

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**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

A COVID-19 TÜDŐGYULLADÁS PROGNOZTIKAI FAKTORAI ÉS A TOCILIZUMAB TERÁPIA HELYE A KEZELÉSBEN

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Szabó Miklós, okleveles orvos

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok Doktori Iskolája
Mozgásszervi betegségek programja keretében

Témavezető: Prof. Dr. Szekanecz Zoltán, MTA doktora

Az értekezés bírálói:

Dr. Griger Zoltán, PhD
Dr. Kerpel-Fronius Anna, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Illés Árpád, MTA doktora
tagok: Dr. Griger Zoltán, PhD
Dr. Kerpel-Fronius Anna, PhD
Prof. Dr. Horváth Ildikó, MTA doktora
Prof. Dr. Tamási Lilla, MTA doktora

Az értekezés védésének időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet "A" épület tanterme,
2024. augusztus 26., 13:00

1. Bevezetés

1.1. A SARS-CoV-2 okozta világjárvány egészségügyi vonatkozásai

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). 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 gyulladásos szindróma (MIS) részeként kialakuló tüdőgyulladás indokolta a hospitalizációt.

A járvány világszerte a kórházi felvételek jelentős és gyors emelkedéséhez vezetett, túlterhelve az egészségügyi ellátórendszereket és feszegetve az intenzív ellátóegységek kapacitásainak határait. A SARS-CoV-2 fertőzöttek száma, a morbiditás és mortalitás a második és harmadik hullámban Magyarországon is jelentősen megemelkedett. A fatalitási ráta 3,6%, illetve 3,5% volt.

1.2. A SARS-CoV-2 fertőzés patogenezise, tünetei, stádiumai

A humán sejteken a vírus kapuja az angiotenzin I konvertáló enzim 2 (ACE2) receptora, mely nagy mennyiségben expresszálódik a tüdő alveoláris pneumocitáin, így a tüdő kiemelt célszerve a vírusfertőzésnek. A vírus számos szerv mellett képes az immunsejtek fertőzésére is, melynek következménye a súlyos fertőzések során észlelt alacsony fehérvérsejt- és limfocitaszám. A fertőzött sejtekből felszabaduló víruspartikulumokat az antigén-prezentáló sejtek felveszik, feldolgozzák, majd a T-limfociták számára bemutatják. A T- és B-limfociták aktivációja citokinek felszabadulásához és ellenanyagok képződéséhez vezet. Fiziológias körülmények között az immunválasz hatására a virális terheltség egyre csökken. Ezzel párhuzamosan gátlódnak az inflammációs folyamatok, ami lehetővé teszi a gyógyulást. Az esetek egy részében azonban a gyulladásos immunválasz túlzottan erős, illetve nem következik be regulációja, ami jelentős szöveti károsodáshoz, ezáltal a betegek állapotromlásához, akár halálhoz vezethet.

A tünetes betegek többnyire a szaglás, valamint az ízérzés zavaraira, orrfolyásra, torokfájdalomra, majd lázra vagy hőemelkedésre, gyengeségre, izomfájdalomra, fejfájásra, köhögésre és gyomor-bélrendszeri (hányás, hasmenés, hasi fájdalom) tünetekre panaszkodtak. A nehézlégzés, a kórházban ápoltság adatai alapján, a tünetek jelentkezését követő 5-8. napon manifesztálódik és a betegség súlyosbodására utal.

A COVID-19-et a patogenezis alapján különböző stádiumokra oszthatjuk, mely meghatározza a diagnosztikus teendőket és a terápiás lehetőségeket is. Az I. stádiumot a virális fertőzés jellemzi általános tünetekkel (láz, izomfájdalom, fejfájás), a szaglás- és ízérzés zavarával, köhögéssel, hányással és hasmenéssel. A II. stádiumra a tüdő és természetesen a többi szerv károsodása jellemző, melyben egyidejűleg van jelen a viraemia és a növekvő gyulladásos 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 a multisisztémás gyulladásos szindróma, melyhez kifejezett citokinvihar is társulhat.

1.3. 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 haemophagocitosis lymphohistiocytosis, a cytokine release syndrome (CRS) és a szepszishoz társuló makrofág aktiváció-szerű szindróma.

Az adaptív immunitás és az autoinflammáció aktiválásán keresztül fokozott mértékben termelődik számos proinflammatorikus citokin, melyek hatására megnő a vaszkuláris permeabilitás, endothelitis alakul ki és angiogenezis indukálódik. A fehérvérsejtek aktiválása és bevándorlása további gyulladásához, szöveti kollagén depozícióhoz, később fibrózishoz, míg a véralvadási útvonalak aktivációja útján mikrotrombusok képződéséhez vezet. 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 γ -t (IFN- γ), tumor nekrozis faktor α -t (TNF α), bradikinint, granulocita kolóniasztimuláló faktort (G-CSF) és kemokineket termelnek. A COVID-19-hez társuló MIS/citokinvihar számos szerv (légzőrendszer, gasztrointesztinális rendszer, szív, központi idegrendszer, máj, vese)

károsodásához vezet. A COVID-19 betegek közel 2%-ában, míg a súlyos betegek tizedében manifesztálódik kifejezett citokinvihar, magas halálozással.

A MIS-re jellemző masszív tüdőérintettség radiológiai képalkotó eljárásokkal (mellkas röntgen, mellkas CT) igazolható és követhető. A MIS fennállását a klinikai kép és a képalkotó vizsgálatok mellett számos labor paraméter 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.

1.4. A COVID-19 kezelése

A kialakult tünetes fertőzés esetén a terápiát a klinikai stádiumhoz szükséges igazítani. A fertőzés korai szakában (I-IIA stádium) az antivirális készítmények segíthetnek csökkenteni a szervezet virális terhelését. Ebben a fázisban még nem javasolt a kortikoszteroidok alkalmazása. 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. A IIB-III. stádiumban azonban a szervezet túlzott gyulladásos válasza (MIS/citokinvihar) kerül egyre inkább előtérbe, melynek kezelésére immunszuppresszív terápiákat javasolnak. Első lépcsőben kortikoszteroidok, illetve azok hatástalansága esetén a szteroidhoz adott citokin ellenes antitest terápiák vagy Janus-kináz gátlók alkalmazhatók. 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. A sikeres kezelés indikálásához a klinikailag észlelhető láz mellett szükséges a MIS biomarkereinek (CRP, ferritin, IL-6, LDH, D-dimer) emelkedett szintje.

1.5. Az interleukin 6 biológiai hatásai, terápiás lehetőségek

Az IL-6 a szervezet gyulladásos folyamatainak egyik központi molekulája, mely már a gyulladásos folyamatok kezdetén nagy mennyiségben termelődik. 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. A fertőzések és szöveti sérülések által kiváltott gyors IL-6 szint emelkedés fiziológiás szerepe a szervezet védekezési mechanizmusainak beindítása.

Az IL-6 túlzott termelődése vagy jelátviteli útvonalainak diszregulációja számos inflammatorikus betegségben tetten érhető. Az IL-6 receptor gátlókat olyan autoimmun gyulladásal 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. Az egyik legszélesebb körben alkalmazott IL-6 receptor gátló biológikum a tocilizumab (TCZ), mely egy humanizált IgG1 monoklonális antitest.

1.6. A tocilizumab szerepe a COVID-19-hez társuló MIS kezelésében

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. Az első pozitív tapasztalatokról egy kínai vizsgálat kapcsán számoltak be, melyben a kezelést követően csökkent a láz, javult a betegek oxigenizációja, csökkent a CRP, normalizálódott a limfopénia és radiológiai regresszió következett be. Ezt követően több klinikai vizsgálat és metaanalízis (REMAP-CAP, CHIC, RECOVERY, WHO REACT konzorcium) eredményei alapján leírták hatásosságát IIB-III. stádiumú COVID-19 betegekben. A készítmény ebben a betegcsoportban javította a klinikai állapotot, csökkentette a későbbi invazív gépi lélegeztetés szükségességét és növelte a túlélést. Több vizsgálat igazolta, hogy mind a túlélés, mind a későbbi lélegeztetési szükséglet tekintetében hatékonyabb a kortikoszteroidokkal kombinált TCZ, mint a TCZ monoterápia.

Az enyhe és a közepesen súlyos betegeket, a MIS biomarkerek alkalmazása nélkül bevonó, III. fázisú COVACTA vizsgálatban azonban nem nyújtott túlélési előnyt a TCZ.

A TCZ terápia várható hatásosságának megítélésére a klinikai kép mellett a MIS fennállását igazoló biomarkerek vannak segítségünkre. 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 nem alkalmas. 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).

Magyarországon 2020. október 8-án engedélyezték TCZ-ot a COVID-19-hez társuló citokinvihar kezelésére indikáción túli gyógyszeralkalmazás keretén belül. Magyarországon több centrumban is sikeresen alkalmazták súlyos COVID-19 betegeknél, de kontroll csoporttal történő összehasonlító vizsgálatot még nem publikáltak.

1.7. A COVID-19 asszociált tüdőgyulladás súlyosságát és prognózisát meghatározó tényezők

A SARS-CoV-2 által okozott pandémia során extrém magas számot ért el a COVID-19 tüdőgyulladással diagnosztizált betegek száma, miközben nyilvánvalóvá vált az egészségügyi erőforrások végeessége. Az egészségügyi kapacitások optimális felhasználása és a betegbiztonság szempontjából elengedhetetlen a betegek súlyosságának és prognózisának objektív meghatározása. A szakirodalomban prognosztikai faktorként számos demográfiai, kórelőzményi, tüneti, fizikális vizsgálati, labor és képalkotó paraméter leírásra került. Magyar COVID-19 betegpopuláción való vizsgálatokról kevés közlemény számol be.

1.8. 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. A közösségben szerzett tüdőgyulladás vagy egyéb kritikus állapotok súlyosságának és prognózisának megítélésére használt pontrendszerek közül többnek az alkalmazása felmerült COVID-19-ben. A pontrendszerek egy részének számítása meglehetősen időigényes, ami nem feltétlenül áll arányban prognosztikus értékükkel. Az A-DROP pontrendszer a CURB65 (Zavartság, Urea, Légzésszám, Vérnyomás, 65 év) módosított változata, mely egyenértékűnek bizonyult azzal a közösségben szerzett tüdőgyulladás (CAP) súlyosságának és rizikójának meghatározásában. A CAP rizikóbecslésére az A-DROP pontrendszert a Japán Légzőszervi Társaság validálta és hagyta jóvá. Az A-DROP egyenlő mértékben (1-1 pont) veszi figyelembe az életkort (≥ 70 év férfiaknál és ≥ 75 év nőknél), a dehidrációt (vér urea szint $\geq 7,5$ mmol/l), a légzési

elégtelenséget ($\text{SaO}_2 \leq 90\%$ vagy $\text{PaO}_2 \leq 60$ Hgmm), a zavart tudatállapotot és az alacsony vérnyomást (a szisztolés vérnyomás ≤ 90 Hgmm). Egyszerű alkalmazhatóságán túl az A-DROP pontrendszer egyik 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. Az A-DROP prognosztikai értékét COVID-19 asszociált tüdőgyulladásban csak nagyon kevés kohorszban vizsgálták. Az összesített kockázatot etnikai, kulturális és szociális tényezők is módosíthatják, jelentős eltérést okozva az egyes országok és régiók között. A rendelkezésre álló prognosztikus klinikai pontrendszerek COVID-19 pneumóniában történő alkalmazhatóságáról nem találtunk hazai közleményt.

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

Az új típusú koronavírus fertőzés szövődményeként kialakuló tüdőgyulladás diagnosztikájában kiemelkedő szerepe van a mellkas képalkotó vizsgálatainak. A mellkas komputertomográfiás (CT) vizsgálata a legérzékenyebb a mellkasi szervek érintettségének véleményezésében. Egyidejűleg nyújt objektív információt a tüdőérintettség meglétéről, szervben belüli eloszlásáról, kiterjedéséről és minőségéről.

A nagy felbontású CT (HRCT) vizsgálat COVID-19 pneumóniás betegekben is lehetővé teszi a tüdőben zajló patológiai folyamatok és a következményes morfológiai elváltozások objektív felmérését, követését. 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 folyadékképződés, pericardiális folyadék, subpleurális vonal, fibrózis és kontrasztanyag alkalmazása esetén tüdőembolia is.

A patológiai folyamatokra visszavezethető radiológiai mintázatoknak és jelenségeknek a diagnosztikán és a betegek állapotának követésén túl prognosztikus jelentősége is van. Rosszabb prognózist közöltek limfadenopátia, pleurális folyadék, levegő bronchogram, konszolidáció és megnövekedett pulmonális artéria átmérő fennállása esetén. További prognosztikus tényező lehet a radiológiai progresszió dinamikája is.

A mellkas CT vizsgálat alkalmas a tüdőérintettség mértékének felmérésére, ezáltal a tüdőgyulladás súlyosságának és prognózisának meghatározására. COVID-19 asszociált tüdőgyulladásban a tüdőérintettség mértékének számszerűsítésére több szemikantitatív 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 egy 0-25-ig terjedő mellkas CT súlyossági pontrendszert (CTSS) javasoltak, melyben a tüdőlebenyek százalékos érintettségét egyenként 0-5-ig pontozzák, majd azokat összegzik. Pan és mtsai pontrendszerét (a továbbiakban „CTSS-Pan”) alkalmazva Francone és mtsai 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. Vizsgálatukban a 17 feletti „CTSS-Pan” érték szignifikáns összefüggést mutatott a magasabb halálozási valószínűséggel. Yang és mtsai a tüdőt 20 egységre osztva értékelték egységenként 0-2-ig terjedő skálán az érintettség százalékos mértékét. Ebben a vizsgálatban is szignifikánsan magasabb pontszámot kalkuláltak súlyos betegeknél, mint az enyhe eseteknél. A CT mintázat prognosztikus szerepét figyelembe véve egyes pontrendszerek a tüdőkárosodás kiterjedése mellett számszerűsítik az attenuáció mértékét is. Yuan és mtsai erre az elvre épülő szemikvantitatív pontrendszere a mortalitást 24,5-ös döntési küszöbnél jó szenzitivitással és specificitással jelezte. Kevés vizsgálat történt a szemikvantitatív pontrendszerek prognosztikus értékének összehasonlítására.

A CT súlyossági pontrendszerek és a radiológiai mintázatok alkalmazása és összevetése a klinikai- és labor paraméterekkel segíthet időben azonosítani a magas kockázatú COVID-19 pneumóniás betegeket és támogatja a terápiás döntéseket.

2. Célkitűzések

Intézményünk a pandémia alatt COVID ellátó központként működött. Orvosaink számára komoly kihívást jelentett a központunkba érkező magas számú COVID-19 pneumóniás beteg közül a súlyos, rossz prognózisú esetek azonosítása és kezelése. A kórokozó és a járvány váratlan, gyors megjelenése miatt nem álltak rendelkezésre kellően kipróbált, prognosztikus pontrendszerek és terápiák. A világirodalmi adatok támogatták más betegségeknél használt prognosztikai pontrendszerek és terápiák alkalmazását. 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 összehasonlítására.

A kortikoszteroid kezelésre nem reagáló, MIS-el szövődött, súlyos COVID pneumónia kezelésében több vizsgálat is igazolta a TCZ hatékonyságát. A TCZ kezelés optimális időzítése és az alkalmazandó dózisok száma tekintetében azonban még számos kérdés nem került egyértelműen megválaszolásra. COVID-19 központunkban sikeresen vezettük be a gyógyszer alkalmazását. Bár hozzánk hasonlóan több hazai centrumban is alkalmazták a készítményt, a súlyos COVID-19 pneumóniás betegeknek alkalmazott TCZ terápiás hatékonyságát megfelelő kontroll csoporttal összehasonlító magyar vizsgálatot ismereteink alapján még nem közöltek. Sikeresnek ítéltük meg azt a gyakorlatot, mely során a TCZ kezelés elbírálásakor a kezelőorvos konzultált a kezelésben jártas reumatológus/immunológus szakorvossal.

2.1. 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 felvételkor mutatott tüneteket, fizikális vizsgálati leleteket és labor paramétereket,

- a betegek paramétereinek egymással és a későbbi klinikai kimenetellel (lélegeztetés, intenzív osztályos elhelyezési igény, halálozás) mutatott összefüggését,
- az 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.

2.2. II. vizsgálat: A mellkas CT súlyossági pontrendszerek, a radiológiai jelek és mintázatok jelentősége a COVID-19 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.

2.3. III. vizsgálat: A kortikoszteroid terápiához adott TCZ kezelés helye a COVID-19 pneumonia kezelésében

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

- a TCZ kezelés klinikai kimenetre kifejtett hatását a kezelésben nem részesülőkhöz viszonyítva,
- az általános- és az intenzív osztályon alkalmazott TCZ kezelés hatékonyságát a klinikai kimenetel vonatkozásában,
- felmérni az optimális TCZ kezelések számának (1 vagy 2) és
- az immunológiai konzultáció hatását a TCZ kezelték klinikai kimenetelére.

3. Betegek és módszerek

3.1. I. vizsgálat

3.1.1. Betegek

A vizsgálatunkat a Borsod-Abaúj-Zemplén Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház COVID 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 vizsgálattal is kimutatható volt. A SARS-CoV-2 fertőzés igazolása orr- és garatnyálkahártya mintából reverz transzkripció polimeráz láncreakció (RT-PCR) módszerével történt. A tüdőgyulladás radiológiai igazolása 227 esetben mellkas CT, 6 esetben mellkas röntgen segítségével történt. Minden beteg részesült antivirális kezelésben. Ezen kívül a standard terápia részeként kortikoszteroidot és enoxaparin kezelést kaptak. Szükség szerint a betegek oxigén szupportációja 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 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).

3.1.2. Adatgyűjtés és klinikai értékelés

Az adatgyűjtés az intézmény elektronikus medikai rendszeréből történt. Kigyűjtöttük és rendszerezett formában rögzítettük a 233 beteg életkorát, nemét, dohányzási kórelőzményét és krónikus társbetegségeit (magas vérnyomás, iszkémiás szívbetegség, krónikus obstruktív tüdőbetegség -COPD-, asztma, korábbi stroke, diabetes mellitus, nem gyógyultnak minősített rosszindulatú daganatok-kivéve basalioma és sebészeti 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). 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 vérlemezkeszám, CRP, PCT, LDH, D-dimer, ferritin, IL-6, urea, kreatinin, artériás oxigén parciális nyomás (PaO_2)). 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. 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. Másodlagos végpontként meghatároztuk a kórházi tartózkodás hosszát is.

3.2. II. vizsgálat

3.2.1. 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 felvételnél mellkas CT vizsgálat történt (227 beteg).

3.2.2. 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.

3.2.3. 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 csőfeszültség 90 kVp volt, automatikus csőáram modulációval. A nyers adatokból 1 mm-es szeleteket rekonstruáltunk pulmonalis Br 64 és mediastinalis Br 40 kernellel (Siemens Healthineers, Németország) mindhárom síkban. Az összes vékony szeletű CT képet mediastinalis (400 és 40 HU) és tüdő (1200 és -600 HU) ablakkal rekonstruáltuk (ablakszélesség és ablakközép).

3.2.4 A mellkas CT képek elemzése a tüdőérintettség kvalitatív és kvantitatív meghatározása céljából

Minden mellkas CT vizsgálat esetében meghatározásra kerültek a domináns radiológiai mintázatok (tejüveghomály, konszolidáció, utcakő rajzolat, subpleurális vonalak, fibrózis), illetve a radiológiai jelek (limfadenopátia, pleurális folyadék).

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 „CTSS-Pan”-t, melynek számítása során a tüdő öt lebenyét egyenként pontoztuk 0-5-ig azoknak százalékos érintettsége alapján: 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. Vizsgáltuk a „CTSS-Pan” összefüggését a klinikai paraméterekkel és a kimenetellel.

A 227 betek közül 98 betegnél két másik, a Yang és mtsai, valamint a Yuan és mtsai által javasolt mellkas CT súlyossági pontszám is számításra került. A Yang és mtsai által javasolt CTSS („CTSS-Yang”) számításához a tüdőt összesen 20 egységre szükséges felosztani (mindkét oldalon 10-10 szegment). A CT képeken ezt követően minden egység érintettségét pontozzuk külön-külön. 0 pontot adunk 0%-os, 1 pontot <50 %-os és 2 pontot $\geq 50\%$ -os érintettség esetén. Így 0-40-ig terjedő pontszámot kapunk a tüdőérintettség kiterjedésének megfelelően. A Yuan és mtsai által javasolt CTSS („CTSS-Yuan”) számításához mindkét oldalon 3 tüdőzónát különítünk el, így összesen 6 zónát kapunk. 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.

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

3.3. III. vizsgálat

3.3.1. Betegek

Egyközpontú, retrospektív kohorszvizsgálatunkat a Borsod-Abaúj-Zemplén Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház COVID 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 COVID-19 pneumónia igazolása az I. vizsgálatnál leírtak szerint történt. Minden beteg vírusellenes- és intravénás kortikoszteroid kezelésben részesült. A kezelés és a kórházi elbocsátás egyéb vonatkozásait illetően az I. vizsgálatnál leírtak szerint jártak el.

3.3.2. A tocilizumab adagolása

A TCZ-bal kezelt csoportban 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. Egyebekben az engedélyezés idején érvényben lévő alkalmazási előirat és a nemzeti ajánlás alapján jártak el.

3.3.3. Klinikai, laboratóriumi és képalkotó adatok gyűjtése, elemzése

Az adatok gyűjtése az I. vizsgálatnál leírtak szerint történt. A TCZ-kezelt betegeknél a felvételi laborvizsgálat eredményein túl a kezelést közvetlenül megelőző (24 órán belüli) és a

kezelés utáni laborvizsgálat eredményeit is gyűjtöttük. A kezelés utáni laborvizsgálatok $3,52 \pm 1,43$ 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 elvégzése és elemzése, valamint „CTSS-Pan” számítása a II. vizsgálatnál leírtaknak megfelelően történt.

3.3.4. 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 (napok) 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.

4. 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 χ^2 teszttel vagy Fisher-féle egzakt próbával hasonlítottuk össze. Az adatok közötti korrelációk meghatározására a Spearman-féle rangkorrelációs vizsgálatot alkalmaztuk.

A Receiver Operating Characteristics (ROC) görbe megmutatja egy vizsgálat minden lehetséges döntési határértékének szenzitivitását és specifikitását. A döntési határértéket oda helyeztük, ahol a szenzitivitás és specifikitás összege a legmagasabbnak adódott. A ROC görbe alatti terület az adott jellemző diagnosztikus hasznosságát adja meg. 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.

5. Eredmények

5.1. I. vizsgálat

5.1.1. A COVID-19 pneumónia miatt hospitalizált betegek jellemzői

Összesen 233 beteg bevonása történt a vizsgálatba. 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 felvételtől. 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. Felvételtől a páciensek 62,9%-a számolt be lázról, 68,1%-a nehézlégzésről, míg 70,4%-a köhögésről. 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%) halálozott el, 49 (21,2%) igényelt intenzív osztályos elhelyezést és 46 beteget (19,7%) kellett lélegeztetni. Ebből 9 beteg (3,9%) noninvazív légzéstartámogatást (NIV), míg 37 fő (15,9%) invazív gépi lélegeztetést igényelt. A betegek átlagos kórházi tartózkodása $12,1 \pm 6,8$ nap (2-48 nap) volt.

5.1.2. 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, mint azoknál, akik nem szorultak intenzív osztályos kezelésre.

A laborparaméterek vonatkozásában az intenzív osztályos felvétel szignifikáns összefüggést mutatott a magasabb fehérvérsejtszámmal ($p=0,045$), a magasabb neutrofilszámmal ($p=0,034$), 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 PaO_2 ($p=0,001$) és SaO_2

($p=0,001$) értékekkel. A lélegeztetési igény szignifikáns összefüggést mutatott a férfi nemmel ($p=0,018$), a magasvérnyomás betegséggel ($p=0,010$), az elhízással ($p=0,031$), a malignitással ($p=0,021$) és a felvételkor észlelt zavartsággal ($p=0,044$). A laborparaméterek vonatkozásában a lélegeztetési igény összefüggést mutatott a magasabb fehérvérsejtszámmal ($p=0,012$), a magasabb neutrofilszámmal ($p=0,031$), az alacsonyabb limfocitaszámmal ($p=0,011$) és az emelkedett CRP ($p < 0,001$), PCT ($p < 0,001$), LDH ($p < 0,001$), IL-6 ($p=0,024$), urea ($p=0,001$), kreatinin ($p=0,001$) szintekkel, továbbá az alacsonyabb PaO_2 ($p=0,001$) és SaO_2 ($p < 0,001$) értékekkel. 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 felvételkor 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 PaO_2 ($p=0,001$) és SaO_2 ($p < 0,001$).

Többváltozós regressziós analízissel vizsgálva az obezitás mind a lélegeztetéssel, mind az intenzív osztályos elhelyezési szükséglettel, mind a halálozással szignifikáns összefüggést mutatott ($p < 0,05$). A halálozással a laborparaméterek közül az abszolút neutrofilszám, a PCT és a szérum urea koncentráció mutatott szignifikáns ($p < 0,05$) összefüggést.

5.1.3. 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. ROC görbe elemzésnél az 1,5 feletti A-DROP küszöbérték szignifikánsan megjósolta a későbbi intenzív osztályos felvételt ($p=0,026$) és a halálozást ($p < 0,001$).

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.

Többváltozós regressziós analízissel vizsgálva, az intenzív osztályos felvétellel és a lélegeztetéssel is szignifikáns összefüggést mutatott az A-DROP pontszám ($p < 0,05$).

5.2. II. vizsgálat

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

A vizsgálatba bevont 227 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 obez. A betegek kétharmadának tünetei között szerepelt láz, nehézlégzés és/vagy köhögés, míg 4%-uknál került leírásra zavart tudatállapot. A betegekre 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.

5.2.2. 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 betegnél $14,6 \pm 6,7$ volt. 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” értékkel. Többváltozós regressziós analízissel vizsgálva a „CTSS-Pan”-pontszám a lélegeztetéssel ($p < 0,05$) mutatott szignifikáns összefüggést.

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%) előfordulása.

Szignifikáns összefüggést tudunk kimutatni a konszolidáció és a halálozás között ($p = 0,031$). Az utcakő rajzolat az intenzív osztályos felvétellel mutatott szignifikáns

összefüggést ($p=0,023$), míg a limfadenopátia az intenzív osztályos felvétellel ($p=0,041$), a lélegeztetéssel ($p=0,044$) és a halálozással ($p=0,049$). 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 ez irányba ($p=0,089$).

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 ($p<0,001$). A Spearman-féle korrelációs analízis alapján a „CTSS-Pan” szignifikáns pozitív korrelációt mutatott az életkorral, a fehérvérsejtszámmal, a vérlemezkeszámmal, a PCT, CRP, IL-6, LDH, ferritin, urea, D-dimer értékekkel és az A-DROP pontszámmal. A „CTSS-Pan” fordított korrelációt mutatott a PaO_2 és SaO_2 paraméterekkel, valamint a limfocitaszámmal.

5.2.3. A mellkas CT súlyossági pontrendszerek prognosztikus értékének összehasonlítása

Összesen 98 betegnél a „CTSS-Pan”, a „CTSS-Yang” és a „CTSS-Yuan” pontrendszert is alkalmaztuk. A 98 betegnél a felvételi CT adatokból számított átlagos „CTSS-Pan” $13,56 \pm 6,70$, a „CTSS-Yang” $20,67 \pm 9,28$, a „CTSS-Yuan” pedig $24,69 \pm 13,87$ 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.

ROC elemzéssel nem találtunk szignifikáns különbséget a 3 pontrendszer prognosztikus teljesítménye között halálozás és intenzív osztályos kezelés vonatkozásában.

A χ^2 és Fischer-féle egzakt próba segítségével meghatároztuk azon döntési határértékeket, amelyek alkalmasak a kedvező (nem került intenzív osztályra, túlélő) 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.

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. 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. A három pontrendszer közül a „CTSS-Pan” pontrendszernek volt a legmagasabb pozitív prediktív értéke annak tekintetében, hogy a halálozás bekövetkezett-e (35,7%) vagy nem, illetve szükségessé vált-e intenzív osztályos elhelyezés vagy nem (46,4%). Mindhárom pontrendszer negatív prediktív értéke 90% körülinek adódott.

5.3. III. vizsgálat

5.3.1. A betegjellemzők

A III. vizsgálatunkba 104 beteget választottunk be. Ötvenketten részesültek 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 illesztésre került betegszám, nem, kor, betegségstartam (tünetek jelentkezésétől a kórházi felvételig eltelt idő), tüdőérintettség kiterjedése („CTSS-Pan”), szisztémás kortikoszteroid és antivirális terápia alkalmazás tekintetében. Mindkét csoportba 35 férfi és 17 női beteget 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 betegségstartam $9,75 \pm 3,66$ 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.

A kiindulási laborparaméterek tekintetében a TCZ-kezelt betegek esetében szignifikánsan magasabb volt több MIS/citokinvihar fennállását jelző biomarker szintje a kontroll csoporthoz viszonyítva (abszolút fehérvérsejtszám ($p < 0,001$), abszolút neutrofil sejtszám ($p < 0,001$), neutrofil-limfocita arány ($p = 0,005$), IL-6 ($p = 0,003$), ferritin ($p = 0,026$) és LDH ($p = 0,020$). 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 megkezdtek, míg 24 betegnél (46%) az intenzív osztályon indították a terápiát. TCZ-vel kapcsolatos mellékhatás sem az egy, sem a két dózist kapó betegeknél nem került leírásra.

5.3.2. A tocilizumab hatása a klinikai kimenetelre és a MIS biomarkereire

A TCZ-kezeltekben 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 csoportnál. A halálozás aránya szignifikánsan ($p=0,040$) alacsonyabb volt a TCZ-kezelteknél (44%), mint a kontroll csoportban (63%). A kórházi tartózkodás átlagos hossza a TCZ-kezelteknél 17,1 nap, míg a kontroll csoporté 15,8 nap volt ($p=0,515$).

Összehasonlítottuk a biomarkerek értékeit a TCZ kezelés előtt és után. A kezelés után szignifikánsan magasabb volt az abszolút limfocitaszám ($p=0,037$) és a vérlemezkeszám ($p=0,003$), szignifikánsan alacsonyabb a CRP ($p<0,001$) és a ferritin érték ($p=0,043$). Nem találtunk szignifikáns különbséget a kezelés előtti és a kezelést követő laborvizsgálat során mért abszolút fehérvérsejtszám, neutrofilszám, neutrofil-limfocita hányados, az LDH és a D-dimer paraméterek között.

Összehasonlítottuk azon betegek jellemzőit, akiknek a TCZ kezelését még az általános osztályon ($n=28$) megkezdtek azokkal, akiknek a kezelése már az intenzív osztályon ($n=24$) indult. A két csoport nem tért el egymástól szignifikánsan kor és tünettartam tekintetében, azonban szignifikánsan magasabb volt a férfiak aránya az intenzív osztályon kezelték csoportjában ($p=0,017$). Az általános osztályon TCZ kezelésben részesültek 79%-ánál történt konzultáció reumatológus/immunológus szakemberrel, míg ez az intenzív osztályon csak 38%-ban ($p=0,005$). Akiknek a TCZ kezelését még az általános osztályon megkezdtek, azoknak csak 36%-a került később intenzív osztályra ($p<0,001$), 36%-a került lélegeztetésre ($p<0,001$) és 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 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.

5.3.3 Klinikai-, labor- és képalkotó paraméterek összefüggései a tocilizumab kezelés előtt és után

A TCZ-kezelt csoportban és a kontroll csoportban elemeztük a klinikai kimenetel, a labor paraméterek és a képalkotók adatainak összefüggéseit Spearman-féle rangkorrelációs vizsgálattal. Szignifikánsan jobb ($p<0,05$) klinikai kimenetelt észleltünk lélegeztetés, intenzív osztályos elhelyezés és 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.

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. 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. A reumatológus/immunológus szakorvossal történt konzultáció fordított korrelációt mutatott az intenzív osztályos kezelési igénnyel ($p=0,004$). Az intenzív osztályon történő TCZ kezelés ténye (általános osztály ellenében) ugyancsak pozitív korrelációt mutatott ($p<0,001$) a lélegeztetési igénnyel és a halálozással.

6. Megbeszélés

6.1. I. vizsgálat

A COVID-19 pneumónia miatt a kórházi ambulanciákon vizsgált betegek súlyosságának felmérése és prognózisának meghatározása kiemelten fontos a betegbiztonság és az egészségügyi erőforrások optimális felhasználása szempontjából. A kockázati tényezők felmérése mellett a komplex rizikóbecslő pontrendszerek alkalmazása komoly segítséget jelenthet a klinikusok számára a magas kockázatú betegek korai kiemelésében. Egycentrumos kohorsz vizsgálatunkban 233 SARS-CoV-2 asszociált tüdőgyulladás miatt hospitalizált beteg kórházi felvételt követő rögzített vizsgálati leleteinek és adatainak a klinikai kimenetellel (lélegeztetési igény, intenzív osztályos elhelyezési szükséglet és halálozás) mutatott összefüggését elemeztük.

A kórházi felvételt követően a legtöbb beteg esetében emelkedett volt a CRP, LDH, D-dimer, ferritin és IL-6 érték. Ezek a biomarkerek túl az emelkedett fehérvérsejt- és neutrofilszám, a csökkent limfocitaszám, a PCT, az urea, a kreatinin, a PaO₂ és a SaO₂ is szignifikáns összefüggést mutattak a lélegeztetési igénnyel, az intenzív osztályos elhelyezési szükséglettel és a halálozással. A betegek kora a halálozással, a férfi nem a lélegeztetési szükséglettel mutatott összefüggést. Saját eredményeink helyességét 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 kerültek a COVID-19 asszociált MIS súlyosságának és prognózisának biomarkereiként. A D-dimer és a CRP érték magasabb volt azon betegekben, akik intenzív osztályos felvételre kerültek, mint azokban, akik nem. A Sciascia és mtsai által publikált vizsgálatban a 3500 ng/ml küszöbérték feletti D-dimer érték rosszabb túléléssel párosult.

Vizsgálatunkban a magasvérnyomás betegség, az obesitas és a felvételt követő 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 obesitas növeli COVID-19 betegek kockázatát arra, hogy kórházi felvétel, lélegeztetés és intenzív osztályos ellátás váljon szükségessé, továbbá tendencia mutatkozott magasabb halálozás tekintetében is. A zavartságot ugyancsak a COVID-19 kedvezőtlen klinikai kimenetelének markereként azonosították. 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. 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 CAP súlyosságának és rizikójának meghatározásában. Egyszerűsége és objektív meghatározhatósága miatt vetettük fel alkalmazását COVID-19 pneumóniás betegeknel. Saját vizsgálatunkban a betegek kórházi felvételnél 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, CAP vonatkozásában publikált vizsgálatok adataival, melyek a 2 feletti A-DROP pontszámú betegek emelkedett halálozási rizikóját támasztották alá. Kutatásunkban az A-DROP pontszám ugyancsak 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.

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 torzítás lehetősége, illetve a más kohorsz vizsgálatokkal szemben történő validáció hiánya.

6.2. 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. 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”) 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 az általunk számított A-DROP pontszámokkal. Eredményeink alapján a magas kockázatú COVID-19 pneumóniás betegek kiszűrésének alkalmas eszközei lehetnek a mellkas CT súlyossági pontrendszerek. Az általunk vizsgált pontrendszerek közül a „CTSS-Pan” bizonyult a leghasznosabbnak a várható klinikai kimenetel meghatározására.

A 227 betegünkönél számított „CTSS-Pan” átlaga 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 COVID-19 megbetegedésekben, mint az enyhe megbetegedésekben. Yang és mtsai vizsgálatukban a súlyos esetek elkülönítésének alsó küszöbértékét 19,5-nél határozták meg, míg Francone és mtsai a „CTSS-Pan”-t alkalmazva a súlyos COVID-19 betegeknek átlagosan $17,4 \pm 3,1$ pontot mértek. 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. A Francone és mtsai által közölt vizsgálatban a 18 és a feletti „CTSS-Pan” szignifikáns összefüggést mutatott a halálozással. 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 halálozás tekintetében 19,5 adódott optimális küszöbértéknek 60-70% körüli szenzitivitás és specificitás mellett, ami egybeesik a Francone és mtsai által közölt adatokkal. A „CTSS-Pan” pontszám vizsgálatunkban pozitív korrelációt mutatott a kórházi tartózkodási idővel, 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_2 és az SaO_2 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 gyulladásos markerek (IL-6, CRP, PCT, ferritin) és megemelkedik a tüdőszövet sérülését jelző LDH és a véralvadási zavarra utaló D-dimer szintje. A súlyos COVID-19 eseteiben a leukocitosis és a limfopénia jellemző laboreltérés. A tüdőkárosodás mértékének növekedése értelemszerűen összefüggést mutat a PaO_2 és az SaO_2 csökkenésével. Francone és mtsai az életkorral mutatott korreláció mellett ugyancsak beszámoltak a „CTSS-Pan”-nak a CRP és a D-dimer paraméterrel mutatott összefüggéséről.

A mellkas CT mintázatok és a klinikai kimenetel összevetése során az utcakő rajzolat az intenzív osztályos felvétellel, a konszolidáció a halálozással, míg a limfadenopátia az intenzív osztályos felvétellel, a lélegeztetéssel és a halálozással mutatott összefüggést. Francone és mtsai közlése alapján az utcakő rajzolat, a konszolidáció és a fibrózis a késői szakban (>7 nap) jellemzőek. 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. Vizsgálatunkban a szubpleurális vonalak jelenléte fordított összefüggést mutatott az intenzív osztályos kezelés és a lélegeztetés szükségletével, így jobb prognózis jelezhet előre. Mivel a szubpleurális vonalak az oldódás fázisában jelennek meg, feltételezhető, hogy ezen betegek már túl vannak a kritikus időszakon, így kevésbé várható további állapotromlás. Eredményeink alapján a döntéshozatalkor készülő mellkasi 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 CTSS rendszerek alkalmasak a súlyos, hospitalizációra szoruló COVID-19 betegek prognózisának meghatározására is.

Vizsgálatunk részeként 98 betegnél összehasonlítottuk a „CTSS-Pan”, a „CTSS-Yang” és a „CTSS-Yuan” pontrendszereket. A párosított korreláció és a ROC görbe elemzés alapján a 3 pontrendszer prognosztikus teljesítménye hasonlóan bizonyult. Mindhárom szignifikáns összefüggést mutatott a kórházi tartózkodás hosszával és jól használhatónak bizonyultak 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. 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. Saját eredményeink és Elmokadem és mtsai vizsgálata alapján is úgy tűnik, hogy a vizsgált, tüdőérintettség minőségét is figyelembe vevő komplex pontrendszerek időigényességük ellenére nem nyújtanak 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, melyek azonban jelenleg széles körben még nem elérhetőek. A statikus állapotot leíró CTSS szenzitivitása és specificitása tovább növelhető, ha klinikai információkkal kiegészített pontrendszereket alkotunk.

A II. vizsgálatunknak is vannak erősségei és bizonyos korlátai. A vizsgálat fő értéke, hogy ez az egyik első, viszonylag magas betegszám mellett kivitelezett vizsgálat, amelyben közepesen súlyos, súlyos és kritikus állapotú COVID-19 pneumóniás betegekben komplex módon vizsgálták 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.

6.3. III. vizsgálat

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

Mindkét betegcsoportban átlagosan 20 pont körüli értéket mutatott a „CTSS-Pan”, ami II. vizsgálatunk eredményei és más szerzők közlése alapján az egyéb klinikai paraméterek mellett alátámasztja, hogy mindkét csoport betegeinek súlyos COVID-19 tüdőgyulladása volt, emelkedett várható halálozással. 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 kezdveztlen lefolyásával köti össze a csökkent limfocita- és vérlemezkeszámot, valamint az emelkedett fehérvérsejtszámot, az abszolút neutrofil sejtszámot, neutrofil-limfocita arányt, továbbá az emelkedett CRP, IL-6, ferritin és D-dimer koncentrációt. 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. Eredményeink összhangban vannak azon vizsgálatok megállapításaival, amelyekben a súlyos, jelentős MIS-el társult COVID-19 betegeket kortikoszteroidhoz adott TCZ-al kezelve csökkent a halálozás. Közlésre kerültek azonban olyan vizsgálatok is, amelyben a TCZ kezelés nem csökkentette a halálozást a placebohoz képest.

Az 52 beteg 54%-a a TCZ kezelést 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 kezelték halálozásához képest (88%), és csak 36%-uk került később intenzív osztályra vagy lélegeztetésre. Az általános osztályon kezelt betegek TCZ kezelése előtt gyakrabban ($p=0,005$) történt konzultáció a TCZ kezelésben jártas reumatológus/immunológus szakorvossal (79%), mint intenzív osztályon (38%).

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 LDH a szöveti sérülés, míg a D-dimer a véralvadási zavar következtében kialakuló trombotikus események markere, 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.

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 dózissal szemben. 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. Vannak azonban olyan közlemények is, melyek biztonsági aggályokat vetnek fel a többszöri TCZ kezelés kapcsán az egyszeri kezeléshez viszonyítva. 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 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 hasonlóan mi is igazoltunk. A „CTSS-Pan” az előzőekben megjelölt biomarkerekkel együtt alkalmas lehet a súlyos, TCZ terápiát igénylő betegek kiválasztására. Vizsgálatunkban 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.

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 terápiák alkalmazásában jártas szakemberrel. A vizsgálat limitációját jelentheti az egycentrumos és retrospektív kivitelezés és az ebből fakadó populációs torzítás lehetősége, a viszonylag alacsony betegszám. Nem történt meg rutinszerűen a betegek CT követése, így csak a kiindulás CTSS meghatározására volt lehetőség.

7. Új megállapítások

Megállapításaink a bevont betegpopuláció jellegéből adódóan 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 ≥ 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 a terápia 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.

8. Összefoglalás

A COVID-19 pandémia során a tüdőgyulladással orvoshoz forduló betegek magas száma és a betegség változékony, olykor kiszámíthatatlan lefolyása világszerte komoly kihívás elé állította az egészségügyi ellátórendszereket. A betegbiztonság és az egészségügyi erőforrások optimális felhasználása szempontjából szükség van olyan kockázatbecslő eszközökre, melyek a SARS-CoV-2 asszociált tüdőgyulladás vonatkozásában is megbízhatóan alkalmazhatók. Saját COVID-19 pneumónia miatt hospitalizált betegpopulációnkon is megerősítést nyert több szakirodalomban leírt faktor prognosztikus szerepe. A közösségben szerzett tüdőgyulladás kockázatbecslésére validált A-DROP pontrendszer eredményeink alapján alkalmas lehet a COVID-19 pneumónia rizikóbecslésére, melyet támogat egyszerűsége és más pontrendszerekkel való összevetésben mutatott jó prognosztikus teljesítménye is. A COVID-19 pneumóniában a mellkas CT-vel megállapított kiterjedés mértéke és a radiológiai mintázat prognosztikus jelentőséggel bír, amit a mi elemzésünk is igazolt. Saját eredményeink is megerősítik, hogy a tüdőérintettséget számszerűsítő mellkas CT súlyossági pontrendszerek alkalmasak a COVID-19 pneumóniás betegek súlyosságának és a prognózisának meghatározására. Ez utóbbi miatt indokoltnak tartjuk, hogy a leletezés részeként történjen meg a pontozás elvégzése. A vizsgált pontrendszerek közül a jó prognosztikus teljesítménye és egyszerűsége miatt a Pan és mtsai által javasolt CTSS-t találtuk a leghasznosabbnak. A vizsgált pontrendszerek kombinálása és kiegészítése egyéb prognosztikus 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 sikeresen került bevezetésre a TCZ terápia. Betegeink körében a TCZ alkalmazása 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 a kontroll csoporthoz viszonyítva. Jobbnak találtuk azon betegek klinikai kimenetelét, akik a TCZ kezelést már az általános osztályon megkapták, azokhoz képest, akik az intenzív osztályon részesültek TCZ terápiában. Eredményeink alapján a súlyos állapotú COVID-19 betegek TCZ kezelése előtt a kezelőorvosnak javasolt konzultálnia az immunosuppresszív terápiák alkalmazásában jártas szakemberrel, mert az kedvezően befolyásolhatja a betegek további sorsát.

9. 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 a szellemiségébe.

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

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

Köszönöm a **doktori iskola oktatóinak és munkatársainak** a sok útmutatást és a segítséget, melyet tanulmányaim során kaptam tőlük.

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

10. A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények



**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

