

# Sözlü Sunum – P73

---

Doç. Dr. Aslıhan CANDEVİR

ÇÜTF Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

EKMUD 2022 Kongresi, Antalya

Candevir A<sup>1</sup>

Kurtaran B<sup>1</sup>

Saygıdeğer Y<sup>2</sup>

Kömür S<sup>1</sup>

Baydar O<sup>2</sup>

Kuşcu F<sup>1</sup>

Özyılmaz E<sup>2</sup>

İnal AS<sup>1</sup>

Demir M<sup>1</sup>

Taşova Y<sup>1</sup>

# Hastaneye Yatış Gerektiren COVID-19 Hastalarında Anakinra'nın Mortaliteye Etkisi

1. ÇÜTF Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

2. ÇÜTF Göğüs Hastalıklar AD

# Giriş ve amaç

- Yüksek düzeyde proinflatuar sitokinler, C-reaktif protein (CRP) ve ferritin şiddetli COVID-19'u olan hastalarda daha kötü sonuçlarla ilişkili
- Hastalar eşitli immünmodülatuar tedavilerden fayda görmekte
- COVID-19 tedavisi için anakinra gibi interlökin (IL) -1 inhibitörlerinin kullanımı lehine veya aleyhine önerilecek yeterli yüksek kalite veri bulunmamaktadır
- Bu çalışma ile yatışta yoğun bakım gereksinimi olmayan orta ve ağır şiddette COVID-19 hastalarının takibinde anakinranın mortalite üzerine etkisinin araştırılması planlanmıştır.

# Materyal Metot

- Ülkemizde vakaların görülmeye başlandığı Nisan 2020 ile Aralık 2020 tarihleri arasında hastanemiz COVID-19 Kliniklerine yatan ve tedavi edilen hastalar çalışmaya alınmıştır
- Hastaların deskriptif bilgileri, altta yatan hastalıkları, COVID-19 hastalık şiddeti (CPS skoru), alınan tedaviler ve tedavilere cevapları kaydedilmiştir
- Bu retrospektif kohort çalışmaya >18 yaş ve YBÜ yatışı gerektirmeyen hastalar alınmıştır. 1 aydan uzun süreli PCR pozitifliği olan immün süpresif hastalar, yatışının ilk 24 saatinde EX olan veya taburcu olan hastalar ile COVID-19 harici bir nedenle yatış endikasyonu olanlar çalışmadan dışlanmıştır

# Bulgular

- Çalışmaya alınma kriterlerine uyan toplam 315 hastanın
  - %59'u erkek (n=),
  - yaş ortalaması  $61,7 \pm 15,1$ ,
  - ortalama yatış süresi  $23,3 \pm 68,8$  gün idi.
- Hastaların %75,2'sinde altta yatan hastalık bulunurken,
  - en sık görülen hastalıklar HT (%38,7) ve DM (%31,1) olarak tespit edildi.
- Hastaları çoğu ilk kez hastanemize başvurmuş idi (%94,3)

# Bulgular

- Antiviral tedavi
  - %1 hidroksi klorokin,
  - %89,5 ise favipiravir
- İmmünmodülatuar tedavi
  - 8'i (%2,5) tosilizumab
  - 47'si (%14,9) anakinra
  - 228'i (%72,4) ise steroid
- Steroid olarak tercih edilen
  - ana ajan %90,4 ile metil prednizolon
  - 24 hastada ise pulse steroid kullanımı (%7,6)
  - %36,5'unda kullanım süresi 10 günden uzun idi

# Bulgular

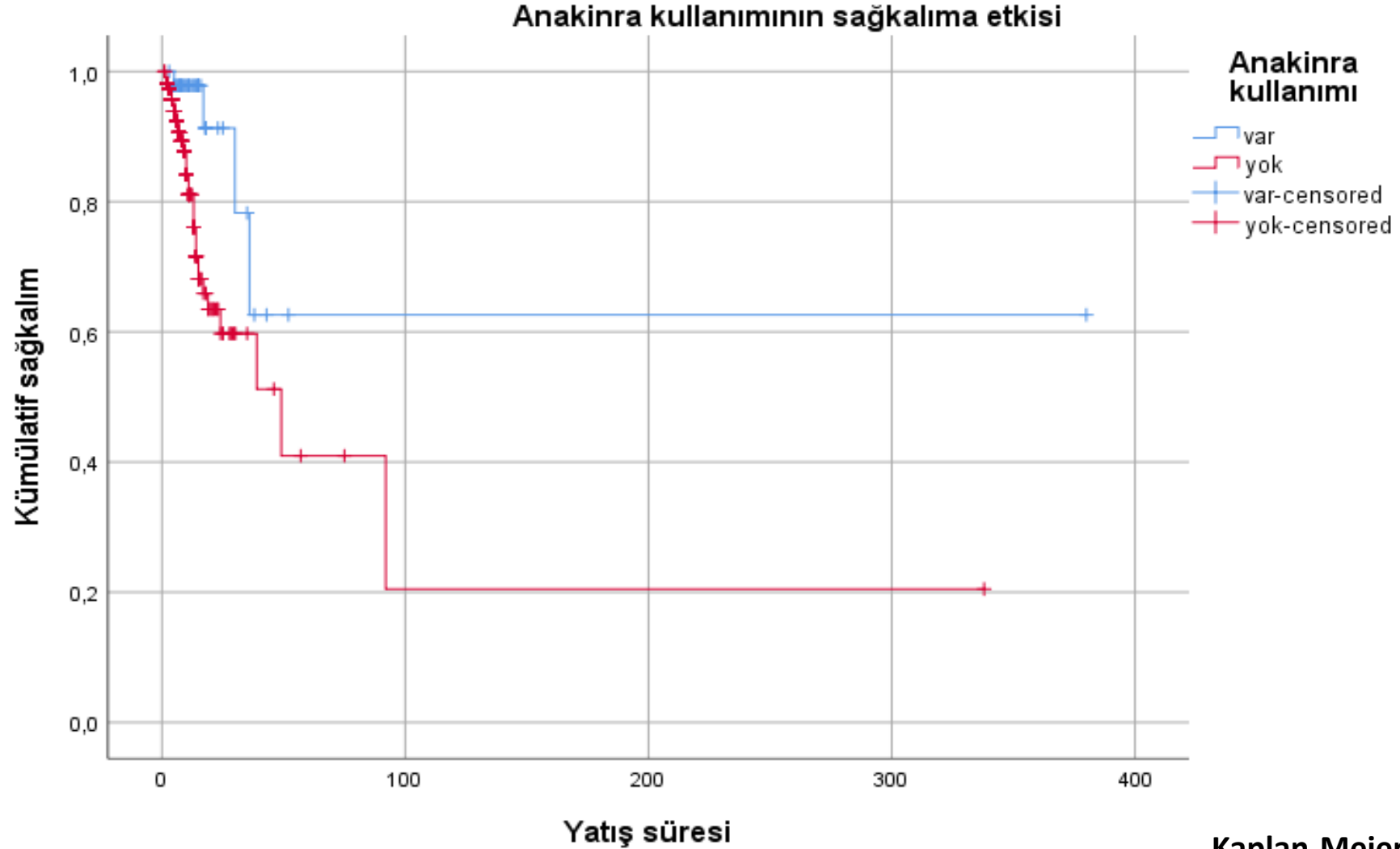
- Hastaların %34,6'sında sekonder enfeksiyon
- 111 hastada antibiyotik kullanımı (%35,2)
- 19 hastada (%6) ise antifungal kullanımı
- En sık kullanılan antibiyotik karbapenem grubu idi (%12,4), bunu %9,2 ile piperasilin tazobaktam takip etti
- Hastaların %34,3'ünde oksijen tedavisine ihtiyaç yok iken,
  - %35,2 nazal
  - %11,1 maske ile
  - %7,9 yüksek akım oksijen tedavisi aldı,
  - 36 hastada (%11,4) mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişti

# Bulgular

- Hastaların %26'sı YBÜ'ye yatış gerektirdi
  - anakinranın etkisi yok (%27,7 vs %25,7, p=857)
- Mortalite %16,2
  - 14. günde mortalite ise % 12,1,
  - 30. günde % 15,6,
- Anakinra kullanan grubun sağkalımı, kullanmayan gruba göre belirgin olarak daha uzun bulunmuştur (p= 0,007)
- Sekonder enfeksiyonlar anakinra kullana grupta daha fazla görülmüştür (%5 vs %31, p=0,002)
- Anakinra kullanan grubun klinik progresyon skoru (CPS) daha yüksek olmasına rağmen (p=0,037), istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber anakinra kullanan grupta mortalite daha düşük olarak bulunmuştur (% 8,5 vs % 17,5, p= 0,138)



# Anakinra'nın sağkalıma etkisi



Kaplan-Meier testi, log rank=0,007

# Mortalite ile ilişkili değişkenler

- Ek hastalıęa sahip olmak (%19,4 vs %6,4,  $p=0,007$ ,  $OR=3,516$  [GA:1,344-9,197]).
- Koroner arter hastalığına sahip olmak (%30,6 vs %12,6,  $p=0,002$ ,  $OR=3,052$  [GA:1,585-5,874])
- Kronik böbrek yetmezliği (%34,6 vs %14,5,  $p=0,21$ ,  $OR=3,113$  [GA:1,302-7,444])
- Antibiyotik kullanımı (%27 vs %10,3,  $p<0,001$ ,  $OR=3,228$  [GA:1,743-5,975]),
- Antifungal kullanımı (%47,4 vs %14,2,  $p=0,001$ ,  $OR=5,443$  [GA:2,088-14,185]),
- Plazmaferez uygulaması (%38,5 vs %15,2,  $p=0,42$ ,  $OR=3,478$  [GA:1,090-11,102]),
- Steroid kullanımı (%19,2 vs %8,  $p=0,016$ ,  $OR=2,733$  [GA:1,180-6,328]),
- Pulse steroid kullanımı (%37,5 vs %17,1,  $p=0,026$ ,  $OR=2,914$  [GA:1,181-7,189]),
- Sekonder enfeksiyon gelişimi (%30,3 vs %8,7,  $p<0,001$ ,  $OR=4,535$  [GA:2,408-8,541]),
- Antikoagölan kullanmamak (%30,8 vs %14,9,  $p=0,49$ ,  $OR=3,052$  [GA:1,585-5,874]),
- Mekanik ventilatöre bağlanmak (%84,6 vs %6,5,  $p<0,001$ ,  $OR=78,833$  [GA:29,221-212,679]),
- İleri yaş ( $p<001$ )

# Çok Değişkenli analizde tespit edilen risk faktörleri ve koruyucu tedaviler

<b>Tablo. Çok Değişkenli analizde tespit edilen risk faktörleri ve koruyucu tedaviler</b>				
	p*	Exp(B)	%95 GA	
			Alt	Üst
İleri yaş	0,018	1,035	1,006	1,066
Antikoagülan kullanımı	0,011	3,609	1,349	9,653
Plazmaferez uygulaması	0,006	0,110	0,022	0,538
Anakinra kullanımı	0,009	0,202	0,061	0,668

*\*Cox regresyon analizi kullanılmıştır*

Tartışma

# Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial

- 28. günde, plaseboya kıyasla anakinra ile daha kötü bir klinik duruma (11 puanlık Dünya Sağlık Örgütü Klinik İlerleme Ölçeği (WHO-CPS) tarafından değerlendirilen) sahip olma orantısal olarak düzeltilmiş orantı oranı 0.36 idi (%95 güven aralığı 0.26– 0,50).
- Plasebo ve anakinra gruplarında başlangıca göre 28. günde medyan WHO-CPS düşüşü sırasıyla 3 ve 4 puandı (odds oranı (OR) = 0.40,  $P < 0.0001$ ); Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) skorunun 7. günde başlangıca göre ilgili medyan düşüşü 0 ve 1 puandı (OR = 0.63,  $P = 0.004$ ).
- Yirmi sekiz günlük mortalite azaldı (tehlike oranı = 0.45,  $P = 0.045$ ) ve hastanede kalış süresi daha kısaydı.

# Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial

- 14. günde, anakinra grubunda 28 (%47; %95 GA 33 ila 59) ve olağan bakım grubunda 28 (%51; %95 GA 36 ila 62) hastanın ventilasyona ihtiyacı oldu veya öldü.
- 90. günde, anakinra grubundaki 16 (%27) hasta ve olağan bakım grubundaki 15 (%27) hasta öldü.
- Anakinra grubunda 27 (%46) hastada ve olağan bakım grubunda 21 (%38) hastada ciddi yan etkiler meydana geldi ( $p=0.45$ ).
- Anakinra, hafif ila orta şiddette COVID-19 pnömonisi olan hastalarda sonuçları iyileştirmedi.
- Daha şiddetli COVID-19'lu diğer seçilmiş hasta gruplarında anakinra'nın etkinliğini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

# A randomized controlled clinical trial on efficacy and safety of anakinra in patients with severe COVID-19

- Bu çalışmaya 30 hasta dahil edildi ve bunlardan 15'i Anakinra aldı.
- Müdahale grubunda, kontrol grubuna kıyasla invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı önemli ölçüde azaldı (%20.0'a karşı %66.7,  $p = .010$ ).
- Ayrıca, bu hastaların hastanede kalış süreleri önemli ölçüde daha düşüktü ( $p = .043$ ).
- Önemli ölçüde daha yüksek bir enfeksiyon oranı kaydedilmedi.
- Bir immünomodülatör ajan olarak Anakinra, şiddetli COVID-19 nedeniyle yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir.

# Effect of anti-interleukin drugs in patients with COVID-19 and signs of cytokine release syndrome (COV-AID): a factorial, randomised, controlled trial

- 4 Nisan ve 6 Aralık 2020 arasında, 342 hasta rastgele IL-1 blokajına (n=112) veya IL-1 blokajı uygulanmamasına (n=230) atandı ve eşzamanlı olarak IL-6 blokajına (n=227; tocilizumab için 114 ve siltuximab için 113) veya IL-6 blokajı yok (n=115).
- IL-1 veya IL-6'yı hedefleyen ilaçlar, COVID-19, hipoksik solunum yetmezliği, düşük SOFA skoru ve düşük başlangıç ölüm riski olan bu hasta örneğinde klinik iyileşme süresini kısaltmadı.



# An open label trial of anakinra to prevent respiratory failure in COVID-19

- Anakinra tedavisi ile %22.3 ve karşılaştırıcılarla %59.2 (HR, 0.30; %95 GA, 0.20-0.46) ciddi solunum yetmezliğine ilerledi.
- 30 günlük mortalite sırasıyla %11.5 ve %22.3 idi (HR0.49; %95 CI 0.25-0.97).
- Anakinra, dolaşımdaki interlökin (IL)-6, sCD163 ve sIL2-R'de azalma ile ilişkilendirildi;
- Erken suPAR rehberlikli anakinra, ciddi solunum yetmezliğini azalttı ve pro-/anti-inflamatuar dengeyi restore etti.

# Meta analizler

# Anakinra for patients with COVID-19: a meta-analysis of non-randomized cohort studies

- 184 hastayı kapsayan dört gözlemsel çalışma dahil edildi.
- Anakinra ile tedavi edilen hastaların genel mortalitesi, kontrol grubundaki mortaliteden anlamlı derecede düşüktü (%95 CI 0.14-0.48,  $p < 0.0001$ ).
- Ayrıca, anakinra ile tedavi edilen hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı riski kontrollere göre anlamlı derecede daha düşüktü (%95 GA 0.25-0.74,  $p = 0.002$ ). Olumsuz olaylarda ve herhangi bir sınırlama olmaksızın evde taburculukta fark gözlenmedi.

# The Safety and Efficacy of Anakinra, an Interleukin-1 Antagonist in Severe Cases of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis

- Tedavi kolunda mortalite için havuzlanmış düzeltilmiş olasılık oranı (OR) 0.34'tür (%95 güven aralığı [CI], 0.21 - 0.54,  $I^2 = \%48$ ), bu da anakinra ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösterir.
- Kontrol grubuna kıyasla anakinra grubunda mekanik ventilasyon gereksinimleri açısından anlamlı bir ilişki bulundu OR, 0.68 (%95 GA, 0.49 - 0.95,  $I^2 = \%50$ ).
- Tromboembolizm riski OR, 1.59 (%95 GA, 0.65 - 3.91,  $I^2 = \%0$ ) ve OR ile karaciğer transaminazlarındaki yükselme 1.35 (%95 GA, 0.61 - 3.03,  $I^2 = \%76$ ) idi.
- Her ikisi de kontrol grubu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı değildi.

# Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis

- Bireysel hasta düzeyinde meta-analizde yaş, komorbiditeler, arteriyel kısmi oksijen basıncının inspire edilen oksijen ( $PaO_2/FiO_2$ ), C-reaktif protein (CRP) konsantrasyonları ve lenfopeni fraksiyonuna bölünmesi için başlangıç oranı ayarlandıktan sonra,
- Anakinra ile tedavi edilen hastalarda mortalite anlamlı olarak daha düşüktü
- plasebolu veya plasebosuz standart bakım alanlara göre (38 [%11] / 342), (553'te 137 [%25]; ayarlanmış [OR] 0.32 [%95 GA 0.20-0.51] ).

# Anakinra in hospitalized non-intubated patients with coronavirus disease 2019: a Systematic review and meta-analysis

- Anakinra, standart bakım tedavisine kıyasla invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını ve ölüm riskini azalttı.
  - (OR: 0.38, %95 GA: 0.17-0.85,  $P = 0.02$ ,  $I^2 = \%67$ ; altı çalışma,  $n = 587$ ) (OR: 0.32, %95 GA: 0.23-0.45,  $P < 0.00001$ ,  $I^2 = \%0$  ; dokuz çalışma,  $n = 1119$ )
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve bakteriyemi dahil olmak üzere advers olay riskine ilişkin herhangi bir farklılık yoktu.
  - (OR: 0.75, %95 GA: 0.48-1.16,  $P > 0.05$ ,  $I^2 = \%28$ ; beş çalışma,  $n = 591$ ) (OR: 1.07, %95 GA: 0.42-2.73,  $P > 0.05$ ,  $I^2 = \%71$  ; altı çalışma,  $n = 727$ ).

# Interleukin-1 blocking agents for treating COVID-19

- Genel olarak, IL-1 bloke edici ajanların önemli bir faydalı etkisine dair kanıt bulunamadı
- Kanıtlar, birkaç sonuç için belirsiz veya çok belirsiz
- Anakinra ve canakinumab'ın sonuçsuz on altı denemesi şu anda kayıtlıdır, bunlardan dördü tamamlanmış ve dördü sonlandırılmıştır.

# Mortality by COVID-19 Before Vaccination - One Year Experience of Hospitalized Patients in Madrid



Víctor Moreno-Torres<sup>a,\*</sup>, Alejandro Muñoz-Serrano<sup>a</sup>, Jorge Calderón-Parra<sup>a</sup>,

- Madrid'deki üçüncü basamak bir hastanede COVID-19 nedeniyle yatan 3.676 hasta
- Üç dalga dikkate alındı: Mart 2020 - Haziran 2020, Temmuz 2020 - Kasım 2020 ve Aralık 2020 - Nisan 2021.
- Yatan hastalar arasında 3 dalga arasında yaş, cinsiyet, yatış süresi veya mortalite açısından fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Sadece üçüncü periyotta altta yatan akciğer hastalığı olanlar daha fazla ( $p < 0.01$ ).
- Genel mortalite %12.9 idi.
- Ölen hastalar arasında medyan yaş 82 ve medyan Charlson Komorbidite İndeksi 6 idi.
- Pandeminin başlamasından bir yıl sonra, hastaneye kaldırılan hastaların ölüm oranı ve hayatta kalmayanların profili önemli ölçüde değişmedi.



# Sonuç

- Sonuç olarak yatışında yoğun bakım gerektirmeyen hastalarda anakinra sağ kalımı belirgin olarak arttırmıştır, bu durum gözlemsel çalışmalar ile uyumludur.
- Sekonder enfeksiyonlar anakinra kullanan grupta daha fazla görülmüştür
- Kısa dönem mortalite ile ilişkili risk faktörleri olarak ileri yaş ve antikoagülan kullanımı bağımsız risk faktörleri olarak bulunurken plazmaferez ve anakinra kullanımı koruyucu bulunmuştur.
- Kanıt seviyesi daha yüksek veri için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır



Teşekkürler