4	0,668
CRP (mg/l), átlag±SD#	162,0±83,7	162,5±91,1	0,725
IL-6 (pg/ml), átlag±SD#	327,5±473,5	91,7±113,2	<b>0,003</b>
Ferritin (ng/ml), átlag±SD#	2100,3±3065,6	1075,3±637,1	<b>0,026</b>
PCT (ng/ml), átlag±SD#	0,08±0,34	0,22±0,17	0,081
LDH (U/l), átlag±SD#	1116,5±471,2	941,4±394,2	<b>0,02</b>
D-dimer (ng/ml), átlag±SD#	5115,7±6238,0	4384,1±2718,0	0,275
<b>Képkötő</b>			
CTSS-Pan, átlag n±SD#	19,9±4,0	20,2±4,2	0,899
<b>Klinikai kimenetel</b>			
Intenzív osztályos felvétel, n (%)	34 (65)	42 (81)	0,146
Lélegeztetés, n (%)	33 (63)	40 (77)	0,204
Halálozás, n (%)	23 (44)	33 (63)	<b>0,04</b>
A kórházi tartózkodás ideje, átlag nap±SD	17,1±7,3	15,8±8,1	0,515
A kórházi tartózkodás hossza a TCZ beadását követően, átlag nap±SD	14,5±7,8	-	-

#Kiindulási paraméterek. \* Félkövér betűtípussal kerültek kiemelésre a szignifikáns különbségek. Rövidítések: CRP, C-reaktív protein; CT, computertomográfia; CTSS-Pan, Pan és mtsai (102) által javasolt mellkas CT súlyossági pontszám; IL, interleukin; LDH, laktát dehidrogenáz; p, szignifikancia szint; PaO<sub>2</sub>, az artériás vér parciális oxigénnyomása; PCT, prokalcitonin; SaO<sub>2</sub>, oxigén szaturáció; SD, standard deviáció; TCZ, tocilizumab.

A kiindulási laborparaméterek tekintetében megállapítható, hogy a TCZ-kezelt betegek esetében szignifikánsan magasabb volt több MIS/citokinvihar fennállását jelző biomarker szintje a kontroll csoporthoz viszonyítva. A TCZ-kezelt csoport laborjában magasabb volt az abszolút fehérvérsejtszám ( $p < 0,001$ ), az abszolút neutrofilejtszám ( $p < 0,001$ ), a neutrofil-limfocita arány ( $p = 0,005$ ), az IL-6 ( $p = 0,003$ ), a ferritin ( $p = 0,026$ ) és az LDH ( $p = 0,020$ ) érték a kontroll csoporthoz viszonyítva (13. táblázat). A betegek oxigenizációja a TCZ-kezelt csoportban volt rosszabb, de a különbség nem érte el a szignifikáns mértéket. A TCZ kezelés indikációjának felállítása előtt 31 esetben (60%) történt konzultáció a kezelésben jártas reumatológus/immunológus szakemberrel, míg ez 21 esetben (40%) nem történt meg. A kontroll csoport egyik eseténél sem történt konzultáció reumatológus/immunológus szakemberrel. Az 52 TCZ-kezelt beteg közül 19 fő (37%) részesült egy kezelésben, míg 33 fő (63%) kapott két dózist. 28 beteg TCZ kezelését (54%) már az általános osztályon megkezdték, míg 24 betegnél (46%) az intenzív osztályon indították a terápiát (13. táblázat). 3 olyan beteg volt, aki az első dózist általános osztályon, míg a másodikat már intenzív osztályon kapta. A TCZ-kezelt betegek dokumentációjában nem találtunk TCZ mellékhatásra utaló feljegyzést.

### **6.3.2. A tocilizumab hatása a klinikai kimenetelre és a MIS biomarkereire**

A TCZ-kezelt és a TCZ kezelésben nem részesült kontroll csoport jellemzőit klinikai kimenetel (intenzív osztályos felvétel, lélegeztetés, halálozás) vonatkozásában a 13. táblázat foglalja össze. A TCZ-kezeltékben az intenzív osztályra történő felvétel 65%-ban, míg a kontroll csoportnál 81%-ban vált szükségessé ( $p = 0,146$ ). A lélegeztetés előfordulásának aránya 63% és 77% volt ( $p = 0,204$ ) a két csoportban. A halálozás aránya szignifikánsan ( $p = 0,040$ ) alacsonyabb volt a TCZ-kezeltéknél (44%), mint a kontroll csoportban (63%). A kórházi tartózkodás átlagos hossza a TCZ-kezeltéknél 17,1 nap, míg a kontrolloknál 15,8 nap volt ( $p = 0,515$ ).



**6. ábra.** Labor biomarkerek a tocilizumab kezeltékben (kezelés előtt: TCZ-0, kezelés után: TCZ-1) és a kontroll csoportban. (A) abszolút fehérvérsejtszám, (B) abszolút neutrofilszám, (C) abszolút limfocitaszám, (D) neutrofil-limfocita hányados, (E) vérlemezkeszám, (F) C-reaktív protein érték, (G) ferritin érték, (H) LDH érték, (I) D-dimer érték. Jelmagyarázat: \*,  $p < 0,05$  a kontroll csoporthoz viszonyítva; \*\*  $p < 0,05$  a TCZ-0-hoz viszonyítva.

A 6. ábrán láthatóak a biomarkerek értékei a TCZ kezelés előtt és után, illetve a kontroll csoportban. Az abszolút fehérvérsejtszám szignifikánsan magasabb volt a TCZ-kezelt betegek kezelés előtti (TCZ-0) és kezelés utáni (TCZ-1) laborjában a kontroll csoporthoz viszonyítva ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ), de nem változott szignifikáns mértékben a kezelés után ( $p = 0,234$ ) (6.A ábra). Ugyancsak magasabb volt az abszolút neutrofilszám a TCZ kezelt betegek kezelés előtti (TCZ-0) és utáni (TCZ-1) laborjában a kontroll csoporthoz viszonyítva ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ), de itt sem észleltünk szignifikáns változást a kezelést követően ( $p = 0,222$ ) (6.B ábra). Alacsony volt a kiindulási abszolút limfocitaszám mind a kontroll csoportban, mind a TCZ-0 laborban, mely szignifikánsan emelkedett a TCZ kezelést követő laborban (TCZ-1), mind a kontrollhoz ( $p = 0,035$ ), mind a TCZ-0-hoz ( $p = 0,037$ ) viszonyítva (6.C ábra). A kontroll csoportban a neutrofil-limfocita arány alacsonyabb volt a TCZ-kezelt csoport kezelés előtti (TCZ-0) ( $p = 0,005$ ) és a kezelés utáni (TCZ-1) értékéhez viszonyítva ( $p < 0,001$ ) egyaránt. A neutrofil-limfocita arány a kezelést követően azonban nem változott szignifikánsan ( $p = 0,455$ ) (6.D ábra). A TCZ kezelést követően (TCZ-1) szignifikánsan magasabb vérlemezkeszám volt mérhető a TCZ-0 ( $p = 0,003$ ) laborhoz és a kontroll csoporthoz ( $p = 0,004$ ) viszonyítva is. A vérlemezkeszám

a TCZ-0 laborban és a kontroll csoportban hasonló volt (6.E ábra). A CRP érték nem tért el szignifikánsan a TCZ-0 csoportban a kontroll csoporthoz képest és szignifikánsan csökkent a kezelést követően mind a kontrollhoz ( $p < 0,001$ ), mind a TCZ-0-hoz ( $p < 0,001$ ) viszonyítva (6.F ábra). A ferritin érték szignifikánsan magasabb volt a TCZ-0 laborban a kontrollhoz viszonyítva ( $p = 0,014$ ) és szignifikánsan csökkent a kezelést követően a TCZ-0-hoz viszonyítva ( $p = 0,043$ ) (6.G ábra). A kezelés előtti (TCZ-0) LDH érték emelkedett volt a kontroll csoporthoz képest ( $p = 0,026$ ) és nem mutatott szignifikáns változást a kezelést követően sem a TCZ-0-hoz ( $p = 0,229$ ), sem a kontrollhoz képest ( $p = 0,225$ ) (6.H ábra). A D-dimer érték vonatkozásában a három vizsgált csoport nem tért el egymástól szignifikáns mértékben (6.I ábra).

Összehasonlítottuk azon betegek jellemzőit, akiknek a TCZ kezelését még az általános osztályon ( $n = 28$ ) megkezdték azokkal, akiknek a kezelése már az intenzív osztályon ( $n = 24$ ) indult (14. táblázat). A két csoport nem tért el egymástól szignifikánsan kor és tünettartam tekintetében. Az intenzív osztályon kezelt betegek csoportjában a betegek 88%-a férfi volt, míg a nemek megoszlása az általános osztályon kezelt körében kiegyensúlyozott volt, mely különbség szignifikáns volt ( $p = 0,017$ ). Az általános osztályon TCZ kezelésben részesültek 79%-a esetében történt konzultáció reumatológus/immunológus szakemberrel, míg ez az intenzív osztályon csak 38%-ban történt meg ( $p = 0,005$ ). Akiknek a TCZ kezelését még az általános osztályon megkezdték, azoknak csak 36%-a került később intenzív osztályra ( $p < 0,001$ ), 36%-a került lélegeztetésre ( $p < 0,001$ ) és csupán 7%-uk hunyt el, míg a halálozás az intenzív osztályon TCZ-kezelteknél 88% volt ( $p < 0,001$ ). Megjegyzendő, hogy azon betegcsoportban, akiknél az intenzív osztályon kezdték meg a TCZ kezelést, szignifikánsan alacsonyabb volt a kiindulási  $PaO_2$  ( $p = 0,046$ ) és az  $SaO_2$  ( $p = 0,019$ ) érték, valamint szignifikánsan magasabb volt az abszolút fehérvérsejtszám ( $p < 0,001$ ), az abszolút neutrofilszám ( $p = 0,002$ ), a neutrofil-limfocita arány ( $p = 0,017$ ), az LDH ( $p = 0,016$ ) és a D-dimer koncentráció ( $p < 0,001$ ). A TCZ kezelés után az intenzív osztályon kezeltéknél továbbra is szignifikánsan magasabb volt az abszolút fehérvérsejtszám ( $p = 0,027$ ), az abszolút neutrofilszám ( $p = 0,013$ ) és a neutrofil-lymphocita hányados ( $p = 0,025$ ), mint az általános osztályon kezeltéknél. A vérlemezkeszám az általános osztályon történt TCZ-kezelést követően szignifikánsan magasabbá vált ( $p = 0,039$ ), míg a ferritin ( $p = 0,039$ ), az LDH ( $p = 0,019$ ) és a D-dimer ( $p = 0,008$ ) szignifikánsan alacsonyabb értéket mutatott az intenzív osztályos TCZ kezeléshez képest (14. táblázat).

**14. táblázat:** Az általános osztályon és az intenzív osztályon (ITO) indított tocilizumab kezelésben részesült betegek jellemzőinek összevetése

Paraméterek	Tocilizumab kezelés általános osztályon	Tocilizumab kezelés ITO-n	p érték*
<b>Betegjellemzők</b>			
Betegszám, n	28	24	-
Életkor, év átlag±SD#	61,9±8,2	58,4±10,9	0,238
Nő:férfi arány, n	14:14	3:21	<b>0,017</b>
A tünetek jelentkezésétől a kórházi felvételig eltelt idő, átlag nap±SD#	9,63±3,93	9,58±3,57	0,971
Reumatológussal történt konzultáció, n (%)#	22 (79)	9 (38)	<b>0,005</b>
<b>Klinikai kimenetel</b>			
ITO fevétel, n (%)	10 (36)	24 (100)	<b>&lt;0,001</b>
Lélegeztetés, n (%)	10 (36)	24 (100)	<b>&lt;0,001</b>
Halálozás, n (%)	2 (7)	21 (88)	<b>&lt;0,001</b>
A kórházi tartózkodás ideje, átlag nap±SD	16,7±6,7	15,8±7,5	0,645
<b>Labor biomarkerek</b>			
PaO <sub>2</sub> -0 (Hgmm), átlag±SD	52,1±6,6	48,6±7,4	<b>0,046</b>
SaO <sub>2</sub> -0 (%), átlag±SD	86,1±5,8	79,8±9,8	<b>0,019</b>
WBC-0 (G/l), átlag±SD	8,71±2,94	13,6±5,1	<b>&lt;0,001</b>
WBC-1 (G/l), átlag±SD	10,6±3,8	15,5±8,8	<b>0,027</b>
NEU-0 (G/l), átlag±SD	7,17±2,58	11,5±5,1	<b>0,002</b>
NEU-1 (G/l), átlag±SD	8,68±3,03	14,0±8,4	<b>0,013</b>
LYMP-0 (G/l), átlag±SD	1,46±1,18	0,96±0,69	0,097
LYMP-1 (G/l), átlag±SD	1,64±2,01	1,14±0,71	0,325
NEU:LYMP-0, átlag±SD	7,75±7,35	18,0±17,6	<b>0,017</b>
NEU:LYMP-1, átlag±SD	9,63±7,16	16,8±14,1	<b>0,025</b>
PLT-0 (G/l), átlag±SD	224,2±85,9	245,7±98,5	0,473
PLT-1 (G/l), átlag±SD	318,6±87,8	235,6±137,5	<b>0,039</b>
CRP-0 (mg/l), átlag±SD	143,0±74,1	184,8±86,4	0,078
CRP-1 (mg/l), átlag±SD	43,6±67,7	51,9±49,3	0,658
IL6-0 (pg/ml), átlag±SD	303,2±659,3	375,9±288,2	0,659
Ferritin-0 (ng/ml), átlag±SD	1318,8±1040,8	2940,4±3670,2	0,074
Ferritin-1 (ng/ml), átlag±SD	871,4±613,2	1950,8±1624,0	<b>0,039</b>
PCT-0 (ng/ml), átlag±SD	<0,001	0,08±0-28	0,162
PCT-1 (ng/ml), átlag±SD	<0,001	1,35±4,00	0,148
LDH-0 (U/l), átlag±SD	1023,3±446,4	1366,4±474,9	<b>0,016</b>
LDH-1 (U/l), átlag±SD	773,9±379,7	2032,5±1542,8	<b>0,019</b>
D-dimer-0 (ng/ml), átlag±SD	1021,1±1048,4	8137,2±6731,6	<b>&lt;0,001</b>
D-dimer-1 (ng/ml), átlag±SD	3155,2±5040,1	8987,2±6731,6	<b>0,008</b>
<b>Képkeltő</b>			
CTSS-0, átlag n±SD#	19,2±4,3	21,1±2,9	0,176

#Kiindulási paraméterek. \* Félkövér betűtípussal kerültek kiemelésre a szignifikáns különbségek. Rövidítések: 0, kezelés előtti érték; 1, kezelés utáni érték; CRP, C-reaktív protein; CT, computertomográfia; CTSS-Pan, Pan és mtsai (102) által javasolt mellkas CT súlyossági pontszám; IL, interleukin; ITO, intenzív osztály; LDH, laktát dehidrogenáz; LYMP, limfocita szám; NEU, neutrofil szám; NEU:LYMP, neutrofil-limfocita arány; p, szignifikancia szint; PaO<sub>2</sub>, az artériás vér parciális oxigénnyomása; PCT, procalcitonin; SaO<sub>2</sub>, oxigén saturáció; SD, standard deviáció; TCZ, tocilizumab.

### **6.3.3. A klinikai-, labor- és képalkotó paraméterek összefüggései a tocilizumab kezeléssel**

A TCZ-kezelt csoportban (15. táblázat) és a kontroll csoportban (16. táblázat) elemeztük a klinikai kimenetel, a laborparaméterek és a képalkotók adatainak összefüggéseit Spearman-féle rangkorrelációs vizsgálattal. A szignifikáns korrelációkat a 15. és a 16. táblázat tartalmazza. Szignifikánsan jobb ( $p < 0,05$ ) klinikai kimenetelt észleltünk a lélegeztetés, az intenzív osztályos elhelyezés és a halálozás tekintetében azon TCZ-kezelt betegeknél, akiknél a kezelés előtt történt konzultáció reumatológus/immunológus szakorvossal és két dózis TCZ-t kaptak, mint azoknál, akiknél nem történt konzultáció és csak egy dózis TCZ-t kaptak (15. táblázat).

A MIS biomarkereként számontartott laborparaméterek közül az abszolút fehérvérsejtszám, az abszolút neutrofilszám, a neutrofil-limfocita arány, az IL-6, a CRP, a PCT, az LDH, a D-dimer emelkedett szintje, illetve a vérlemezke- és limfocitaszám csökkent értéke szignifikáns ( $p < 0,05$ ) összefüggést mutatott a rosszabb klinikai kimenetellel, az alacsonyabb kiindulási  $PaO_2$  és  $SaO_2$  értékekkel, valamint a „CTSS-Pan” értékével (15. táblázat). A „CTSS-Pan” korrelált ( $p < 0,05$ ) a hypoxia mértékével és a kiindulási IL-6, valamint D-dimer értékkel. Az alacsony  $SaO_2$  összefüggést ( $p = 0,025$ ) mutatott a halálozással (15. táblázat). A kezelés előtt és/vagy után meghatározott abszolút fehérvérsejtszám, abszolút neutrofilszám, limfocitaszám, neutrofil-limfocita arány, vérlemezkeszám, IL-6, CRP, PCT, LDH, D-dimer és „CTSS-Pan” paraméterek többnyire korreláltak ( $p < 0,05$ ) egymással, mely alapján alkalmasnak tűnnek a COVID-19 asszociált MIS azonosítására és a TCZ-kezelés hatásának felmérésére.

Ugyancsak elemeztük a gyűjtött klinikai adatok összefüggését a TCZ kezelés megkezdésének helyével (általános osztály vagy intenzív osztály). A reumatológus/immunológus szakorvossal történt konzultáció fordított korrelációt mutatott az intenzív osztályos kezelési igénnyel ( $p = 0,004$ ). Az intenzív osztályon történő TCZ kezelés tényével (az általános osztályos TCZ kezelés ellenében) pozitív korrelációt mutatott a TCZ terápia előtt és/vagy után meghatározott laborértékek közül az abszolút fehérvérsejtszám, az abszolút neutrofilszám, a neutrofil-limfocita arány, az IL-6, a CRP, a PCT, a LDH és a D-dimer paraméterrel, míg negatív korrelációt mutatott az oxigenizáció ( $PaO_2$  és  $SaO_2$ ) és a vérlemezkeszám ( $p < 0,05$ ). Az intenzív osztályon történő TCZ kezelés

ténye (általános osztály ellenében) ugyancsak pozitív korrelációt mutatott ( $p < 0,001$ ) a lélegeztetési igénnyel és a halálózással (15. táblázat).

Amint azt már korábban megállapítottuk, a kontroll csoport MIS biomarkerei alacsonyabbak voltak a TCZ-kezeltekhez képest. Ebben a csoportban az alacsonyabb vérlemezkeszám pozitív korrelációt mutatott a halálózással, valamint a lélegeztetés és az intenzív osztályos elhelyezés szükségletével ( $p < 0,05$ ). A „CTSS-Pan” a lélegeztetési igénnyel mutatott pozitív korrelációt ( $p = 0,021$ ) (16. táblázat). Az emelkedett abszolút neutrofil sejtszám és neutrofil-limfocita arány, az alacsony limfocita-és vérlemezkeszám, az emelkedett CRP, ferritin, PCT, LDH és D-dimer értékek szignifikáns korrelációt mutattak egymással és a csökkent oxigenizációval, így alkalmasak lehetnek a COVID-19 kórlefolyásának követésére még kevésbé kifejezett MIS tünetek mellett is (16. táblázat).





**16. táblázat:** a változók közötti szignifikáns összefüggések a kontroll csoportban

	NEU - 0	LYM - 0	NEU/LY M - 0	PLT - 0	CRP - 0	FER - 0	LDH - 0	DD - 0	PaO2 - 0	CTSS- PAN - 0	ITO	VENT
FER - 0												
PCT - 0	R = 0.309 p = 0.035		R = 0.377 p = 0.010			R = 0.566 p < 0.001						
LDH - 0						R = 0.358 p = 0.030						
DD - 0		R = -0.355 p = 0.021										
IL6 - 0												
PaO2 - 0					R = -0.312 p = 0.047			R = -0.391 p = 0.024				
SaO2 - 0							R = -0.347 p = 0.023	R = 0.616 p < 0.001				
CTSS-PAN - 0							R = 0.324 p = 0.022					
ITO				R = -0.405 p = 0.003						R = 0.318 p = 0.021	R = 0.891 p < 0.001	
VENT				R = -0.428 p = 0.002								
HALÁL				R = -0.400 p = 0.003							R = 0.542 p < 0.001	R = 0.627 p < 0.001

Rövidítések és magyarázatok: 0, kezelés előtt; 1, kezelés után; CRP, C-reaktív protein; CT, computertomográfia; CTSS-Pan, Pan és mtsai (102) által javasolt mellkas CT súlyossági pontszám; DD, D-dimer; FER, ferritin; ITO, interleukin; IL, interleukin; ITO, intenzív osztály; KONZ, reumatológiai/immunológiai konzílium; LDH, laktát dehidrogenáz; LYMP, limfocita szám; NEU, neutrofil szám; NEU:LYMP, neutrofil-limfocita arány; p, szignifikancia szint; PaO<sub>2</sub>, az artériás vér parciális oxigénnyomása; PCT, prokalcitonin; PLT, vérlemezke szám; R, korrelációs együttható; SaO<sub>2</sub>, oxigén szaturáció; TCZ, tocilizumab; VENT, lélegeztetés; WBC, abszolút fehérvérsejtszám.

## 7. Megbeszélés

### 7.1. I. vizsgálat

Egycentrumos kohorsz vizsgálatunkban 233 SARS-CoV-2 asszociált tüdőgyulladás miatt hospitalizált beteg adatait elemeztük retrospektív módon. Vizsgáltuk a kórelőzmény több elemének és számos, kórházi felvételnél rögzített klinikai- és laborparaméternek az összefüggését a későbbi klinikai kimenetellel, nevezetesen a lélegeztetési igénnyel, az intenzív osztályos elhelyezési szükséglettel és a halálozással. Megvizsgáltuk továbbá az A-DROP pneumónia súlyossági pontrendszer alkalmazhatóságát a COVID-19 pneumónia miatt kórházi felvételre került betegek állapotának felmérésében és a várható klinikai kimenetel meghatározásában.

A kórházi felvételnél a legtöbb beteg esetében emelkedett volt a CRP, az LDH, a D-dimer, a ferritin és az IL-6 érték. Ezek a biomarkerek túl az emelkedett fehérvérsejt- és neutrofilszám, a csökkent limfocitaszám, a PCT, az urea, a kreatinin, a PaO<sub>2</sub> és a SaO<sub>2</sub> is szignifikáns összefüggést mutattak a lélegeztetési igénnyel, az intenzív osztályos elhelyezési szükséglettel és a halálozással. A hospitalizáció hossza összefüggést mutatott a lélegeztetéssel és az intenzív osztályos ellátással. A betegek életkora a halálozással, a férfi nem a lélegeztetési szükséglettel mutatott összefüggést. Saját eredményeinket alátámasztja, hogy az emelkedett CRP érték, az IL-6, a ferritin, az LDH, a D-dimer, a neutrofil/limfocita és az urea/kreatinin arány más vizsgálatokban is leírásra került a COVID-19 asszociált MIS súlyosságának és prognózisának biomarkereiként (44,84,111). A D-dimer és CRP érték magasabb volt azon betegeknél, akik intenzív osztályos felvételre kerültek, mint azoknál, akik nem (84). A Sciascia és mtsai által publikált vizsgálatban a 3500 ng/ml küszöbérték feletti D-dimer érték rosszabb túléléssel párosult (68).

Vizsgálatunkban a magasvérnyomás betegség, az obezitás és a felvételnél észlelt zavartság összefüggést mutattak a lélegeztetési igénnyel, az intenzív osztályos elhelyezési szükséglettel és a halálozással egyaránt, míg az ISZB és a cukorbetegség a halálozással. Irodalmi adatok alapján az obezitás növeli COVID-19 betegek kockázatát arra, hogy kórházi felvétel, lélegeztetés és intenzív osztályos ellátás váljon szükségessé, továbbá tendencia mutatkozott a magasabb halálozás tekintetében is (112). A zavartságot

ugyancsak a COVID-19 kedvezőtlen klinikai kimenetelének markereként azonosították (113). Más vizsgálatokban a magasabb életkor, a férfi nem és számos társbetegség (cukorbetegség, máj-, vese-, hematológiai-, kardiopulmonális-, onkológiai- és immunológiai kórképek) esetében mutattak ki összefüggést a COVID-19 kedvezőtlen kimenetelével (74–76,114). Többváltozós regressziós analízisünk alapján az obezitás az intenzív osztályos elhelyezésnek, a lélegeztetésnek és a halálozásnak egyaránt független befolyásoló tényezője. Az A-DROP pontszám az intenzív osztályos elhelyezéssel és lélegeztetéssel mutatott szignifikáns összefüggést, míg a „CTSS-Pan” a lélegeztetéssel. Az általunk vizsgált paraméterek közül a halálozás független befolyásoló tényezőjének bizonyult még az abszolút neutrofilszám, a PCT és a szérum urea koncentráció.

Több, viszonylag szélesebb körben ismert és alkalmazott pontrendszer mellett a Japán Tüdőgyógyász Társaság által az A-DROP pontrendszer is validálásra került és jó hatékonyságúnak bizonyult a közösségben szerzett tüdőgyulladás (CAP) súlyosságának és rizikójának meghatározásában (17,71). Egyszerűsége és objektív meghatározhatósága miatt vetettük fel alkalmazását COVID-19 pneumóniás betegeknél. Saját vizsgálatunkban a betegek kórházi felvételkor meghatározott A-DROP pontszámainak átlaga 0,94 volt. A 2 vagy a feletti pontszám szignifikáns összefüggést mutatott mindhárom kedvezőtlen klinikai kimenetellel (intenzív osztályos felvétel, lélegeztetés, halálozás). Eredményeink egybecsengenek a korábban, a CAP vonatkozásában publikált vizsgálat adataival, melyek a 2 vagy a feletti A-DROP pontszámú betegek emelkedett halálozási rizikóját támasztották alá, hospitalizációjukat javasolva (71). Kutatásunkban az A-DROP pontszám szignifikáns összefüggést mutatott számos laborparaméterrel is (fehérvérsejt- és neutrofilszám, CRP, PCT, LDH, D-dimer, ferritin, IL-6, urea és kreatinin), melyek többsége az irodalomban a súlyos COVID-19, a MIS, illetve a citokinvihar biomarkereként került közlésre (44,84,111).

A fentiekben bemutatott I. vizsgálatunknak vannak erősségei és bizonyos korlátai. A vizsgálat fő értéke, hogy ez volt az első olyan nagyobb betegszámmal végzett vizsgálat, amely a SARS-CoV-2 asszociált tüdőgyulladásban az A-DROP prognosztikus értékét lélegeztetés, intenzív osztályos felvétel és halálozás vonatkozásában, számos klinikai és laboratóriumi markerrel összefüggésben, komplex módon vizsgálta. A vizsgálat limitációját jelentheti az egycentrumos kivitelezés és az ebből fakadó populációs szintű torzításlehetősége, illetve a más kohorsz vizsgálatokkal szemben történő validáció hiánya.

## 7.2. II. vizsgálat

A mellkas CT a tüdőben zajló patológiai folyamatok követésének objektív eszköze. A mellkas CT mintázatok leírása és a tüdőérintettség kiterjedésének számszerűsítése nagyon hasznos, objektív segítséget nyújthat a klinikusok számára a COVID-19 asszociált tüdőgyulladás súlyosságának meghatározásában (18–20,48,94,96,102). Egycentrumos, retrospektív vizsgálatunkban 227 COVID-19 pneumónia miatt kórházi felvételre került beteg mellkas CT-jét elemeztük. Felmértük a felvételnél történt mellkas CT-n ábrázolódó radiológiai mintázatokat és jelenségeket, valamint három szemikvantitatív módszer („CTSS-Pan”, „CTSS-Yang” és „CTSS-Yuan” (19,95,102)) szerint számítottunk mellkas CT súlyossági pontszámokat. Összehasonlítottuk a CT-k elemzése során nyert adatainkat a klinikai kimenetellel, így az intenzív osztályos felvétellel, a lélegeztetéssel, a halálozással, továbbá a kórházi kezelés hosszával. További széleskörű összehasonlítás történt még a felvételnél rögzített klinikai- és laborparaméterekkel, illetve a CAP kockázatbecslésére kifejlesztett A-DROP pontrendszer alkalmazása során számított értékekkel. Eredményeink alapján a magas kockázatú COVID-19 pneumóniás betegek kiszűrésének alkalmas eszközei lehetnek a mellkas CT súlyossági pontrendszerek. A klinikai kimenetelt meghatározó, általunk vizsgált pontrendszerek közül a „CTSS-Pan” bizonyult a leghasznosabbnak.

A 227 betegünkönél számított „CTSS-Pan” átlagértéke 14,6 volt. A 227 betegből random módon kiválasztott 98 betegnél az átlagos „CTSS-Yang”  $20.67 \pm 9.28$  pontnak adódott. Yang és mtsai, valamint Francone és mtsai vizsgálataikban magasabb pontszámot kaptak az általuk alkalmazott CTSS alapján a súlyos, mint az enyhe COVID-19 megbetegedésekben (20,95). Yang és mtsai vizsgálatukban a súlyos esetek elkülönítésének alsó küszöbértékét 19,5-nél határozták meg (95), míg Francone és mtsai a „CTSS-Pan”-t alkalmazva a súlyos COVID-19 betegeknél átlagosan  $17,4 \pm 3,1$  pontot mértek (20). Az irodalmi adatok alapján a vizsgálatunkba bevont betegek zömének súlyossági állapota a közepesen-súlyos, illetve súlyos COVID-19 tüdőgyulladás kategóriába sorolható, ami a klinikai paraméterekkel is összhangban van (95,102). A Francone és mtsai által közölt vizsgálatban a 18 és a feletti „CTSS-Pan” szignifikáns összefüggést mutatott a halálozással (20). Saját vizsgálatunkban a „CTSS-Pan” szignifikáns összefüggést mutatott az intenzív osztályos felvétellel, a lélegeztetéssel és a halálozással is. A ROC analízis alapján az intenzív osztályos felvétel szempontjából 18,5, míg a halálozás tekintetében 19,5 adódott

optimális küszöbértéknek 60-70% körüli szenzitivitás és specificitás mellett, ami egybeesik a Francone és mtsai által közölt adatokkal (20).

A „CTSS-Pan” pontszám vizsgálatunkban pozitív korrelációt mutatott az életkorral, az A-DROP pontszámmal, valamint a laborparaméterek közül az abszolút fehérvérsejtszám, a vérlemezkeszám, a PCT, a CRP, az IL-6, a ferritin, az LDH, a D-dimer és az urea értékekkel. Ugyanakkor negatív korrelációt mutatott a limfocitaszámmal, a PaO<sub>2</sub> és az SaO<sub>2</sub> értékekkel. Ez összhangban áll ezen biomarkerek COVID-19-ben betöltött szerepével. A COVID-19 előrehaladottabb stádiumaiban a túlzott szisztémás gyulladás dominál, mely további szöveti sérüléshez és a véralvadás zavarához vezet. A COVID-19 IIB-III. stádiumában nagy mennyiségben termelődnek a gyulladáshoz kapcsolódó markerek (IL-6, CRP, PCT, ferritin) és megemelkedik a tüdőszövet sérülését jelző LDH és a véralvadási zavarra utaló D-dimer szintje (9,23,44,83,88,111). A súlyos COVID-19 eseteiben a leukocitózis és a limfopénia jellemző laboreltérés (44,83,111). A tüdőkárosodás mértékének növekedése értelemszerűen összefüggést mutat a PaO<sub>2</sub> és az SaO<sub>2</sub> csökkenésével (88,102). Francone és mtsai az életkorral mutatott korreláció mellett ugyancsak beszámoltak a „CTSS-Pan”-nak a CRP és a D-dimer paraméterrel mutatott összefüggéséről (20).

A mellkas CT mintázatok és a klinikai kimenetel összevetése során az utcakő rajzolat az intenzív osztályos felvétellel, a konszolidáció a halálózással, míg a limfadenopátia az intenzív osztályos felvétellel, a lélegeztetéssel és a halálózással mutatott összefüggést. Francone és mtsai közlése alapján a tejüveghomály árnyékok elsősorban a korai fázisban (az első 7 napban) domináltak, míg az utcakő rajzolat, a konszolidáció és a fibrózis a késői szakban (>7 nap) jellemzőek (20). A szerzők azonban nem elemezték a mintázatok és a klinikai kimenetel összefüggését. Martinez Chamorro és mtsai véleménye alapján az utcakő rajzolat és a konszolidáció a betegség progressziójának jelei (48). Vizsgálatunk eredményei alapján a tejüveghomály rajzolat nem mutatott korrelációt a klinikai kimenetellel (lélegeztetés, intenzív osztályos felvétel, halálózás), ami szinkronban van azokkal az ismeretekkel, melyek szerint a tejüveghomály rajzolat a korai, kevésbé súlyos stádium domináns rajzolata. Mivel azonban a korai fázist követően a csúcs és az oldódás fázisában is mindvégig jelen lehet ez a rajzolat, az sem várható, hogy a jó prognózis markere legyen (101–103). Vizsgálatunkban a szubpleurális vonalak jelenléte fordított összefüggést mutatott az intenzív osztályos kezelés és a lélegeztetés szükségletével, így jobb prognózist jelezhet előre. Mivel a szubpleurális vonalak az oldódás fázisában jelennek meg (48), feltételezhető, hogy ezen betegek már túl vannak a

kritikus időszakon, így kevésbé várható további állapotromlás. Eredményeink alapján a döntéshozatalkor készülő mellkas HRCT-n ábrázolódó mintázatok közül az utcakő rajzolat, a konszolidáció, a limfadenopátia és a szubpleurális vonalak hasznos prognosztikus értékkel bírhatnak a klinikusok számára a COVID-19 klinikai kimenetelét illetően. Yanamandra és mtsai is igazolták vizsgálatukban, hogy a mellkas CT súlyossági pontrendszerek alkalmasak a súlyos, hospitalizációra szoruló COVID-19 betegek prognózisának meghatározására is (115).

Vizsgálatunk részeként összehasonlítottuk egymással a „CTSS-Pan”, a „CTSS-Yang” és a „CTSS-Yuan” pontrendszereket 98 betegünk esetében. A párosított korreláció és a ROC görbe elemzés alapján a 3 pontrendszer prognosztikus teljesítménye hasonlóan bizonyult. Mindhárom pontrendszer szignifikáns összefüggést mutatott a kórházi tartózkodás hosszával és jól használhatónak igazolódott az intenzív osztályos elhelyezési szükséglet és a halálozás prognosztikájában, melyre meghatároztuk az optimális küszöbértékeket. Számítva a 3 teszt esetében az esélyhányadosokat, valamint a pozitív prediktív értékeket, a „CTSS-Pan” mérsékelten jobban teljesített, mint a „CTSS-Yang” és egyértelműen jobbnak bizonyult a „CTSS-Yuan” rendszernél. Negatív prediktív érték vonatkozásában mindhárom módszer kifejezetten jól teljesített. A szakirodalomban csak kevés CTSS rendszereket összehasonlító vizsgálat került közlésre. Elmokadem és mtsai vizsgálatukban öt különböző mellkas CT súlyossági pontrendszer prognosztikus teljesítményét hasonlították össze 85 COVID pneumóniás betegen (116). Az összehasonlított pontrendszerek a „CTSS-Yang”, a „CTSS-Pan”, az „mTSS,” a „TSS” és a „3L-CTSS” voltak. A szerzők véleménye alapján mindegyik pontrendszer alkalmas a COVID-19 asszociált tüdőgyulladás súlyosságának felmérésére. Eredményeik alapján a „CTSS-Yang” és a „CTSS-Pan”-hoz nagyon hasonló „TSS” mutatták a legnagyobb specificitást és a „TSS” volt a leggyorsabban számítható pontszám. Megjegyzendő azonban, hogy vizsgálatukban a nem súlyos esetek képezték a betegpopuláció döntő többségét (116). Saját eredményeink és Elmokadem és mtsai (116) vizsgálata alapján is úgy tűnik, hogy a vizsgált, tüdőérintettség minőségét is figyelembe vevő komplex pontrendszerek időigényességük ellenére nem nyújtottak prognosztikus előnyt a csupán a kiterjedtség mértékét pontozó rendszerekkel szemben. Ennek oka lehet, hogy nehéz a szemikvantitatív pontrendszerekkel pontosan leképezni a minőségi eltérések számtalan variációját és fokozatát. Ebben automatizált, kvantitatív, mesterséges intelligencián alapuló rendszerek lehetnek segítségünkre (105–107,117), melyek azonban jelenleg széles

körben még nem elérhetőek. A statikus állapotot leíró CTSS szenzitivitása és specificitása tovább növelhető, ha klinikai információkkal kiegészített pontrendszereket alkotunk (117).

A II. vizsgálatunknak is vannak erősségei és bizonyos korlátai. A vizsgálat fő értéke, hogy az egyik első, viszonylag magas betegszám mellett kivitelezett vizsgálat, amelyben közepesen súlyos, súlyos és kritikus állapotú COVID-19 pneumóniás betegekben komplex módon vizsgálta a szemikvantitatív mellkas CT súlyossági pontszámok és a mellkas CT mintázatok összefüggését számos klinikai- és laborparaméterrel, komplex klinikai pontrendszerrel, valamint a klinikai kimenetellel. Ugyancsak kevés vizsgálat történt a különböző típusú mellkas CT súlyossági pontrendszerek prognosztikus teljesítményének összevetésére a közepesen súlyos, illetve súlyos COVID-19 pneumóniás betegek körében. A vizsgálat limitációját jelentheti az egycentrumos és retrospektív kivitelezés és az ebből fakadó populációs szintű torzítás lehetősége. További limitációt jelenthet a más kohorsz vizsgálatokkal szemben történő validáció hiánya.

### **7.3. III. vizsgálat**

Retrospektív, egycentrumos vizsgálatunkban COVID-19 tüdőgyulladás miatt kórházi felvételre kerülő betegek körében hasonlítottuk össze a kortikoszteroid mellett egy vagy két dózis tocilizumab kezelésben is részesülő betegek kimenteli tényezőit (n= 52) a csak kortikoszteroid terápiát kapó betegek (n=52) adataival.

Mindkét betegcsoportban alacsony volt a betegek oxigenizációja ( $\text{PaO}_2 < 60$  Hgmm és  $\text{SaO}_2 < 90$  Hgmm) és átlagosan 20 pont körüli értéket mutatott a „CTSS-Pan”, ami II. vizsgálatunk eredményei és más szerzők közlése alapján is alátámasztja, hogy mindkét csoport betegeinek súlyos COVID-19 tüdőgyulladása volt, emelkedett várható halálozással. Összehasonlításra került a két csoport a MIS kórházi felvételkor rögzített biomarkereinek vonatkozásában. A TCZ kezelésben részesült betegek felvételi laborértékeiben a kontroll csoporthoz viszonyítva szignifikánsan magasabb volt több MIS fennállását jelző marker szintje (abszolút fehérvérsejtszám, abszolút neutrofil sejtszám, neutrofil-limfocita arány, IL-6, ferritin és LDH). A szakirodalom a MIS-el és a COVID-19 kezdetektől lefolyásával köti össze a csökkent limfocita- és vérlemezkeszámot, valamint az emelkedett fehérvérsejtszámot, az abszolút neutrofil sejtszámot, a neutrofil-

limfocita arányt, továbbá az emelkedett CRP, IL-6, ferritin és D-dimer koncentrációt (44,111,118). A rosszabb várható prognózis ellenére a TCZ-kezelt csoportban a kontroll csoporthoz viszonyítva szignifikánsan alacsonyabb halálozást észleltünk, illetve tendencia mutatkozott a csökkent intenzív osztályos felvétel és az alacsonyabb lélegeztetési igény vonatkozásában is. Ezek az eredmények összecsengenek azon vizsgálatok eredményeivel, amelyekben a súlyos, jelentős MIS-el társult COVID-19 betegeket kortikoszteroidhoz adott TCZ-al kezelve csökkent a halálozás (24–26). Közlésre kerültek azonban olyan vizsgálatok is, amelyben a TCZ kezelés nem csökkentette a halálozást a placebohoz képest (27–29).

Az 52 TCZ-kezelt beteg 54%-a a biológikumot az általános osztályon kapta meg, míg 46%-a intenzív osztályon. Azon betegcsoportban, akik a TCZ kezelést már általános osztályon megkapták, szignifikánsan alacsonyabb volt a halálozás (7%) az intenzív osztályon kezeltékhez képest (88%), és csak 36%-uk került később intenzív osztályra vagy lélegeztetésre. Az általános osztályon kezelt betegek TCZ kezelése előtt sokkal gyakrabban történt konzultáció a TCZ kezelésben jártas reumatológus/immunológus szakorvossal. Az általános osztályon a TCZ kezelésben részesültek 79%-a esetében történt konzultáció reumatológus/immunológus szakemberrel, míg ez az intenzív osztályon csak 38%-ban történt ez meg ( $p=0,005$ ).

A TCZ kezelés a MIS biomarkereire is jótékony hatással volt. A kezelés utáni laborvizsgálat ( $3,52\pm 1,43$  nap) eredményei alapján szignifikánsan növekedett a vérlemezke és az abszolút limfocitaszám, míg szignifikánsan csökkent a CRP és a ferritin koncentrációja a kezelés előtti értékhez viszonyítva. Nem változott azonban érdemileg a kezelés hatására az abszolút fehérvérsejtszám, az abszolút neutrofilszám, a neutrofil-limfocita arány, az LDH és a D-dimer érték. Az emelkedett neutrofil-limfocita arányt a MIS megbízható biomarkerének tartják (44,111,119). Az LDH a szöveti sérülés, míg a D-dimer a véralvadási zavar következtében kialakuló trombotikus események markere (23,44), mely jelenségek feltehetően nem változnak gyorsan az IL-6 receptor blokkolás hatására. Az idő előrehaladásával azonban a szöveti sérülés mértéke is fokozatosan csökken. Lakatos és mtsai a TCZ kezelés utáni 7. napon a ferritin és a CRP mellett már az LDH érték csökkenéséről is beszámoltak (31).

Vizsgálatunkban összehasonlítottuk a klinikai kimenetel, a laborértékek és a „CTSS-Pan” korrelációját a TCZ-kezelt és a kontroll csoportban is. Eredményeink azt

sugallják, hogy javíthatja a súlyos állapotú COVID-pneumóniás betegek klinikai kimenetelét, ha a TCZ terápia elbírálásába bevonásra kerül a kezelésben jártas szakember. Adataink két dózis TCZ esetén jobb klinikai kimenetelt igazoltak, az egy dózishoz viszonyítva. Eredményeinket alátámaszthatja Vu és mtsai megfigyelése, akik alacsonyabb dózisban alkalmazott TCZ (30-100 kg testsúlynál 400 mg, 100 kg feletti testsúlynál 600 mg) mellett a CRP ismételt emelkedését észlelték (120). Vannak azonban olyan közlemények is, melyek biztonsági aggályokat vetnek fel a többszöri TCZ kezelés kapcsán az egyszeri kezeléshez viszonyítva (121,122). Az általunk vizsgált betegeknél túlélési előny mutatkozott és nem került észlelésre TCZ szövődmény sem egy, sem két dózis adását követően. Véleményünk szerint a megfelelő betegszelekció kiemelt jelentőségű mind a hatásos alkalmazás, mind a szövődmények elkerülése szempontjából.

Eredményeink más vizsgálatokhoz (23,44,111,119) hasonlóan azt mutatják, hogy a leukocitózis, a neutrofilia, a limfopénia, a trombocitopénia, az emelkedett IL-6, CRP, ferritin, PCT, LDH és D-dimer érték, valamint a beteg alacsony oxigenizációja a MIS hasznos biomarkerei, melyek rosszabb klinikai kimenetellel társulhatnak. A CTSS hasznos eszköz a tüdőérintettség súlyosságának és a beteg prognózisának, rizikójának meghatározásában, melyet II. vizsgálatunkban más szerzőkhöz (20) hasonlóan mi is igazoltunk. A „CTSS-Pan” az előzőekben megjelölt biomarkerekkel együtt alkalmas lehet a súlyos, TCZ terápiát igénylő betegek kiválasztására és a kezelés hatásának követésére. Vizsgálatunkban a TCZ-kezelt csoport COVID-19 tüdőgyulladásához kifejezettebb MIS társult, mint a kontroll csoportban. Eredményeink megerősítik, hogy a TCZ terápiát a COVID-19 súlyos, fokozott gyulladással járó stádiumaiban javasolt alkalmazni (24,28,63,64,66–68,111).

A III. vizsgálatunk erőssége, hogy ez volt az első, irodalomban közölt olyan hazai vizsgálat, amely súlyos COVID-19 pneumóniás betegekben kontroll csoport ellenében értékeli a TCZ kezelés helyét és értékét számos labor-, képalkotó- és klinikai biomarker alkalmazásával. Ugyancsak fontos megállapítás, hogy a COVID-19 betegek TCZ kezeléséről a kezelőorvosnak javasolt konzultálnia az immunszuppresszív terápia alkalmazásában jártas szakemberrel. A vizsgálat limitációját jelentheti az egycentrumos és retrospektív kivitelezés és az ebből fakadó populációs torzítás lehetősége, továbbá a viszonylag alacsony betegszám. Nem történt meg rutinszerűen a betegek CT követése, így csak a kiindulási CTSS meghatározására volt lehetőség.

## 8. Új megállapítások

Megállapításaink a bevont betegpopuláció jellegéből adódóan elsősorban a közepesen súlyos és súlyos állapotú COVID-19 tüdőgyulladás miatt kórházi felvételre kerülő betegekre vonatkoznak.

1. Az A-DROP pontrendszer COVID-19 pneumónia esetében is jó prognosztikus értékkel bír és összefüggést mutat számos, a súlyos COVID-19-re jellemző laboratóriumi és képalkotó paraméterrel.
2. A kórházi felvételkor megállapított A-DROP  $\geq 2$  jelezte a későbbi intenzív osztályos felvétel, illetve a lélegeztetés szükségességét és a halálozást.
3. A kórházi felvételkor meghatározott CTSS prognosztikusnak bizonyult a COVID-19 miatt hospitalizált betegek későbbi intenzív osztályos elhelyezési igénye, lélegeztetési szükséglete és halálozása tekintetében is.
4. A „CTSS-Pan” korrelációt mutat sok más, igazolt kimeneteli értékű biomarkerrel és az A-DROP pontszámmal is.
5. A mellkas CT-n ábrázolódó szubpleurális vonalak jelenléte jobb prognózist jelezhet.
6. A kortikoszteroid kezeléshez adott TCZ terápia alkalmazása biztonságosnak bizonyult és túlélési előnyt biztosított az igazolt MIS-el szövődött súlyos COVID-19 pneumóniás betegek számára.
7. A preintenzív fázisban alkalmazott TCZ hatékonyabb lehet, mint az intenzív osztályon történő kezelés.
8. Javítja a súlyos COVID-19 pneumóniás betegek klinikai kimenetelét, ha a TCZ kezelés elbírálásakor konzultáció történik immunszuppresszív terápiák alkalmazásában jártas szakemberrel.
9. Adataink alapján a súlyos, kifejezett MIS-el szövődött COVID-19 eseteiben két dózis TCZ alkalmazása előnyösebb lehet, mint az egyszeri kezelés.

## 9.1. Összefoglalás

A COVID-19 pandémia során a SARS-CoV-2 okozta tüdőgyulladás miatt orvoshoz forduló betegek magas száma és a betegség változékony lefolyása világszerte komoly kihívás elé állította az egészségügyet. A megbízhatósághoz és az erőforrások optimális felhasználásához szükség van olyan kockázatbecslő eszközökre, melyek a COVID-19 pneumónia esetében is megbízhatóan alkalmazhatók. Saját COVID-19 pneumónia miatt hospitalizált betegeinknél is megerősítést nyert számos szakirodalomban leírt faktor prognosztikus szerepe. A komplex pontrendszerek alkalmasabbak az egyéni faktoroknál a pneumónia kimenetelének előrejelzésére. A CAP kockázatbecslésére validált A-DROP pontrendszer vizsgálatunk eredményei alapján alkalmas lehet a COVID-19 pneumóniás betegek rizikóbecslésére is. Alkalmazását támogatja egyszerűsége és más pontrendszerekkel való összevetésben mutatott jó prognosztikus teljesítménye.

A mellkas CT COVID-19-ben egyidejűleg nyújt objektív információt a tüdőérintettség meglétéről, szervben belüli eloszlásáról, kiterjedéséről, minőségéről és az esetleges szövődményekről. Mind a kiterjedés mértéke, mind a radiológiai mintázat prognosztikus jelentőségű. Saját eredményeink is megerősítik, hogy a tüdőérintettséget számszerűsítő mellkas CT súlyossági pontrendszerek hasznosak a COVID-19 pneumóniás betegek súlyosságának és a prognózisának meghatározásában. Emiatt indokoltnak tartjuk, hogy a leletezés részeként történjen CTSS számítás. A vizsgált pontrendszerek közül a jó prognosztikus teljesítménye és egyszerűsége miatt a "CTSS-Pan"-t ajánljuk. A pontrendszerek kombinálása és kiegészítése egyéb prognosztikai faktorokkal segíthetik a klinikust a megfelelő terápiás döntések korai meghozatalában. Egy optimalizált pontrendszer fejlesztéséhez nagyobb betegszámú, prospektív vizsgálatok elvégzése szükséges.

A COVID-19-hez társuló tüdőgyulladás súlyos eseteire Magyarországon is engedélyezték a TCZ terápiát, melynek alkalmazása vizsgálatunkban biztonságosnak bizonyult. A kortikoszteroid terápiához adott TCZ javította a MIS-val szövődött, súlyos COVID-19 pneumónia miatt hospitalizált betegek túlélését és előnyösen befolyásolta a MIS biomarkereit. Jobbnak találtuk azon betegek klinikai kimenetelét, akik a TCZ kezelést már az általános osztályon kapták, az intenzív osztályon kezeltékhez képest. A kezelés előtt javasolt konzultálni az immunszuppresszív terápiák alkalmazásában jártas szakemberrel, mert az kedvezően befolyásolhatja a betegek további sorsát.

## 9.2. Summary

During COVID-19 pandemic, the high number of patients with pneumonia and the variable course of the disease posed a serious challenge to health care systems worldwide. Reliable risk assessment tools are also needed in SARS-CoV-2 associated pneumonia, in order to ensure patient safety and optimal use of healthcare resources. During our retrospective analysis of our hospitalized COVID-19 pneumonia patients, we were also able to confirm the prognostic role of several factors described in the literature. Complex scoring systems are more suitable for predicting the clinical outcome of pneumonia than individual factors. Based on the results of our study, the A-DROP scoring system validated for the risk assessment of community-acquired pneumonia may be suitable for the risk assessment of patients with COVID-19 pneumonia. Its application is supported by its simplicity, and its good prognostic performance compared to other scoring systems.

Chest CT in COVID-19 patients simultaneously provides objective information about the presence of lung involvement, its distribution within the organ, its extent, its quality and possible complications. Both the degree of extension and the radiological pattern have prognostic significance. Our results also confirm that chest CT severity scores quantifying lung involvement are suitable tools for determining severity and prognosis in patients with COVID-19 pneumonia, therefore the CTSS scoring should be done as part of the finding. Among the examined scoring systems, we recommend "CTSS-Pan" due to its good prognostic performance and simplicity. Combining and supplementing the scoring systems we have examined with the identified prognostic factors can help clinicians to make appropriate therapeutic decisions early. To develop an optimized scoring system, prospective studies with a larger number of patients are required.

In severe cases of COVID-19 pneumonia, TCZ was also introduced in Hungary. Among our patients, the use of TCZ proved to be safe. TCZ added to corticosteroid therapy improved the survival of patients hospitalized for severe COVID-19 pneumonia with MIS and had a beneficial effect on MIS biomarkers. We found that the clinical outcome of patients who received TCZ treatment in the general ward was better compared to those who were treated in the intensive care unit. It is recommended to consult with a specialist experienced in the use of immunosuppressive therapies before treating severe COVID-19 patients with TCZ, because it may favorably influence the clinical outcome of the patients.

## 10. Irodalomjegyzék

### 10.1. Az értekezésben hivatkozott közlemények jegyzéke

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, és mtsai. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–33.
2. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The lancet.* 2020;395(10223):470–3.
3. Eastin C, Eastin T. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China: Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. *N Engl J Med.* 2020 Feb 28. *J Emerg Med.* 2020;58(4):711–2.
4. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, és mtsai. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020; 382(13):1199–207.
5. Salzberger B, Buder F, Lampl B, Ehrenstein B, Hitzenbichler F, Holzmann T, és mtsai. Epidemiology of SARS-CoV-2. *Infection.* 2021;49:233–9.
6. 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.
7. Butler CR, Wong SP, Wightman AG, O’Hare AM. US clinicians’ experiences and perspectives on resource limitation and patient care during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open.* 2020;3(11):e2027315–e2027315.
8. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama.* 2020;324(8):782–93.
9. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1757–66.
10. Oroszi B, Juhász A, Nagy C, Horváth JK, Komlós KE, Túri G, és mtsai. Characteristics of the third COVID-19 pandemic wave with special focus on socioeconomic inequalities in morbidity, mortality and the uptake of COVID-19 vaccination in Hungary. *J Pers Med.* 2022;12(3):388.
11. Oroszi B, Juhász A, Nagy C, Horváth JK, McKee M, Ádány R. Unequal burden of COVID-19 in Hungary: a geographical and socioeconomic analysis of the second wave of the pandemic. *BMJ Glob Health.* 2021;6(9):e006427.
12. Kiss Z, Wittmann I, Polivka L, Surján G, Surján O, Barcza Z, és mtsai. Nationwide effectiveness of first and second SARS-CoV2 booster vaccines during the delta and omicron pandemic waves in Hungary (HUN-VE 2 study). *Front Immunol.* 2022;13:905585.

13. Arnold DT, Attwood M, Barratt S, Morley A, Elvers KT, McKernon J, és mtsai. Predicting outcomes of COVID-19 from admission biomarkers: a prospective UK cohort study. *Emerg Med J.* 2021;38(7):543–8.
14. Couderc AL, Correard F, Hamidou Z, Nouguerede E, Arcani R, Weiland J, és mtsai. Factors associated with COVID-19 hospitalizations and deaths in French nursing homes. *J Am Med Dir Assoc.* 2021;22(8):1581–7.
15. Gessler N, Gunawardene MA, Wohlmuth P, Arnold D, Behr J, Gloeckner C, és mtsai. Clinical outcome, risk assessment, and seasonal variation in hospitalized COVID-19 patients—Results from the CORONA Germany study. *PloS One.* 2021;16(6):e0252867.
16. Bradley P, Frost F, Tharmaratnam K, Wootton DG. Utility of established prognostic scores in COVID-19 hospital admissions: multicentre prospective evaluation of CURB-65, NEWS2 and qSOFA. *BMJ Open Respir Res.* 2020;7(1):e000729.
17. Fan G, Tu C, Zhou F, Liu Z, Wang Y, Song B, és mtsai. Comparison of severity scores for COVID-19 patients with pneumonia: a retrospective study. *Eur Respir J.* 2020;56(3).
18. Liu KC, Xu P, Lv WF, Qiu XH, Yao JL, Gu JF, és mtsai. CT manifestations of coronavirus disease-2019: a retrospective analysis of 73 cases by disease severity. *Eur J Radiol.* 2020;126:108941.
19. Yuan M, Yin W, Tao Z, Tan W, Hu Y. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PloS One.* 2020;15(3):e0230548.
20. Francone M, Iafrate F, Masci GM, Coco S, Cilia F, Manganaro L, és mtsai. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *Eur Radiol.* 2020;30:6808–17.
21. Szekanecz Z, Bogos K, Constantin T, Fülesdi B, Müller V, Rákóczi É, és mtsai. Antiviral and anti-inflammatory therapies in COVID-19. *Orv Hetil.* 2021;162(17):643–51.
22. Szekanecz Z, Bálint PV, Balog A, Czirják L, Géher P, Kovács L, és mtsai. A COVID-19 immunológiai és reumatológiai vonatkozásai. *Immunológiai Szle.* 2020;12(2):5–17.
23. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, és mtsai. Cytokine storm in COVID-19—immunopathological mechanisms, clinical considerations, and therapeutic approaches: the REPROGRAM consortium position paper. *Front Immunol.* 2020;11:1648.
24. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, és mtsai. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117(20):10970–5.
25. Remap-Cap Investigators. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1491–502.

26. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Lond Engl.* 2021;397(10285):1637.
27. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, és mtsai. Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1503–16.
28. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, és mtsai. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2333–44.
29. Furlow B. COVACTA trial raises questions about tocilizumab’s benefit in COVID-19. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(10):e592.
30. Lakatos B, Gopcsa L, Gondos E, Riczu A, Várnai Z, Nagy É, és mtsai. 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.
31. Lakatos B, Szabo BG, Bobek I, Gopcsa L, Beko G, Kiss-Dala N, és mtsai. Laboratory parameters predicting mortality of adult in-patients with COVID-19 associated cytokine release syndrome treated with high-dose tocilizumab. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2021;68(3):145–52.
32. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Letöltve: 2023. december 12. forrás: <https://covid19.who.int/>.
33. Karikó K, Weissman D. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2023 Explore Advanced information.
34. Safiabadi Tali SH, LeBlanc JJ, Sadiq Z, Oyewunmi OD, Camargo C, Nikpour B, és mtsai. Tools and techniques for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 detection. *Clin Microbiol Rev.* 2021;34(3):10–1128.
35. Weiss A, Jellingsø M, Sommer MOA. Spatial and temporal dynamics of SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *EBioMedicine.* 2020;58.
36. Devaux CA, Rolain JM, Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):425–35.
37. Szekanecz Z, Szamosi Sz, Szűcs G, Kardos Zs, Szabó M, et al. Tocilizumab a COVID-19 kezelésében. *Immunol Szemle.* 2022; 14(2): 5-10.
38. Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Polinova A, Drutskaya M. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:13–24.
39. 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.

40. Szekanez Z, Bálint PV, Balog A, Barta Z, Czirják L, Géher P, és mtsai. COVID-19: a citokinviharon innen és túl... *Immunológiai Szle.* 2020;12(4):4–14.
41. Brisse E, Wouters CH, Matthys P. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a heterogeneous spectrum of cytokine-driven immune disorders. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015;26(3):263–80.
42. Schulert GS, Grom AA. Macrophage activation syndrome and cytokine-directed therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28(2):277–92.
43. Mudd PA, Crawford JC, Turner JS, Souquette A, Reynolds D, Bender D, és mtsai. Distinct inflammatory profiles distinguish COVID-19 from influenza with limited contributions from cytokine storm. *Sci Adv.* 2020;6(50):eabe3024.
44. Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, Hoda D, Hunter B, Silver A, és mtsai. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(12):e754–63.
45. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet.* 2020;395(10229):1033–4.
46. Sinkovits G, Mező B, Réti M, Müller V, Iványi Z, Gál J, és mtsai. Complement overactivation and consumption predicts in-hospital mortality in SARS-CoV-2 infection. *Front Immunol.* 2021;12:663187.
47. Szekanez Z, Vályi-Nagy I. Posztakut COVID–19 szindróma. *Orv Hetil.* 2021;162(27):1067–78.
48. Chamorro EM, Tascón AD, Sanz LI, Vélez SO, Nacenta SB. Radiologic diagnosis of patients with COVID-19. *Radiol Engl Ed.* 2021;63(1):56–73.
49. A 2020. évben azonosított új koronavírus (SARS-CoV-2) okozta fertőzések (COVID-19) megelőzésének és terápiájának kézikönyve. Budapest: Emberi Erőforrások Minisztériuma, 2020.
50. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2255–73.
51. Szekanez Z, Erdei A, Falus A. COVID19: vírus, válasz, védettség, vakcina. *Magy Tud.* 2022;183:23–8.
52. Yuan Y, Jiao B, Qu L, Yang D, Liu R. The development of COVID-19 treatment. *Front Immunol.* 2023;14:1125246.
53. 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.* 2021;80(3):384–91.
54. Shetty A, Hanson R, Korsten P, Shawagfeh M, Arami S, Volkov S, és mtsai. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis and beyond. *Drug Des Devel Ther.* 2014;349–64.

55. Favalli EG. Understanding the role of interleukin-6 (IL-6) in the joint and beyond: a comprehensive review of IL-6 inhibition for the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther.* 2020;7(3):473–516.
56. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity.* 2019;50(4):1007–23.
57. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(6):335–45.
58. Rose-John S, Waetzig GH, Scheller J, Grötzinger J, Seegert D. The IL-6/sIL-6R complex as a novel target for therapeutic approaches. *Expert Opin Ther Targets.* 2007;11(5):613–24.
59. Hossen MS, Berek MA, Jahan N, Safiqul Islam M. A review on current repurposing drugs for the treatment of COVID-19: reality and challenges. *SN Compr Clin Med.* 2020;2:1777–89.
60. Szekanecz Z, Balog A, Constantin T, Czirják L, Géher P, Kovács L, és mtsai. COVID-19: Autoimmunity, multisystemic inflammation and autoimmune rheumatic patients. *Expert Rev Mol Med.* 2022;24:e13.
61. Dhawan M, Dhama K, Parmar M, Sharma A, Angural S. Unravelling the potentialities of tocilizumab for the development of a potential immunotherapeutic regimen against COVID-19—A narrative review. *J Appl Pharm Sci.* 2021;11(11):026–33.
62. Ramiro S, Mostard RL, Magro-Checa C, van Dongen CM, Dormans T, Buijs J, és mtsai. 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):1143–51.
63. Domingo P, Mur I, Mateo GM, del Mar Gutierrez M, Pomar V, de Benito N, és mtsai. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. *Jama.* 2021;326(6):499–518.
64. Ruiz-Antorán B, Sancho-López A, Torres F, Moreno-Torres V, de Pablo-López I, García-López P, és mtsai. Combination of tocilizumab and steroids to improve mortality in patients with severe COVID-19 infection: a Spanish, multicenter, cohort study. *Infect Dis Ther.* 2021;10:347–62.
65. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, és mtsai. 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.
66. Roche Provides an Update on the Phase III COVACTA Trial of Actemra/RoActemra in Hospitalised Patients with Severe COVID-19 Associated Pneumonia (Press Release). Available online: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm> (accessed on 29 July 2020).

67. Camon AM, Alonso R, Muñoz FJ, Cardozo C, Bernal-Maurandi J, Albiach L, és mtsai. C-reactive protein cut-off for early tocilizumab and dexamethasone prescription in hospitalized patients with COVID-19. *Sci Rep.* 2022;12(1):5250.
68. Sciascia S, Aprà F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, Boero R, és mtsai. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in severe patients with COVID-19. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(3):529–32.
69. OGYÉI.[https://www.ogyei.gov.hu/tajekoztatas\\_a\\_covid\\_19\\_ben\\_indikacion\\_tuli\\_gyogyszeralkalmazas\\_kereten\\_belul\\_alkalmazhato\\_keszitmenyek\\_hatoanyagaival\\_kapcsolatosan\\_2020\\_1009](https://www.ogyei.gov.hu/tajekoztatas_a_covid_19_ben_indikacion_tuli_gyogyszeralkalmazas_kereten_belul_alkalmazhato_keszitmenyek_hatoanyagaival_kapcsolatosan_2020_1009). 2020.
70. RoActemra alkalmazási előírás. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information\\_hupdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_hupdf). 2020.
71. Shindo Y, Sato S, Maruyama E, Ohashi T, Ogawa M, Imaizumi K, és mtsai. Comparison of severity scoring systems A-DROP and CURB-65 for community-acquired pneumonia. *Respirology.* 2008;13(5):731–5.
72. Schuetz P, Koller M, Christ-Crain M, Steyerberg E, Stolz D, Müller C, és mtsai. Predicting mortality with pneumonia severity scores: importance of model recalibration to local settings. *Epidemiol Infect.* 2008;136(12):1628–37.
73. Guan W jie, Liang W hua, He J xing, Zhong N shan. Cardiovascular comorbidity and its impact on patients with COVID-19. *Eur Respir J.* 2020;55(6).
74. Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, Underhill P, Lip GY. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. *PLoS Med.* 2020;17(9):e1003321.
75. Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J, Sianis J, Safo S. Risk factors associated with in-hospital mortality in a US national sample of patients with COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2020;3(12):e2029058–e2029058.
76. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, és mtsai. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584(7821):430–6.
77. He X, Cheng X, Feng X, Wan H, Chen S, Xiong M. Clinical symptom differences between mild and severe COVID-19 patients in China: a meta-analysis. *Front Public Health.* 2021;8:561264.
78. Barek MA, Aziz MA, Islam MS. Impact of age, sex, comorbidities and clinical symptoms on the severity of COVID-19 cases: A meta-analysis with 55 studies and 10014 cases. *Heliyon.* 2020;6(12).
79. Jain V, Yuan JM. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health.* 2020;65:533–46.
80. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, és mtsai. Predictors of COVID-19 severity: a literature review. *Rev Med Virol.* 2021;31(1):1–10.

81. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, és mtsai. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241955.
82. Henry BM, De Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 2020;58(7):1021–8.
83. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(6):389–99.
84. Reyes AZ, Hu KA, Teperman J, Muskardin TLW, Tardif JC, Shah B, és mtsai. Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: the case for colchicine. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(5):550–7.
85. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2):106051.
86. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, és mtsai. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336(4):243–50.
87. Barlow G, Nathwani D, Davey P. The CURB65 pneumonia severity score outperforms generic sepsis and early warning scores in predicting mortality in community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2007;62(3):253–9.
88. Ucan E, Alpaydin AO, Ozuygur S, Ercan S, Unal B, Sayiner A, és mtsai. Pneumonia severity indices predict prognosis in coronavirus disease-2019. *Respir Med Res*. 2021;79:100826.
89. Richards G, Levy H, Laterre PF, Feldman C, Woodward B, Bates BM, és mtsai. CURB-65, PSI, and APACHE II to assess mortality risk in patients with severe sepsis and community acquired pneumonia in PROWESS. *J Intensive Care Med*. 2011;26(1):34–40.
90. Lim W, Carty S, Macfarlane J, Anthony R, Christian J, Dakin K, és mtsai. Respiratory rate measurement in adults—how reliable is it? *Respir Med*. 2002;96(1):31–3.
91. Kovács A, Palásti P, Veréb D, Bozsik B, Palkó A, Kincses ZT. The sensitivity and specificity of chest CT in the diagnosis of COVID-19. *Eur Radiol*. 2021;31:2819–24.
92. Akl EA, Blažić I, Yaacoub S, Frija G, Chou R, Appiah JA, és mtsai. Use of Chest Imaging in the Diagnosis and Management of COVID-19: A WHO Rapid Advice Guide. *Radiology*. 2021. február;298(2):E63–9.
93. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, és mtsai. Radiological Society of North America expert consensus statement on reporting chest CT findings related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *J Thorac Imaging*. 2020;

94. Hochegger B, Mandelli NS, Stüker G, Meirelles GSP, Zanon M, Mohammed TL, és mtsai. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia presentations in chest computed tomography: a pictorial review. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2021;50(3):436–42.
95. Yang R, Li X, Liu H, Zhen Y, Zhang X, Xiong Q, és mtsai. Chest CT severity score: an imaging tool for assessing severe COVID-19. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2020;2(2):e200047.
96. Wu J, Wu X, Zeng W, Guo D, Fang Z, Chen L, és mtsai. Chest CT findings in patients with coronavirus disease 2019 and its relationship with clinical features. *Invest Radiol.* 2020;55(5):257.
97. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008;246(3):697–722.
98. Munden RF, Carter BW, Chiles C, MacMahon H, Black WC, Ko JP, és mtsai. Managing incidental findings on thoracic CT: mediastinal and cardiovascular findings. A white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol.* 2018;15(8):1087–96.
99. Taweeseedt PT, Surani S. Mediastinal lymphadenopathy in COVID-19: a review of literature. *World J Clin Cases.* 2021;9(12):2703.
100. Chong WH, Saha BK, Conuel E, Chopra A. The incidence of pleural effusion in COVID-19 pneumonia: State-of-the-art review. *Heart Lung.* 2021;50(4):481–90.
101. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, és mtsai. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study. *Radiology.* 2020;296(2):E55–64.
102. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, és mtsai. Time course of lung changes at chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology.* 2020;295(3):715–21.
103. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, és mtsai. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology.* 2020;295(3):685–91.
104. Zhang H, Liu X, Yu P, Cheng M, Wang W, Sun Y, és mtsai. Dynamic CT assessment of disease change and prognosis of patients with moderate COVID-19 pneumonia. *J X-Ray Sci Technol.* 2020;28(5):851–61.
105. Palumbo P, Palumbo MM, Bruno F, Picchi G, Iacopino A, Acanfora C, és mtsai. Automated quantitative lung CT improves prognostication in non-ICU COVID-19 patients beyond conventional biomarkers of disease. *Diagnostics.* 2021;11(11):2125.
106. Colombi D, Bodini FC, Petrini M, Maffi G, Morelli N, Milanese G, és mtsai. Well-aerated lung on admitting chest CT to predict adverse outcome in COVID-19 pneumonia. *Radiology.* 2020;296(2):E86–96.

107. Huang L, Han R, Ai T, Yu P, Kang H, Tao Q, és mtsai. Serial quantitative chest CT assessment of COVID-19: a deep learning approach. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200075.
108. Lyu P, Liu X, Zhang R, Shi L, Gao J. The performance of chest CT in evaluating the clinical severity of COVID-19 pneumonia: identifying critical cases based on CT characteristics. *Invest Radiol*. 2020;55(7):412–21.
109. Pontone G, Scafuri S, Mancini ME, Agalbato C, Guglielmo M, Baggiano A, és mtsai. Role of computed tomography in COVID-19. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2021;15(1):27–36.
110. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. 2020;30:4381–9.
111. Caricchio R, Gallucci M, Dass C, Zhang X, Gallucci S, Fleece D, és mtsai. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):88–95.
112. Kristensen NM, Gribsholt SB, Andersen AL, Richelsen B, Bruun JM. Obesity augments the disease burden in COVID-19: updated data from an umbrella review. *Clin Obes*. 2022;12(3):e12508.
113. Kim HJ, Hwang H, Hong H, Yim JJ, Lee J. A systematic review and meta-analysis of regional risk factors for critical outcomes of COVID-19 during early phase of the pandemic. *Sci Rep*. 2021;11(1):9784.
114. Guan W jie, Liang W hua, Zhao Y, Liang H rui, Chen Z sheng, Li Y min, és mtsai. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5).
115. Yanamandra U, Shobhit S, Paul D, Aggarwal B, Kaur P, Duhan G, és mtsai. Relationship of computed tomography severity score with patient characteristics and survival in hypoxemic COVID-19 patients. *Cureus*. 2022;14(3).
116. Elmokadem AH, Mounir AM, Ramadan ZA, Elsedeiq M, Saleh GA. Comparison of chest CT severity scoring systems for COVID-19. *Eur Radiol*. 2022;1–12.
117. Szabó IV, Simon J, Nardocci C, Kardos AS, Nagy N, Abdelrahman RH, és mtsai. The predictive role of artificial intelligence-based chest CT quantification in patients with COVID-19 pneumonia. *Tomography*. 2021;7(4):697–710.
118. Delang L, Neyts J. Medical treatment options for COVID-19. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(3):209–14.
119. Karimi A, Shobeiri P, Kulasinghe A, Rezaei N. Novel systemic inflammation markers to predict COVID-19 prognosis. *Front Immunol*. 2021;12:741061.
120. Vu CA, DeRonde KJ, Vega AD, Maxam M, Holt G, Natori Y, és mtsai. Effects of Tocilizumab in COVID-19 patients: a cohort study. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):1–10.

121. Mughal MS, Kaur I, Kakadia M, Wang C, Alhashemi R, Salloum R, és mtsai. Is there any additional benefit of multiple doses of tocilizumab in COVID-19 patients? *Cureus*. 2020;12(12).
122. Al Sulaiman K, Aljuhani O, Salah KB, Korayem GB, Eljaaly K, Al Essa M, és mtsai. Single versus multiple doses of Tocilizumab in critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A two-center, retrospective cohort study. *J Crit Care*. 2021;66:44–51.

## 10.2. A Kenézy Élettudományi Könyvtár által ellenőrzött saját közlemények jegyzéke



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/546/2023.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Szabó Miklós  
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola  
MTMT azonosító: 10092665

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Szabó, M.**, Kardos, Z., Kostyál, L., Tamáska, P., Oláh, C., Csánky, E., Szekanecz, Z.: The importance of chest CT severity score and lung CT patterns in risk assessment in COVID-19-associated pneumonia: a comparative study.  
*Front. Med.* 10, 1-9, 2023.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2023.1125530>  
IF: 3.9 (2022)
2. Kardos, Z., **Szabó, M.**, Baráth, Z., Miksi, Á., Oláh, C., Kozma, Á., Gergely, J. A., Csánky, E., Szekanecz, Z.: Tocilizumab in Combination with Corticosteroids in COVID-19 Pneumonia: a Single-centre Retrospective Controlled Study.  
*Biomedicines*. 11 (2), 1-15, 2023.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines11020349>  
IF: 4.7 (2022)
3. **Szabó, M.**, Kardos, Z., Oláh, C., Tamáska, P., Hódosi, K., Csánky, E., Szekanecz, Z.: Severity and prognostic factors of SARS-CoV-2-induced pneumonia: the value of clinical and laboratory biomarkers and the A-DROP score.  
*Front. Med.* 9, 1-8, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.920016>  
IF: 3.9





**További közlemények**

4. Dojcsák, D., Kardos, Z., **Szabó, M.**, Oláh, C., Körömi, Z., Viskolcz, B., Váradi, C.: The Alterations of Serum N-glycome in Response to SARS-CoV-2 Vaccination.  
*Int. J. Mol. Sci.* 24 (7), 1-7, 2023.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24076203>  
IF: 5.6 (2022)
5. Dézsi, L., Mészáros, T., Kozma, G., H-Velkei, M., Oláh, C., **Szabó, M.**, Patkó, Z., Fülöp, T., Hennies, M., Szebeni, M., Barta, B. A., Merkely, B., Radovits, T., Szebeni, J.: A naturally hypersensitive porcine model may help understand the mechanism of COVID-19 mRNA vaccine-induced rare (pseudo) allergic reactions: complement activation as a possible contributing factor.  
*GeroScience.* 44 (2), 597-618, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11357-021-00495-y>  
IF: 5.6
6. **Szabó, M.**, Sárközy, D., Szigeti, M., Farsang, R., Kardos, Z., Kozma, Á., Csánky, E., Chung, D. S., Szekanecz, Z., Guttman, A.: Introduction of a Capillary Gel Electrophoresis-Based Workflow for Biotherapeutics Characterization: size, Charge, and N-Glycosylation Variant Analysis of Bamlanivimab, an Anti-SARS-CoV-2 Product.  
*Front. Bioeng. Biotechnol.* 10, 1-9, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fbioe.2022.839374>  
IF: 5.7
7. **Szabó, M.**, Filep, C. B., Nagy, M., Sárközy, D., Szigeti, M., Sperling, E., Csánky, E., Guttman, A.: N-glycosylation structure - function characterization of omalizumab, an anti-asthma biotherapeutic product.  
*J. Pharm. Biomed. Anal.* 209, 1-5, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114483>  
IF: 3.4
8. Szekanecz, Z., Szamosi, S., Szűcs, G., Kardos, Z., **Szabó, M.**, Vályi-Nagy, I.: Tocilizumab a COVID-19 kezelésében.  
*Immunol. Szle.* 14 (2), 5-10, 2022.
9. Mészáros, B., Járvás, G., Farkas, A., Szigeti, M., Kovács, Z., Kun, R., **Szabó, M.**, Csánky, E., Guttman, A.: Comparative analysis of the human serum N-glycome in lung cancer, COPD and their comorbidity using capillary electrophoresis.  
*J. Chromatogr. B.* 1137, 1-7, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2019.121913>  
IF: 3.205





10. Elek, Z., Kovács, Z., Keszler, G., **Szabó, M.**, Csánky, E., Luo, J., Guttman, A., Rónai, Z.: High Throughput Multiplex SNP-analysis In Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Cancer.  
*Curr. Mol. Med.* 20 (3), 185-193, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1566524019666191017123446>  
IF: 2.222
11. Oláh, M., Kresznerits, S., Gonda, X., Perczel-Forintos, D., **Szabó, M.**, Csánky, E., Mészáros, Á.: Impact of education on dimensions of adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease.  
*Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research.* 77 (1), 195-204, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.32383/appdr/114095>  
IF: 0.33
12. Mészáros, B., Járvás, G., Kun, R., **Szabó, M.**, Csánky, E., Abonyi, J., Guttman, A.: Machine Learning Based Analysis of Human Serum N-glycome Alterations to Follow up Lung Tumor Surgery.  
*Cancers (Basel).* 12 (12), 1-13, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers12123700>  
IF: 6.639
13. Farkas, A., Mészáros, B., Szarka, M., Szigeti, M., Kappelmayer, J., **Szabó, M.**, Csánky, E., Guttman, A.: Modeling of the Desialylated Human Serum N-glycome for Molecular Diagnostic Applications in Inflammatory and Malignant Lung Diseases.  
*Curr. Mol. Med.* 20 (10), 765-772, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1566524020666200422085316>  
IF: 2.222
14. **Szabó, M.**, Kun, R., Hajba, L., Koncz, R., Guttman, A., Csánky, E.: Protein és glikán biomarkerek szerepe a krónikus obstruktív tüdőbetegség diagnosztikájában.  
*Orv. hetil.* 161 (4), 123-128, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.31640>  
IF: 0.54
15. **Szabó, M.**, Hajba, L., Kun, R., Guttman, A., Csánky, E.: Proteomic and Glycomic Markers to Differentiate Lung Adenocarcinoma from COPD.  
*Curr. Med. Chem.* 27 (20), 3302-3313, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/0929867325666181017112939>  
IF: 4.53
16. Magorivska, I., Dönczö, B., Dumych, T., Karmash, A., Boichuk, M., Hychka, K., Mihajl, M., **Szabó, M.**, Csánky, E., Rech, J., Guttman, A., Vári, S. G., Bilyy, R.: Glycosylation of random-IgG distinguishes seropositive and seronegative rheumatoid arthritis.  
*Autoimmunity.* 51 (3), 111-117, 2018.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/08916934.2018.1468886>  
IF: 2.403





17. **Szabó, M.**, Jáger, M., Krizsó, E., Gilányi, I., Leny, A., Szűcs, G., Csánky, E.: Chylothorax mint a coronaria-bypassműtét szövődménye = Chylothorax as a complication of coronary artery bypass grafting operation.  
*Orv. hetil.* 153 (14), 553-558, 2012.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2012.29341>

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 54,891**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):  
12,5**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2023.12.19.



## **11. Kulcsszavak - Keywords**

- COVID-19, tüdőgyulladás, prognózis, klinikai kimenetel, túlélés, intenzív osztály, lélegeztetés, A-DROP pontszám, mellkas CT súlyossági pontszám, CT mintázat, tocilizumab, IL-6 receptor gátló
- COVID-19, pneumonia, prognosis, clinical outcome, survival, intensive care unit, ventilation, A-DROP score, chest CT severity score, CT pattern, tocilizumab, IL-6 receptor inhibitor

## 12. Köszönetnyilvánítás

Hálásan köszönöm témavezetőmnek, **Dr. Szekanecz Zoltán Professzor Úrnak**, a Reumatológiai Tanszék vezetőjének, hogy elvállalta és folyamatos segítségével, támogatásával lehetővé tette tudományos munkám elkészülését. Nagyon büszke vagyok rá, hogy együtt dolgozhattam Professzor Úrral, betekintést nyerhettem a munkamódszereibe és tanulhattam tőle.

Köszönetemet szeretném kifejezni az elvégzett **vizsgálatokban résztvevő kollégáimnak és a társszerzőknek** munkájukért és magas szintű szakmai támogatásukért.

Köszönettel tartozom **Hodosi Katalinnak** a statisztika területén adott számos hasznos tanácsért és az elvégzett elemzésekért.

Köszönöm a **doktori iskola oktatóinak és munkatársainak** a sok útmutatást és a támogatást, mellyel segítették tanulmányaimat.

Köszönöm **feleségemnek, gyermekeimnek és családomnak** a képzés ideje alatt tanúsított türelmet és a számtalan formában nyújtott támogatást.

## **13. Függelék**

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények.