



# COVID-19 Hastalığında Hiperinflamatuvar Yanıt ve Anti-Sitokin Tedaviler

Prof. Dr. Ahmet Gül

*İstanbul Üniversitesi*

*İstanbul Tıp Fakültesi*

**INFLAM-IST**

# Sunum Planı



COVID-19 Hastalığında Klinik Seyir Farklılıkları



Hiperinflamatuvar Yanıt ve Sitokin Fırtınası

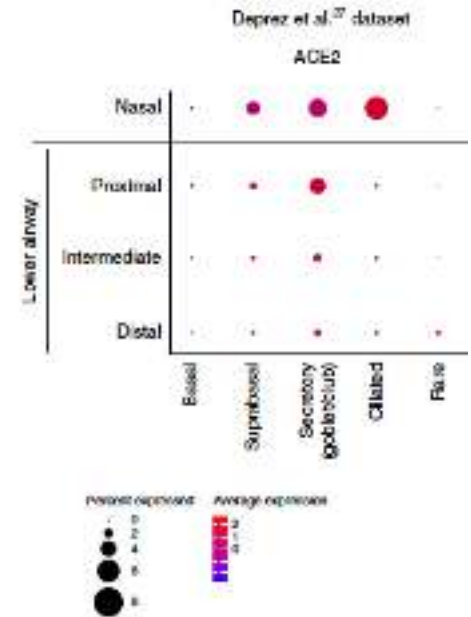
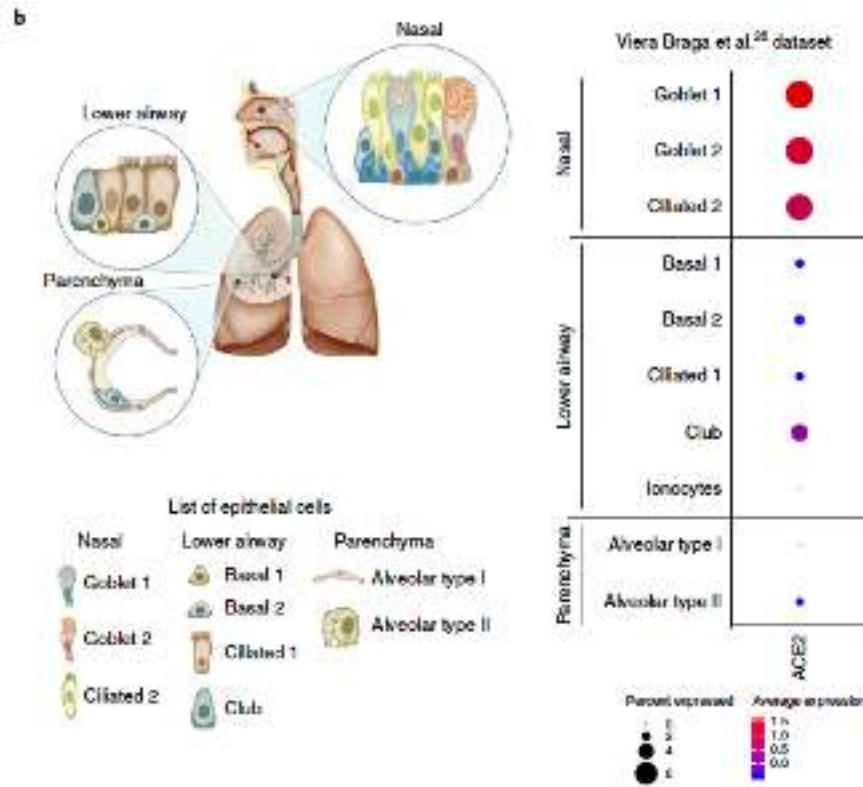
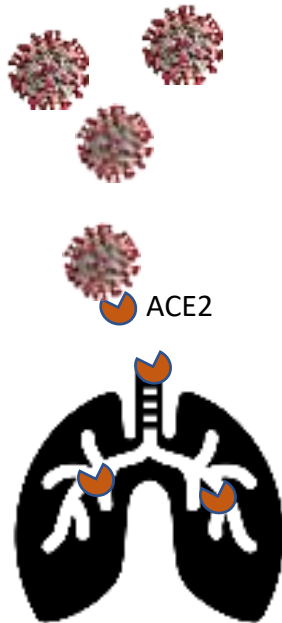


Anti-Sitokin Tedaviler



# COVID-19 Hastalığının Seyri

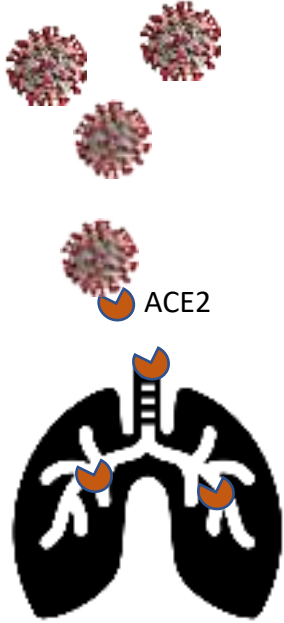
- Asemptomatik hastalar



NATURE MEDICINE | VOL 26 | MAY 2020 | 681-687 | www.nature.com/naturemedicine



# COVID-19 Hastalığının Seyri



- Asemptomatik hastalar

- Hastalık semptomları olanlar

- Ateş
- Boğaz ağrısı
- Öksürük
- Nefes darlığı
  
- Kas ağrıları
- İshal
- Koku hissinde kayıp
- Baş ağrısı

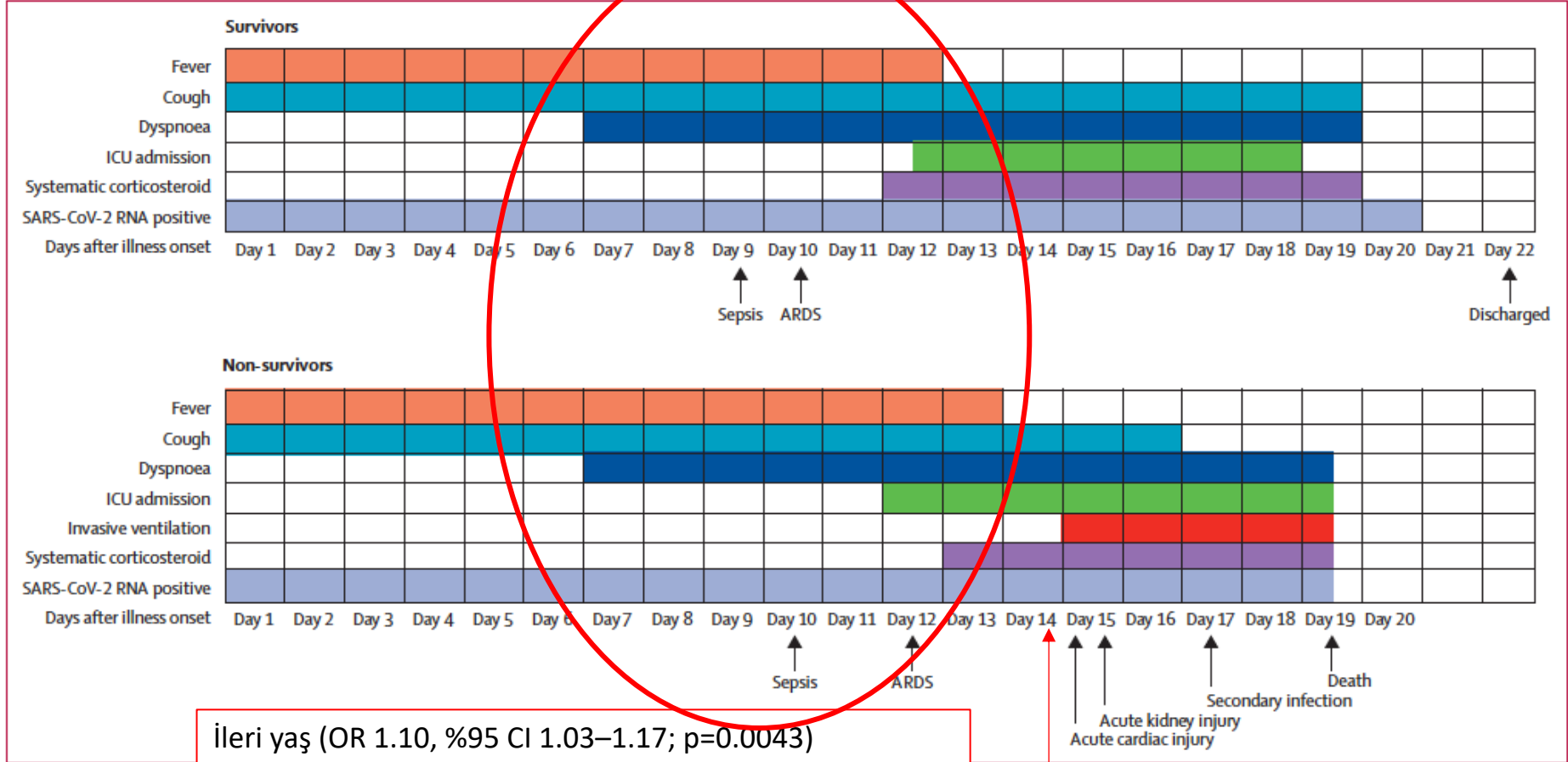
Düzelen hastalar

Ağır seyreden,  
YBÜ desteği  
gerekten hastalar  
*ARDS, sepsis ve  
ölüm*



# COVID-19 Hastalığının Seyri

- Hastaneye yatan hastalarda seyir



İleri yaş (OR 1.10, %95 CI 1.03–1.17; p=0.0043)  
Yüksek SOFA skoru (OR 5.65, %95 2.61–12.23; p<0.0001),  
D-dimer >1.0 µg/mL (OR 18.42, %95 CI 2.64–128.55)

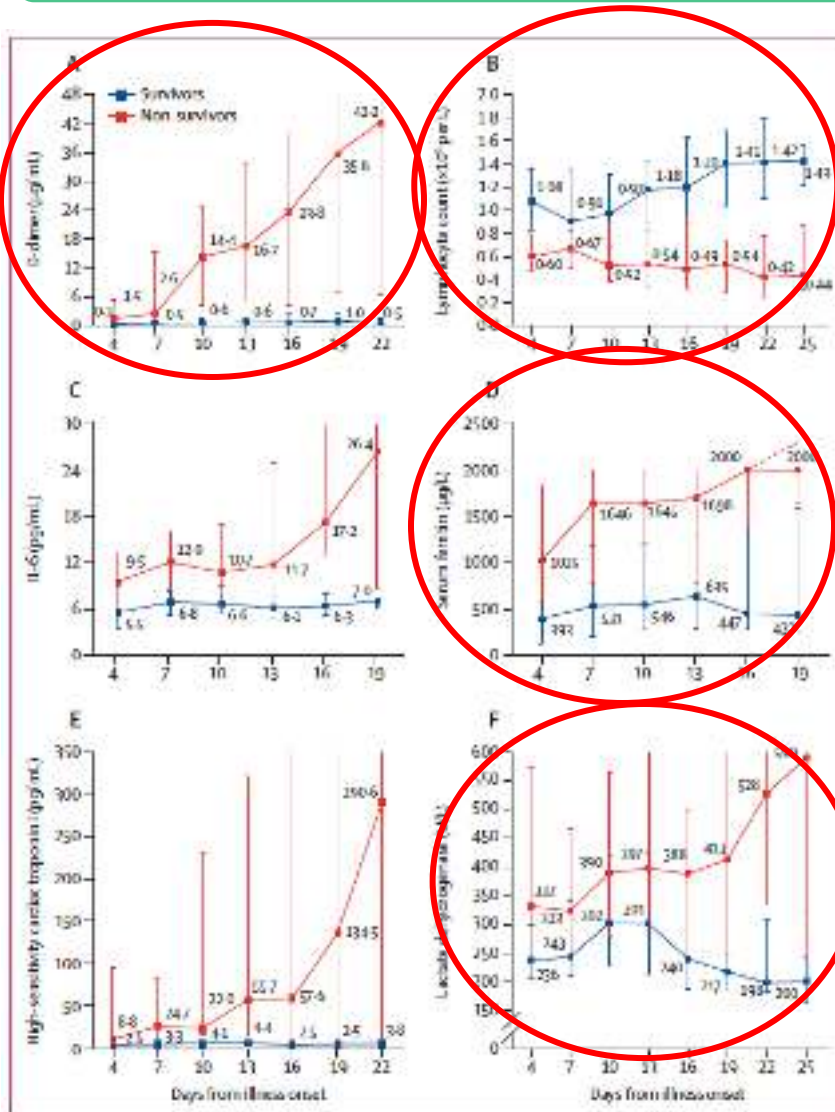
Koagülopati ve şok

Zhou F, et al. Lancet 2020; 395: 1054–62



# Hiperinflamatuvar Yanıt ve Sitokin Fırtınası

- Ağır giden hastalarda sitokin fırtınası varlığını gösteren laboratuvar bulguları saptanmıştır

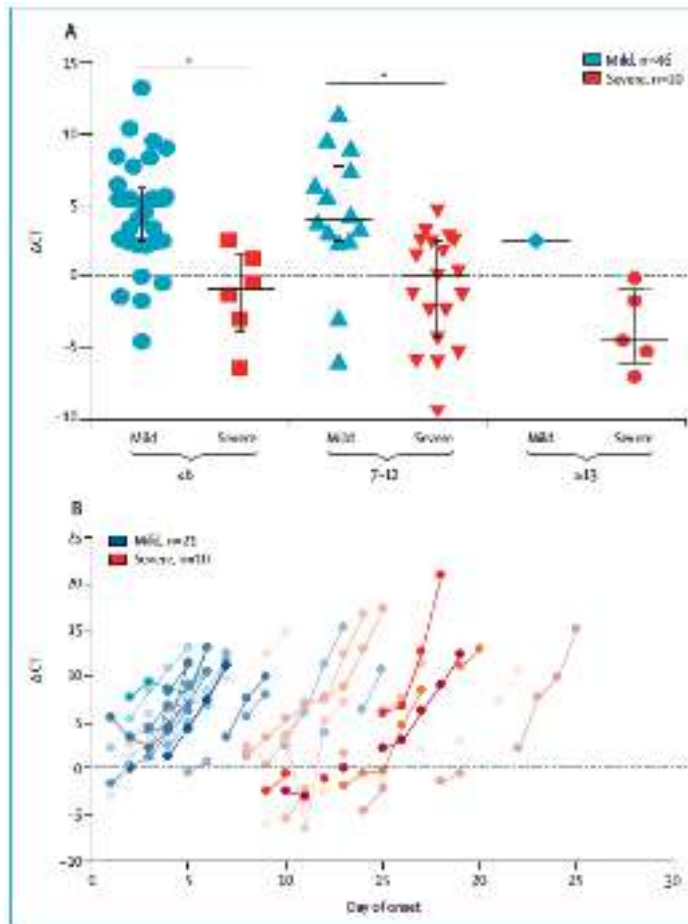


- D-dimer artışı
- Ferritin artışı
- Lenfopeni
- LDH artışı
- IL-6 artışı
- Troponin artışı

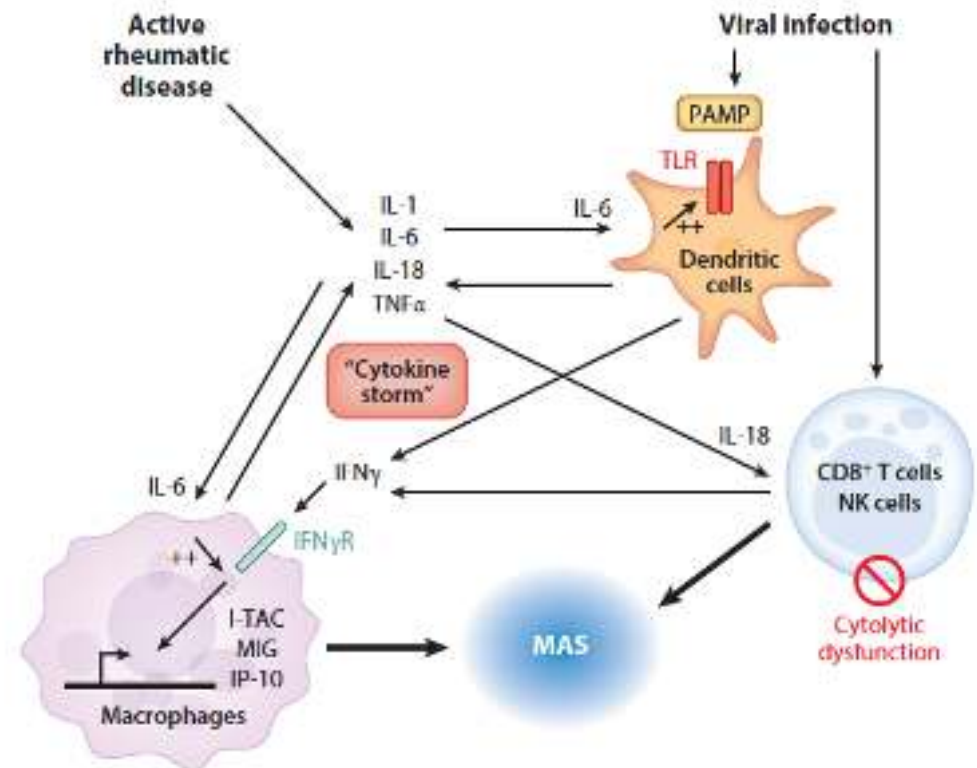


# Hiperinflamatuvar Yanıt ve Sitokin Fırtınası

- Ciddi bulgularla seyreden hastaların viral yükleri fazladır



Liu Y, et al. Lancet 2020

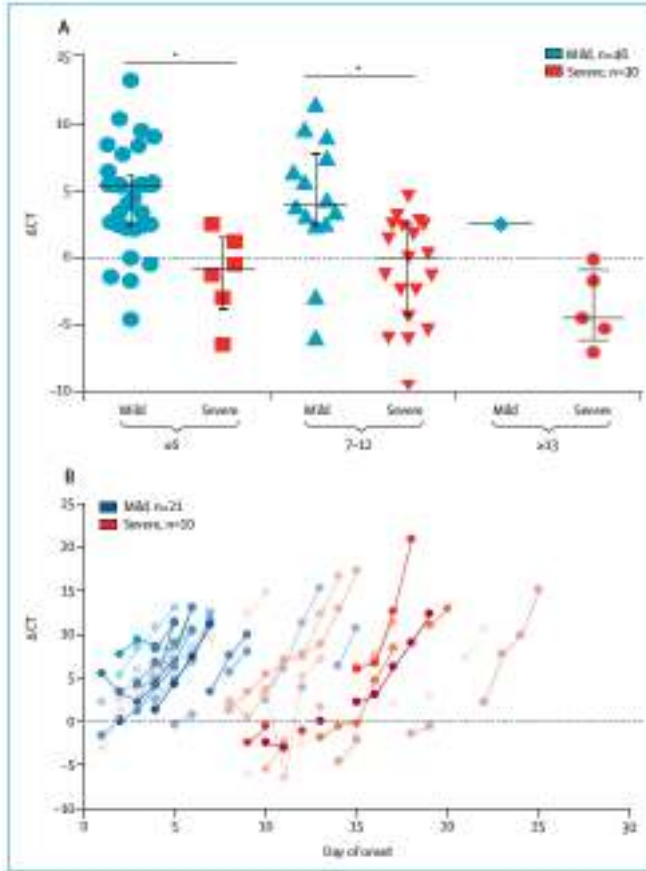


Schulert GS, Grom AA. Annu Rev Med 2015;66:145-59



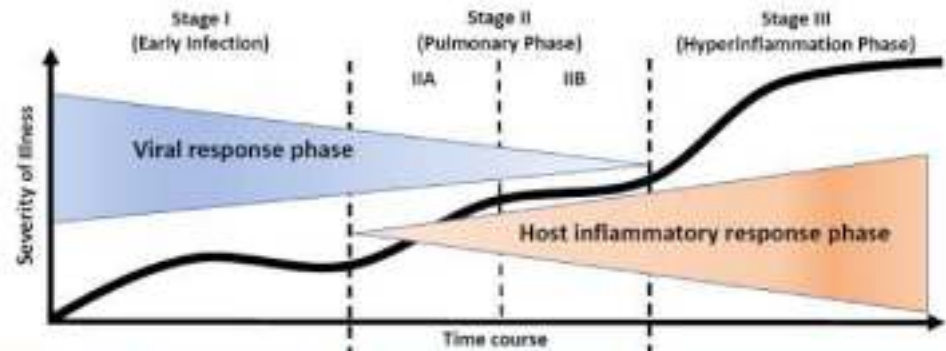
# Hiperinflamatuvar Yanıt ve Sitokin Fırtınası

- Ciddi bulgularla seyreden hastaların viral yükleri fazladır



Liu Y, et al. Lancet 2020

- Virusun oluşturduğu doğrudan sitopatik etkiler
- İkinci haftadan itibaren gelişen hiperinflamatuvar yanıt
  - Tip 1 interferon yanıtı
  - İnflamazom aracılı inflamasyon
  - NFκB ve diğerleri
  - Hücresel immünite

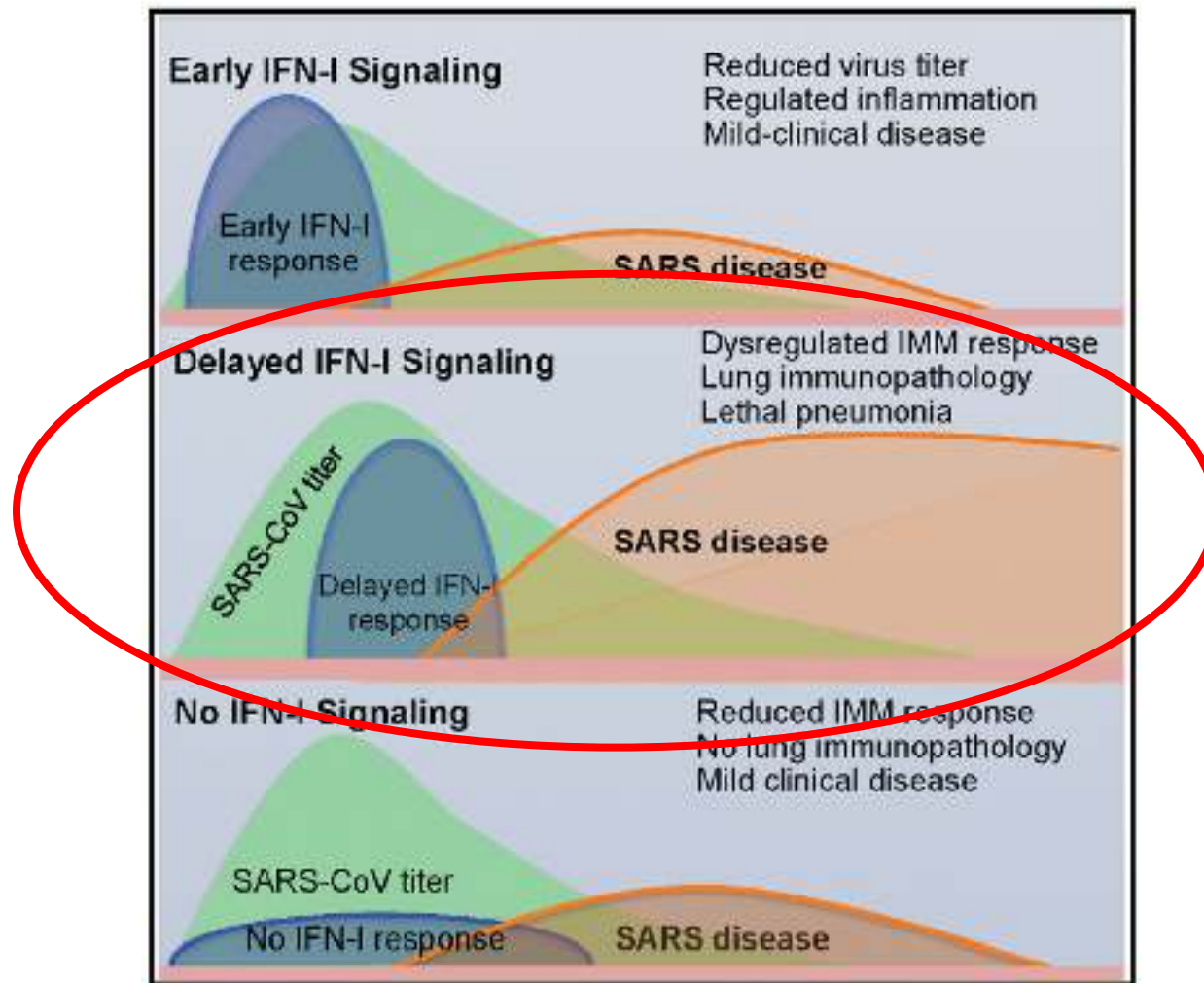






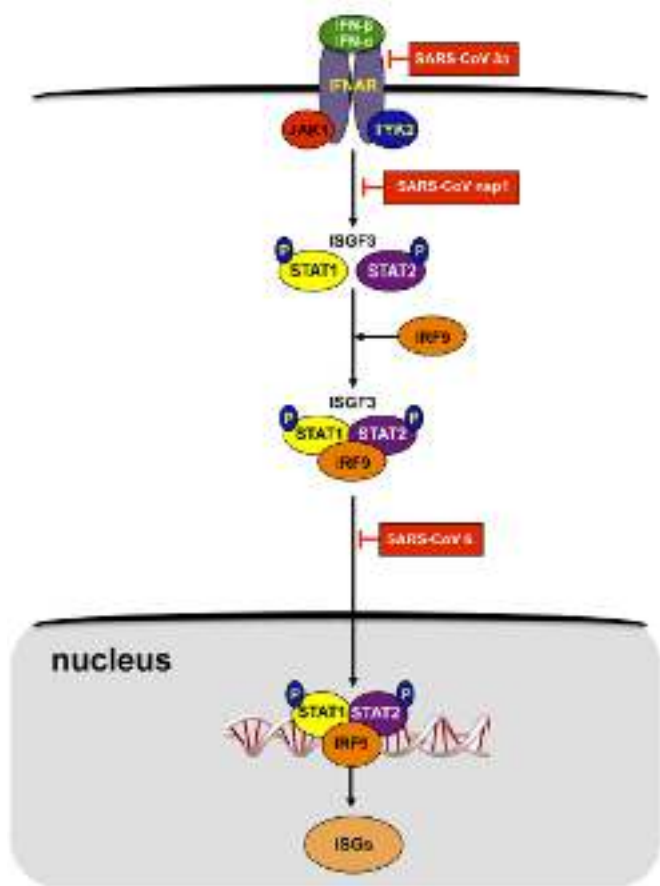
# Hiperinflamatuvar Yanıt ve Sitokin Fırtınası

- Viral hastalığa karşı immün yanıt farklılıkları

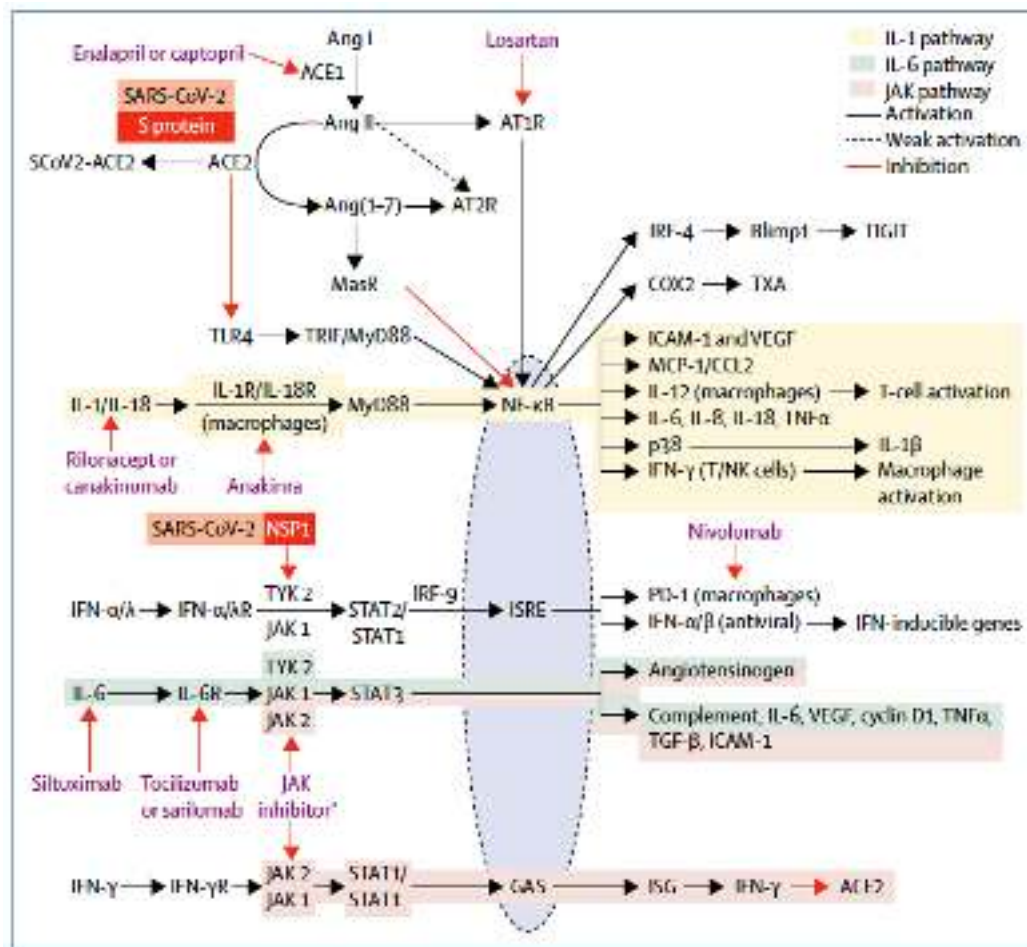




# Hiperinflamatuvar Yanıt ve Sitokin Fırtınası



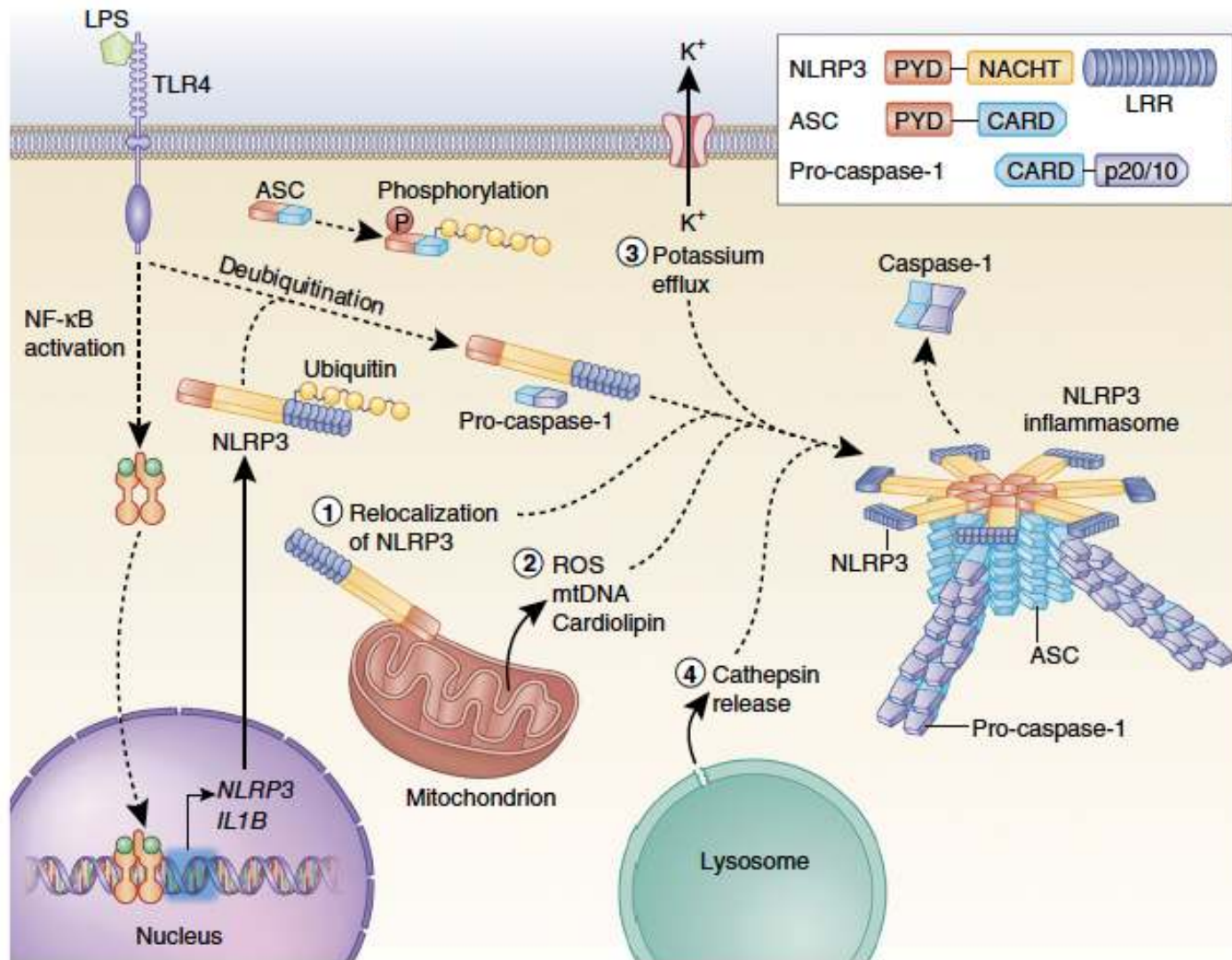
DeDiego ML, et al. Virus Research 2014; 194:124–37



Ingraham NE, et al. Lancet Respir Med 2020



# NLRP3 inflamazom



Debbie Maizels/Nature Publishing Group



# Hiperinflamatuvar Yanıt ve Sitokin Fırtınası

nature  
microbiology

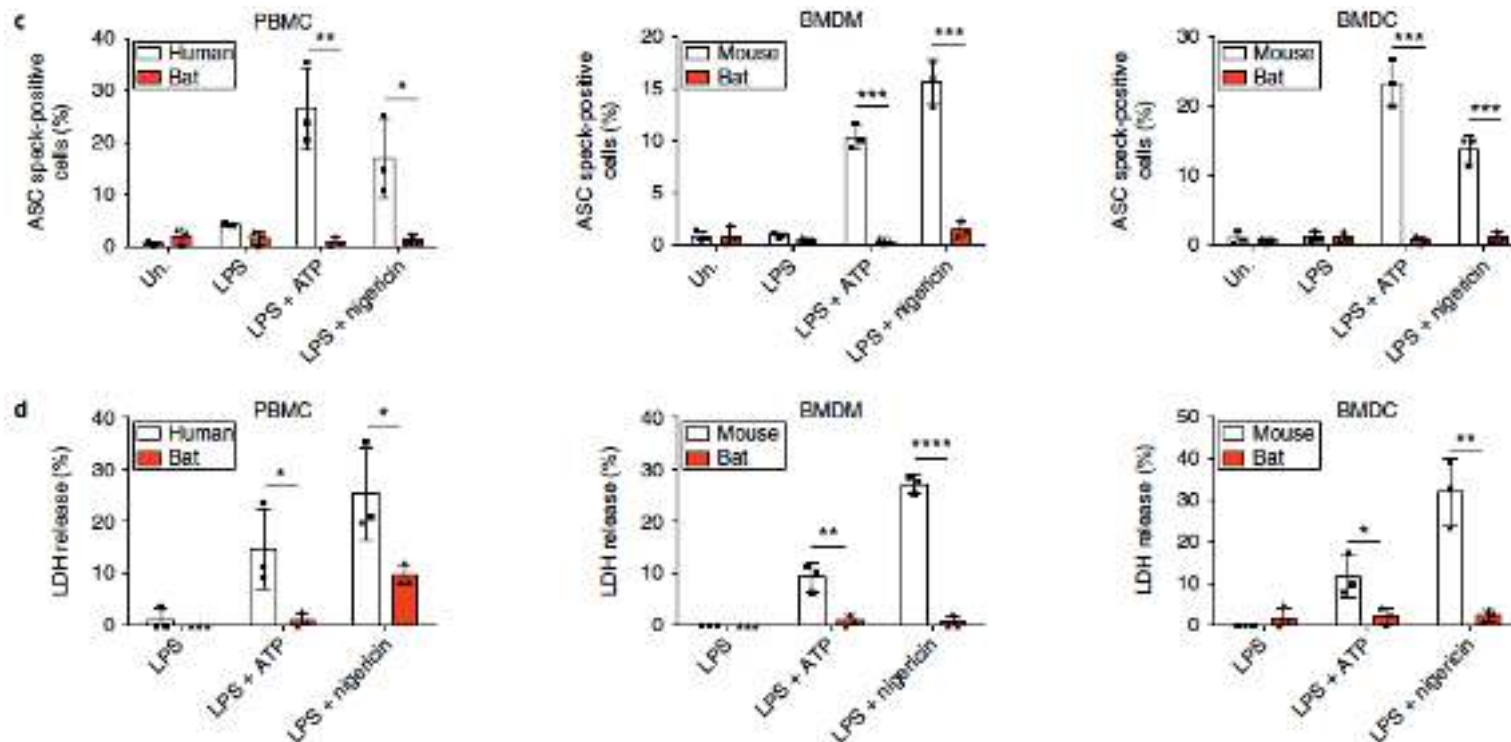
ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41564-019-0275-2>

## Dampened NLRP3-mediated inflammation in bats and implications for a special viral reservoir host

Matae Ahn<sup>1</sup>, Danielle E. Anderson<sup>1</sup>, Qian Zhang<sup>1,2</sup>, Chee Wah Tan<sup>1</sup>, Beng Lee Lim<sup>1</sup>, Katarina Luko<sup>1</sup>, Ming Wen<sup>1</sup>, Wan Ni Chia<sup>1</sup>, Shalendra Mani<sup>1</sup>, Loo Chien Wang<sup>4</sup>, Justin Han Jia Ng<sup>1</sup>, Radoslaw M. Sobota<sup>3,5</sup>, Charles-Antoine Dutertre<sup>6</sup>, Florent Ginhoux<sup>6</sup>, Zheng-Li Shi<sup>2</sup>, Aaron T. Irving<sup>3\*</sup> and Lin-Fa Wang<sup>3\*</sup>

- Daha zayıf inflamatuvar yanıt virusun konağa zarar vermeden yaşamasına izin verebilir





# Hiperinflamatuvar Yanıt ve Sitokin Fırtınası

## SCIENTIFIC REPORTS

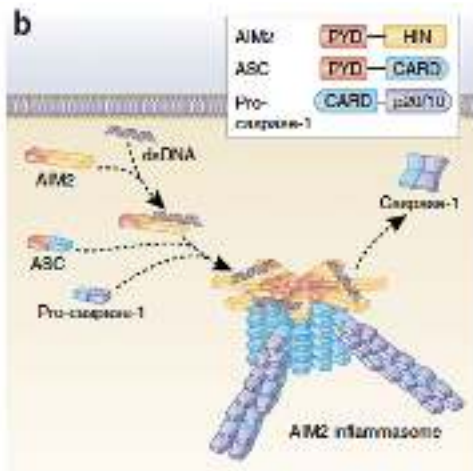
**OPEN** Unique Loss of the PYHIN Gene Family in Bats Amongst Mammals: Implications for Inflammasome Sensing

Received: 25 August 2016  
Accepted: 19 February 2016  
Published online: 22 February 2016

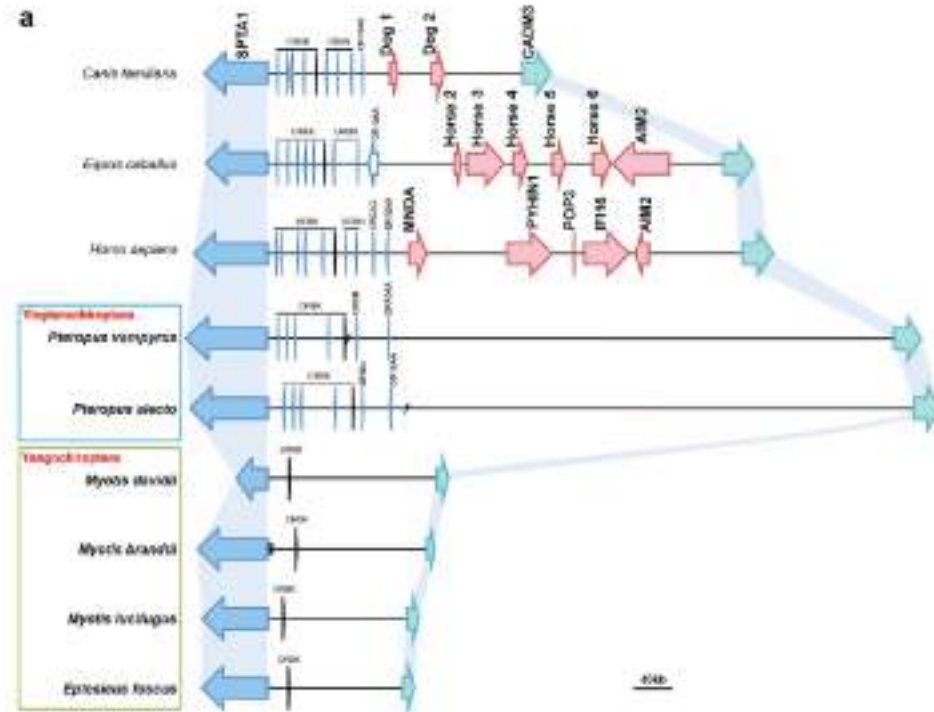
Mutuo Kato, Jin Guo, Anwen T. Irving & Lin Fu Wang

Ahn M, et al. Sci Report 2016

- Daha zayıf inflammatuvar yanıt virusun konağa zarar vermeden yaşamasına izin verebilir



Guo H, Callaway JB, Ting JP. Nat Med 2015;21:677-87.





# Hiperinflamatuvar Yanıt ve Sitokin Fırtınası

Research

## Pangolin genomes and the evolution of mammalian scales and immunity

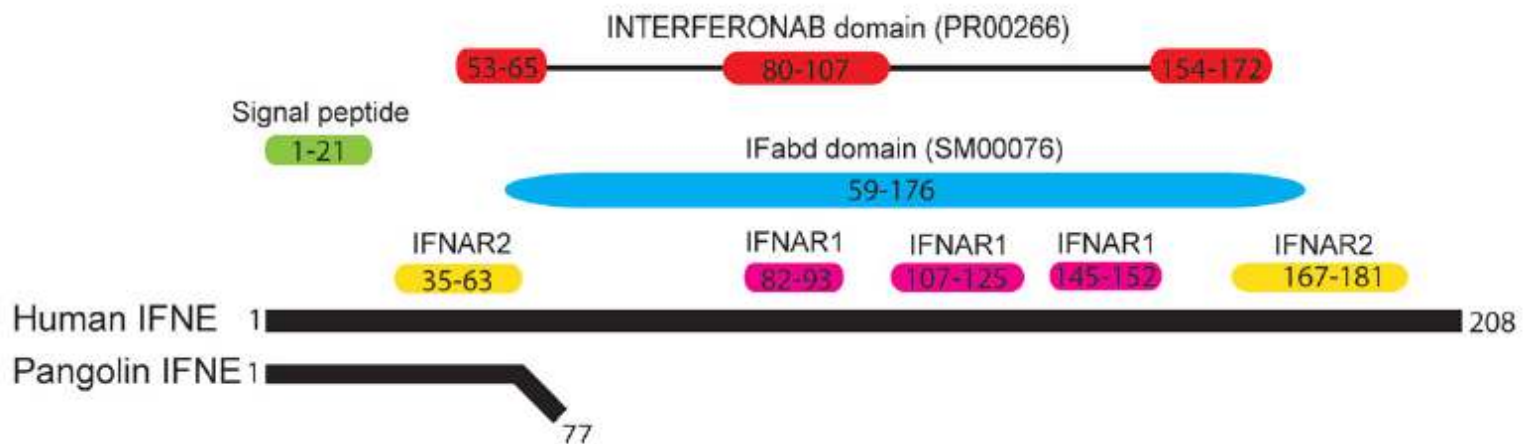
Siew Wan Chou,<sup>1,2,3,22</sup> Mike Rayko,<sup>4,22</sup> Tze King Tan,<sup>1,2</sup> Ranjeet Hari,<sup>1,2</sup> Aleksey Komissarov,<sup>4</sup> Wei Yee Wee,<sup>1,2</sup> Andrey A. Yurchenko,<sup>4</sup> Sergey Klier,<sup>4</sup> Gök Tamazian,<sup>4</sup> Agostino Antunes,<sup>5,6</sup> Richard K. Wilson,<sup>7</sup> Wesley C. Warren,<sup>7</sup> Klaus-Peter Koepfli,<sup>8</sup> Patrick Mink,<sup>7</sup> Ksenia Krasheninnikova,<sup>4</sup> Antonette Kotze,<sup>9,10</sup> Desiree L. Dalton,<sup>9,10</sup> Elaine Vermaak,<sup>9</sup> Ian C. Paterson,<sup>2,11</sup> Pavel Dobrynin,<sup>4</sup> Frankie Thomas Sitam,<sup>12</sup> Jeffrey J. Roark-Ryan,<sup>12</sup> Warren F. Johnson,<sup>9</sup> Aini Mohamed Yusoff,<sup>1,2</sup> Shu-jin Luo,<sup>13</sup> Kayal Viji Karuppanan,<sup>13</sup> Gang Fang,<sup>14</sup> Deyou Zheng,<sup>15</sup> Mark S. Gerstein,<sup>16,17,18</sup> Leonard Lipovich,<sup>19,20</sup> Stephen J. O'Brien,<sup>4,21</sup> and Gust Jah Wang<sup>1</sup>



Wikipedia

- Pangolinlerde IFN-epsilon genleri fonksiyonel değildir
  - Epitel hücrelerinde, deri-mukozalarda immün yanıtta önemli

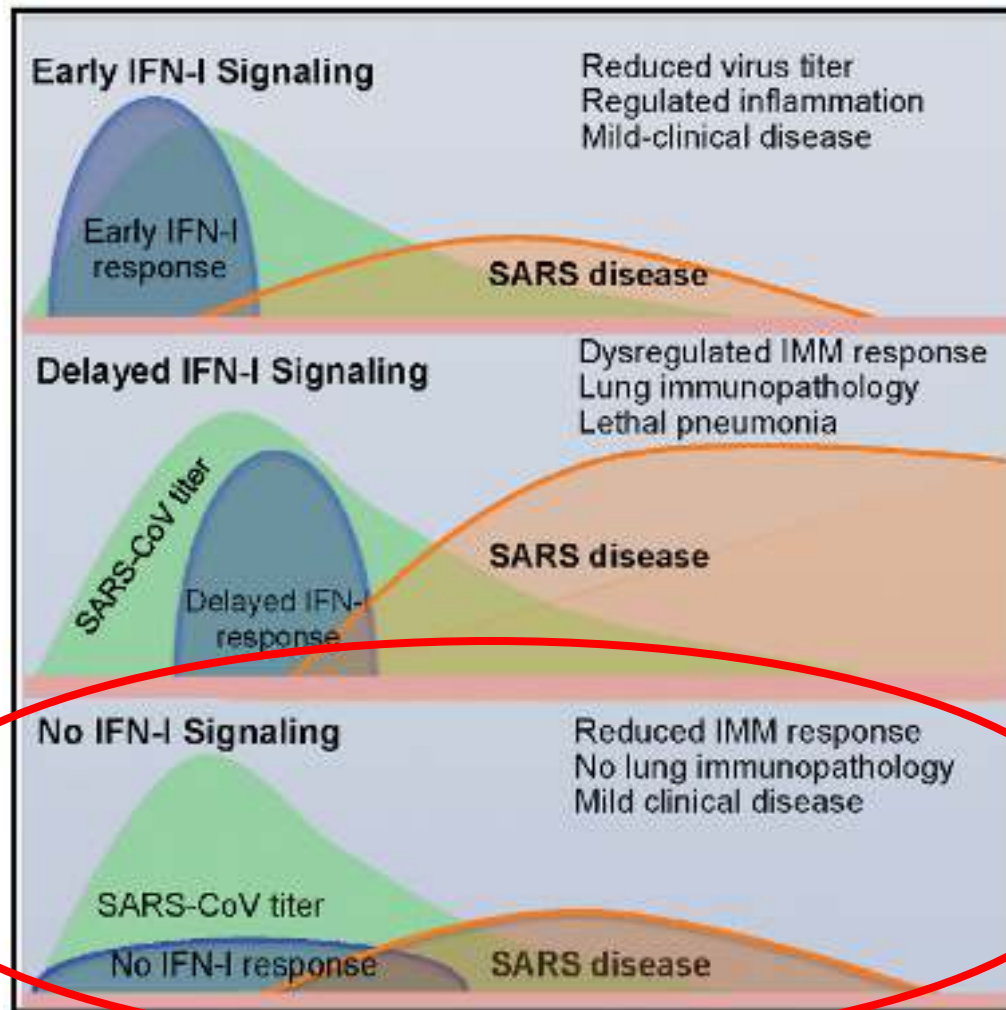
B





# Hiperinflamatuvar Yanıt ve Sitokin Fırtınası

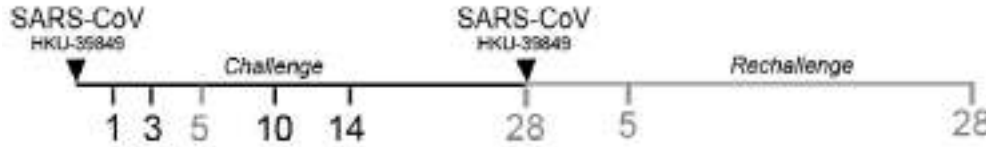
- Viral hastalığa karşı immün yanıt farklılıkları



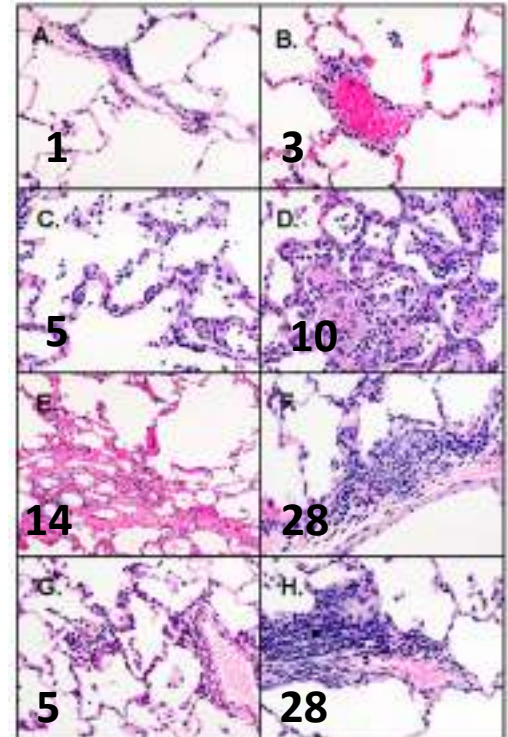
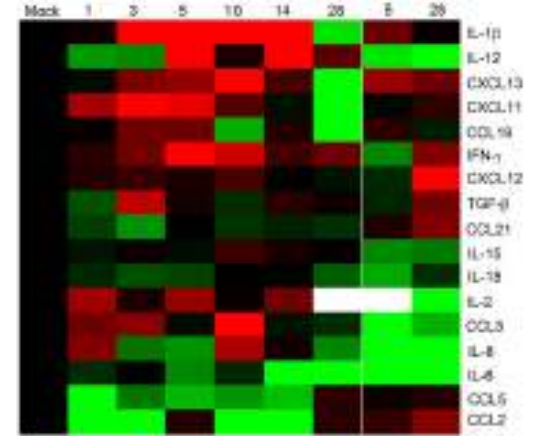


# Hiperinflamatuvar Yanıt ve Sitokin Fırtınası

SARS-CoV ile AGM hayvan modeli



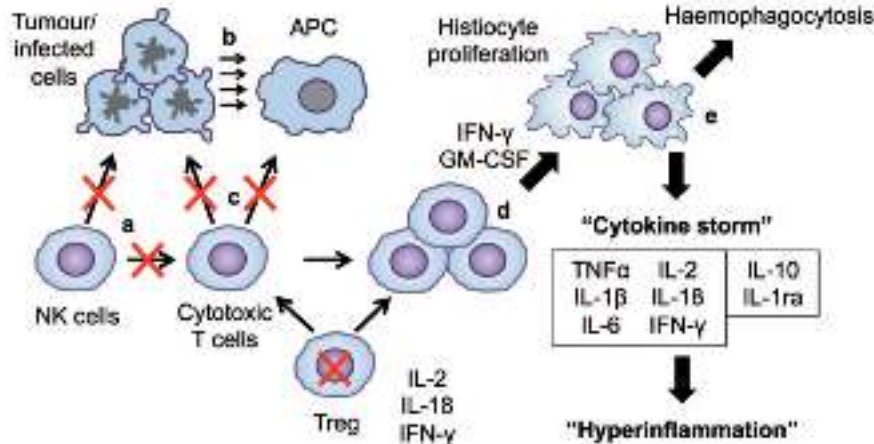
- Primer enfeksiyonda virus akciğerlerde 10 gün kadar çoğalır.
- Akciğerlerde inflamasyon bulguları virus temizlendikten sonra daha belirgin hale gelir.
  - Lökositler 14. gün en yüksek degree ulaşır ve 28. günde de varlığını sürdürür
  - Akciğerlerde alveolar makrofajlar uyarılmıştır
- 28. günde tekrar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







# Hiperinflamatuvar Yanıt ve Sitokin Fırtınası



Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Rheumatology (Oxford). 2018

Table 1. Causes of primary and secondary HLH

Primary HLH (Mendelian inherited conditions leading to HLH) (Table 4)
Defects in the cytolytic function of cytotoxic T cells and/or NK cells <sup>13,16,21</sup>
Defects in inflammasome regulation <sup>13,17,25</sup>
Secondary HLH (apparently non-Mendelian HLH) <sup>18</sup>
Infections (mainly viruses, such as EBV, HIV, and CMV, but also bacteria, parasites, and fungi) <sup>18</sup>
Malignancies (mainly malignant lymphoma) <sup>18</sup>
Macrophage activation syndrome in autoinflammatory or autoimmune disorders <sup>21</sup>
Other causes (organ or stem cell transplantation; metabolic, traumatic, iatrogenic [immunosuppression, vaccination, surgery, hemodialysis] causes; and, rarely, pregnancy) <sup>18,14</sup>

La Rosee P, et al. Blood 2019; 133: 2465-77

## • Hiperinflamatuvar Yanıt

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



# Hiperinflamatuvar Yanıt ve Sitokin Fırtınası

- Hiperinflamatuvar yanıt akciğerlere sınırlı değil
  - **Akciğerler**
    - İlk giriş yeri ve en belirgin klinik bulgunun olduğu yer
      - Alveoler makrofajlar ve diğer immün hücreler
  - **Sistemik inflamatuvar yanıt**
    - Endotel hücre aktivasyonu ve vaskülopati
      - **Kawasaki benzeri tablolar**
      - **Koagülopati**
    - Multi-organ yetersizliği



# Hiperinflamatuvar Yanıt ve Sitokin Fırtınası

Table 1 Proposed criteria or features useful in the diagnosis of macrophage activation syndrome

HLH-2004 criteria (22)	Ravelli criteria (23)	MAS Study Group criteria (24)
A molecular diagnosis consistent with HLH (i.e., reported mutations in genes encoding either PRF1 or MUNC13-4, STX11, STXBPL, Rals27a, SH2D1A or BIRC4)	Laboratory criteria: Decreased platelet count ( $\leq 262 \times 10^9/L$ ) Elevated aspartate aminotransferase ( $> 59$ U/L) Decreased white blood count ( $\leq 4.0 \times 10^9/L$ ) Hypofibrinogenemia ( $\leq 200$ mg/dL)	Falling platelet count Hyperferritinemia Increased liver enzymes Falling leukocyte count Persistent continuous fever ( $\geq 38^\circ C$ ) Falling erythrocyte sedimentation rate Hypofibrinogenemia Hypertriglyceridemia Evidence of macrophage hemophagocytosis in the bone marrow
At least 5 of the 8 diagnostic criteria for hemophagocytic lymphohistiocytosis listed below:	Clinical criteria: Central nervous system dysfunction (irritability, disorientation, delirium, headache, seizures, coma) Hemorrhages (purpura, easy bruising, mucosal bleeding) Hepatomegaly ( $> 5$ cm below the costal margin)	(Most frequent features identified by responding clinicians)
Persistent fever	(Two or more laboratory criteria or any two or more clinical and/or laboratory criteria fulfilled establish the diagnosis)	
Splenomegaly		
Cytopenias (affecting $\geq 2$ of 3 lineages in the peripheral blood): hemoglobin $< 90$ g/L, platelets $< 100 \times 10^9/L$ , neutrophils $< 1.0 \times 10^9/L$		
Hypertriglyceridemia (fasting triglycerides $\geq 3.0$ mmol/L) and/or hypofibrinogenemia ( $< 1.5$ g/L)		
Hemophagocytosis in bone marrow, spleen or lymph nodes, no evidence of malignancy		
Serum ferritin $\geq 500$ $\mu g/L$		
Low or absent NK cell activity (according to local laboratory reference)		
Increased serum sCD25 (according to local laboratory reference)		

Schulert GS, Grom AA. Annu Rev Med 2015;66:145-55

The diagnosis of HLH can be established if Criterion 1 or 2 is fulfilled.

1. A molecular diagnosis consistent with HLH

2. Diagnostic criteria for HLH fulfilled (5 of the 8 criteria below)

- Fever
- Splenomegaly
- Cytopenias (affecting  $\geq 2$  of 3 lineages in the peripheral blood)
  - Hemoglobin  $< 90$  g/L (hemoglobin  $< 100$  g/L in infants  $< 4$  wk)
  - Platelets  $< 100 \times 10^9/L$
  - Neutrophils  $< 1.0 \times 10^9/L$
- Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia
  - Fasting triglycerides  $\geq 3.0$  mmol/L (ie,  $\geq 265$  mg/dL)
  - Fibrinogen  $\leq 1.5$  g/L
- Hemophagocytosis in bone marrow or spleen or lymph nodes. No evidence of malignancy.
- Low or no NK cell activity (according to local laboratory reference)
- Ferritin  $\geq 500$   $\mu g/L$
- sCD25 (ie, soluble IL-2 receptor)  $\geq 2400$  U/mL

La Rosee P, et al. Blood 2019; 133: 2465-77

## Classification of macrophage activation syndrome In systemic juvenile idiopathic arthritis

A febrile patient with known or suspected systemic juvenile idiopathic arthritis is classified as having macrophage activation syndrome if the following criteria are met:

- Ferritin  $> 684$  ng/ml
- and any 2 of the following
- Platelet count  $\leq 181 \times 10^9/L$
- Aspartate aminotransferase  $\geq 48$  units/L
- Triglycerides  $> 156$  mg/dl
- Fibrinogen  $\leq 350$  mg/dl

Ravelli A, et al. Ann Rheum Dis 2016;75:481-489.

- Ardışık ölçümler ile değerlerdeki değişikliklerin yakından izlenmesi
- ERKEN TEDAVİ






## Anti-Sitokin Tedaviler

- Anti-inflamatuvar tedavi olarak kortikosteroidler ile şimdiye kadar elde edilen tecrübe çok olumlu değil
  - Yüksek dozlardan kaçınılması gerekiyor
  - İhtiyaç olduğunda 0.5-1 mg/kg dozlarında kullanılabilir
- Daha seçici, hedefe yönelik etkisi olan tedaviler tercih nedeni
  - Anti-IL-6R/IL-6 (CAR-T hücre tedavisi ile ilişkili sitokin fırtınası, ...)
  - IL-1Ra (otoinflamatuvar hastalıklar, sepsis, ...)
  - IL-18BP, Anti-IFN- $\gamma$
  - JAK inhibitörleri (ruxsolitinib, barisitinib, ve diğerleri)
  - IVIG
  - Mezenkimal kök hücre tedavisi
  - ...



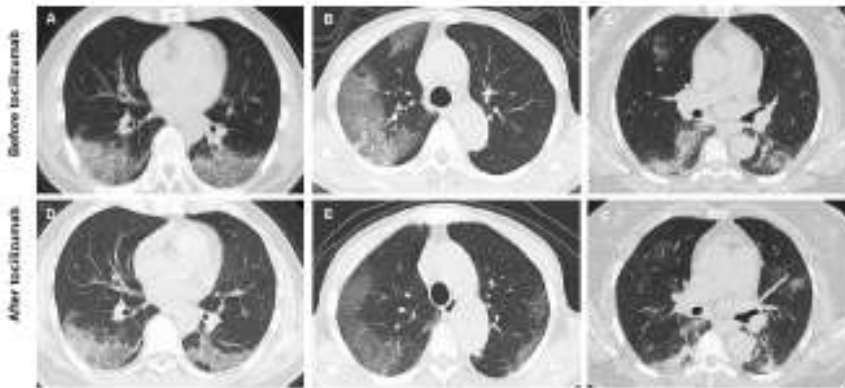
## Anti-Sitokin Tedaviler

# Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab

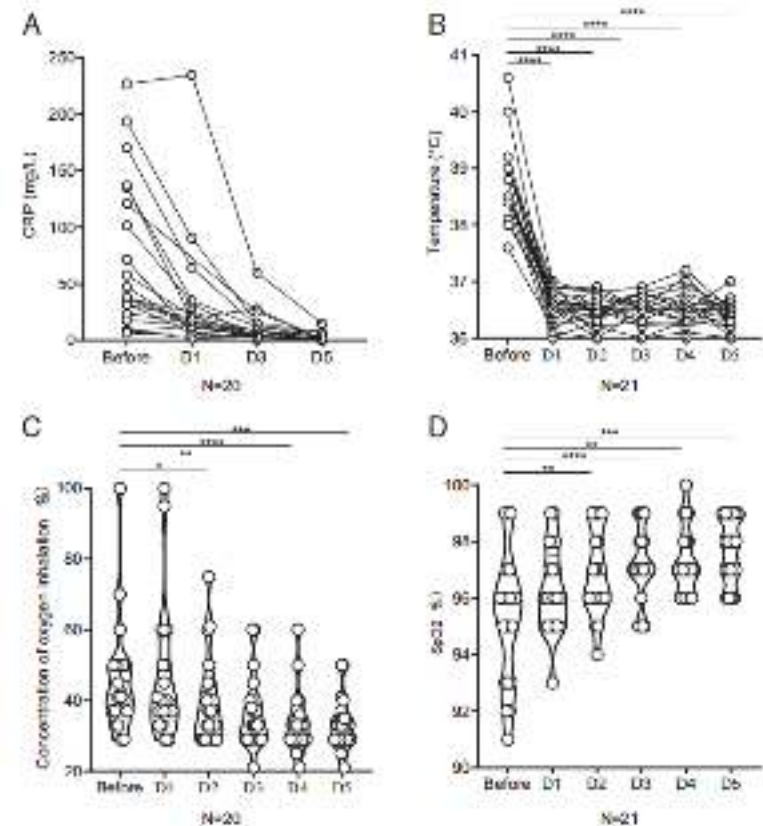
Xiaoling Xu<sup>a,1,2</sup>, Mingfeng Han<sup>b,1</sup> , Tiantian Li<sup>a</sup>, Wei Sun<sup>b</sup>, Dongsheng Wang<sup>a</sup> , Binqing Fu<sup>c,d</sup>, Yonggang Zhou<sup>c,d</sup>, Xiaohu Zheng<sup>c,d</sup>, Yun Yang<sup>e</sup> , Xiuyong Li<sup>f</sup>, Xiaohua Zhang<sup>b</sup>, Aijun Pan<sup>e</sup>, and Haiming Wei<sup>c,d,2</sup>

PNAS 2020

- 19/21 hastada akciğer radyolojik bulgularında düzelme



- 10/19 hastanın lenfosit değerlerinde beşinci günde normalleşme
- 19/21 hastada ortalama 13.5 günde düzelme





## Anti-Sitokin Tedaviler

- Tosilizumab alan hastaların izlenmesi
  - Etkinliğini deęerlendirmede klinik bulgular önemli
  - İlacın klinik etkinliğinden bağımsız olarak CRP değerleri düşer
    - Akut faz yanıtının takibinde ek incelemeler (serum IL-6, SAA)
  - Ferritin ve D-dimer değerlerinde düşme hızlı olmaz
- Sekonder enfeksiyonlar geliştiğinde ateş, CRP, lökosit artışı gibi inflamasyon göstergelerinin baskılanmış olması sorun olabilir
  - Kan ve doku kültürleri
  - Prokalsitonin



# Anti-Sitokin Tedaviler

- Coronavirus enfeksiyonlarında NLRP3 inflamazomunda uyarılma

FASEB | 2018 | 19(10):1011-1012 | www.faseb.org

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

Kam-Lung Siu,<sup>1</sup> Kih-Sun Yoon,<sup>1</sup> Carlos Castaño-Rodriguez,<sup>1</sup> Zhiwei Ye,<sup>2</sup> Man-Liang Young,<sup>2</sup> Shi-Yue Dong,<sup>2</sup> Shaoqing Yuan,<sup>2</sup> Chai-Feng Chen,<sup>2</sup> Kwok-Yang Yuen,<sup>2</sup> Lida Brnjacic,<sup>2</sup> and Dong-Sun Joo<sup>1\*</sup>

Shi et al. Cell Death Discovery (2018) 8:1011-1012 | <https://doi.org/10.1038/s41420-018-0011-7>

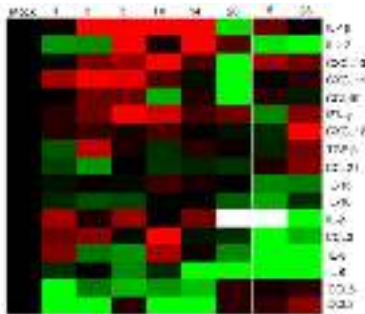
Cell Death Discovery

ARTICLE

Open Access

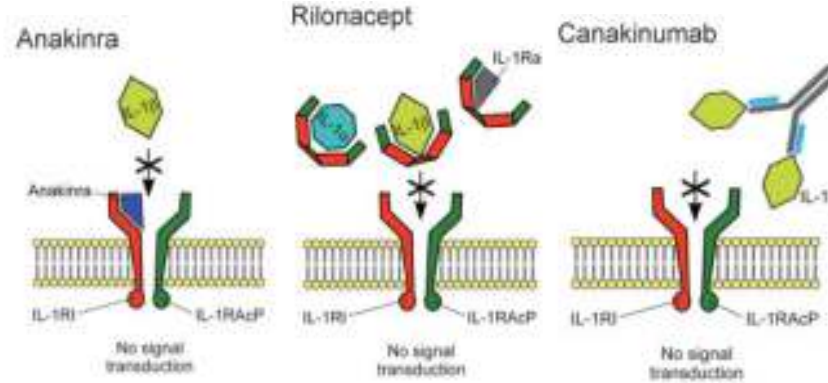
## SARS-Coronavirus Open Reading Frame-8b triggers intracellular stress pathways and activates NLRP3 inflammasomes

Chong-Shan Shi,<sup>1</sup> Neil R. Nisar,<sup>2</sup> Ning-Na Huang,<sup>2</sup> and John H. Kahn<sup>1</sup>





# Anti-Sitokin Tedaviler



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

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



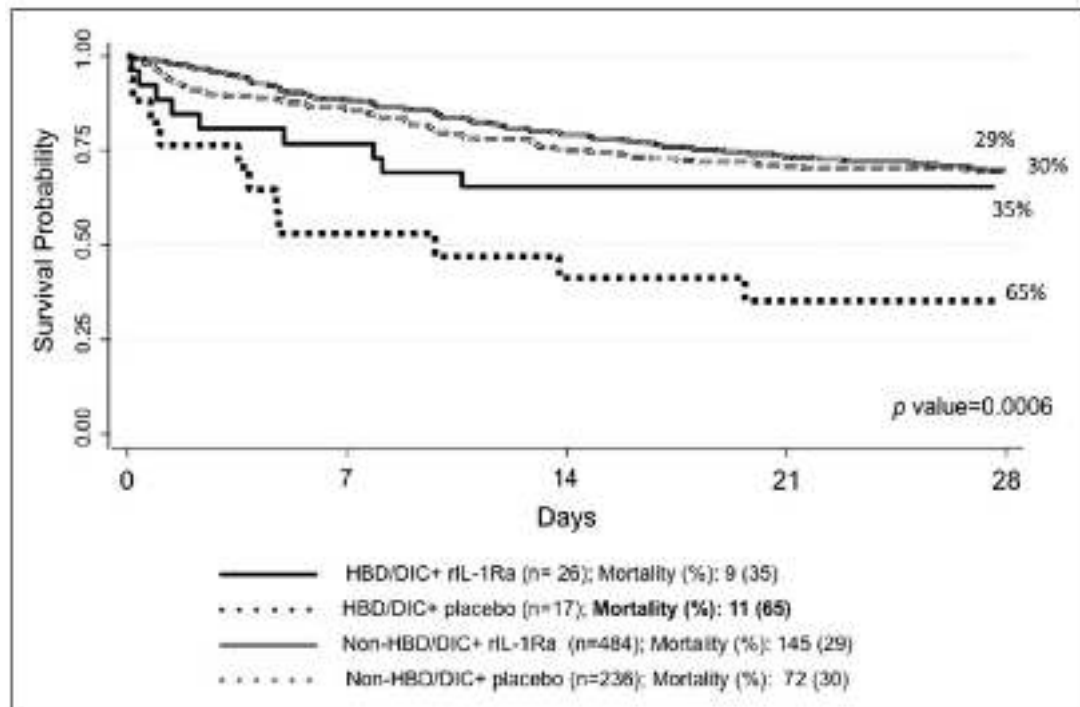


## Anti-Sitokin Tedaviler

### Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial\*

Bita Shakoory, MD<sup>1</sup>; Joseph A. Carcillo, MD<sup>2</sup>; W. Winn Chatham, MD<sup>3</sup>; Richard L. Anderson, PhD<sup>4</sup>;  
Huaqing Zhao, PhD<sup>5</sup>; Charles A. Dinarello, MD<sup>6</sup>; Russell Q. Cron, MD, PhD<sup>7</sup>; Steven M. Opal, MD<sup>8</sup>

- MAS bulgusu olan hastalarda (hepatobiler disfonksiyon ve koagülopati) IL-1Ra ile mortalitede azalma





## Anti-Sitokin Tedaviler

- Anakinra alan hastaların izlenmesi
  - Etkinliğini deęerlendirmede klinik bulgular önemli
  - CRP takipte yardımcı
  - Nötrofil düşmesi ve lenfosit artışı yardımcı
  - Ferritin ve D-dimer değerlerinde düşme hızlı olmaz
- Glukokortikoid kullanır gibi günlük doz ayarlaması yapmak gerekli (2-10 mg/kg, SC, IV)
- Enfeksiyon riski tosilizumaba göre daha düşük ama solunum yolu enfeksiyonları ve Gram pozitif bakteri enfeksiyonları açısından dikkatli olmak gerekli
  - Kan ve doku kültürleri
  - Prokalsitonin



## Anti-Sitokin Tedaviler

- COVID-19 seyrinde sitokin fırtınası bulgularının gelişmesi morbidite ve mortaliteyi belirgin olarak etkilemektedir
  - Sitokin fırtınasının klinik bulguları, seyri ve tedavi yanıtları altta yatan nedenlere göre değişiklik göstermektedir
  - Henüz COVID-19 hastalarında görülen sitokin fırtınası bulgularının ve tedavi yanıtının özellikleri ile ilgili yeterli veri birikmiş değil
- Hastalık patogeneziyi iyi anlayarak erken ve geç dönem tedavilerin, hastalık seyir özelliklerine göre planlanması ve mevcut tedavi imkanlarının da “doğru zamanda”, “uygun dozda” ve “akılcı” kullanılması gerekli
  - Sitokin fırtınası ve sepsis bulguları yerleştikten sonra hastalık aktivitesini kontrol altına almak güç



# COVID-19 Tedavisi

