

**COVID-19 TANISIYLA TAKİP EDİLEN, MAKROFAJ AKTİVASYON SENDROMU GELİŞEN  
HASTALARIN YÜKSEK DOZ STEROİD TEDAVİSİNE ANAKİNRA EKLENMESİNİN KLİNİK  
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

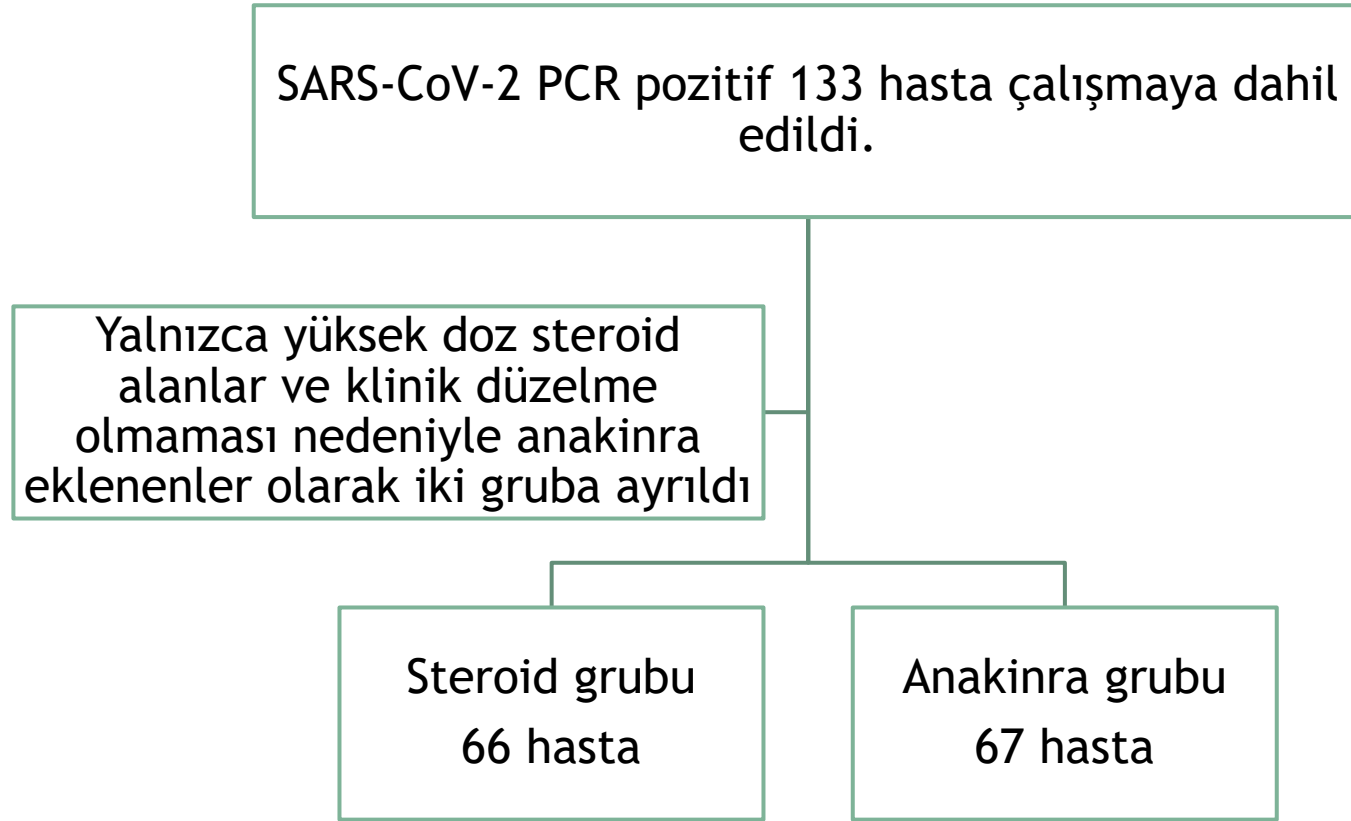
**DR. K. GÖRKEM GÜÇLÜ**

**SBÜ ÜMRANIYE EAH  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ**

# Amaç

- ▶ 11 Mart 2020 ve 28 Nisan 2021 tarihleri arasında yatırılarak takip edilen, MAS gelişen hastalarda; steroid tedavisine, anakinra eklenmesinin klinik sonuçlarının tartışılması amaçlanmıştır
- ▶ SBÜ Ümraniye EAH Etik Kurulundan, Helsinki bildirgesine uygun olarak 01.02.2022 tarih ve 052 numaralı karar numarasıyla onay almıştır

# Gereç ve Yöntem



# Gereç ve Yöntem

## Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- ▶ SARS-CoV-2 testi en az bir kez pozitif çıkan
- ▶ 18 yaşından büyük, Spo<sub>2</sub><%93, Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> <300
- ▶ CRP 10 kat yüksek veya ferritin düzeyi> 600 ng/ml üzerindeki vakalar

## Dışlama kriterleri

- ▶ HIV, viral hepatit, aktif tüberküloz, nötropeni, kontrolsüz diyabeti olan
- ▶ Steroid veya anakinra uygulanmasından sonraki ilk üç günde ölen
- ▶ COVID-19' a karşı aşılanmış
- ▶ Başvurusunda yoğun bakım ihtiyacı olan
- ▶ Gebe hastalar

# Gereç ve Yöntem

## İlacın uygulanma şekli

- ▶ Anakinra klinik duruma göre 2-10 mg/kg dozunda intravenöz olarak 100 ml izotonik içinde yarım saatte uygulandı (Max:1200 mg 2-3 doz)
- ▶ Tüm hastalara üç gün boyunca 250 mg metilprednizolon verildi
- ▶ Anakinra ve steroid dozları klinik duruma göre azaltıldı

# Gereç ve Yöntem

## Çalışma prosedürü

- ▶ Birincil sonlanım
  - ▶ 28 günlük mortalite
- ▶ İkincil sonlanım
  - ▶ Anti-inflamatuvar tedaviden sonra 1,3,5 ve 7. günde oksijen ve laboratuvar değerleri, yoğun bakıma gidip gitmediği ve komplikasyon gelişimi gözlemlendi

# Dünya Sağlık Örgütü Covid-19 Klinik Ölçek Skalası

Hasta durumu	Tanımlayıcı Klinik Durum	Skor
Enfekte olmayan	Klinik veya virolojik enfeksiyon kanıtı yok	0
Ayaktan Hasta	Normal aktivite	1
	Kısıtlı aktivite	2
Hastanede Yatan, Orta Şiddetli Hastalık	Oksijen ihtiyacı yok	3
	Nazal Kanül / Maske Oksijen	4
Hastanede Yatan, Şiddetli Hastalık	Non-İnvaziv Ventilasyon / Yüksek Akımlı Oksijen	5
	Entübasyon ve Mekanik Ventilasyon	6
	Ventilasyon ve Organ Yetmezliği	7
Ölü	Ölüm	8

# Gereç ve Yöntem

## İstatistiksel analiz

- ▶ Bütün veriler için SPSS-20 Windows paket programı (IBM Corp., Armonk, N.Y. USA) kullanılmıştır.
- ▶ Kategorik değişkenler Ki Kare Testi ile kıyaslandı
- ▶ P değeri  $<0,05$  saptandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi
- ▶ Tek değişkenli lojistik regresyon analizine, 28 günlük mortalite üzerine istatistiksel anlamlılık düzeyinde etkisi olan değişkenler alındı. Çok değişkenli analize ise, tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı olan ve olasılık oranı  $\geq 1,01$  olan parametreler kabul edildi
- ▶ Elde edilen sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi



# Bulgular

- ▶ Toplam 133 hasta
- ▶ BT bulguları ağır olan hastalar, anakinra grubunda %62,3
- ▶ Steroid grubunda %37,7
- ▶ İstatistiksel olarak anlamlı (p=0,03)

Parametreler	Steroid n (%)	Anakinra n (%)	P değeri
Hasta Sayısı	66	67	
Ortalama yaş (SD)	60 (14)	57 (14)	0.38
Cinsiyet			0.43
-Erkek	39 (47)	44 (53)	
-Kadın	27 (54)	23 (46)	
Komorbidite	48 (53)	41 (46)	
-Kronik obstruktif akciğer hastalığı/ astım	10 (58)	7 (41)	0.44
-Diyabetes mellitus	20 (45)	24 (54)	0.5
-Hipertansiyon	30 (52)	27 (47)	0.55
-Koroner arter hastalığı	9 (47)	10 (52)	0.83
-Konjesif kalp yetmezliği	3 (42)	4 (57)	1
-Serebrovasküler hastalık	2 (50)	2 (50)	1
-Kanser	3 (37)	5 (62)	0.72
-Böbrek Yetmezliği	4 (57)	3 (42)	0.72
-Romatolojik Hastalık	0 (0)	2 (100)	0.5
Tomografi Bulguları			
-Hafif/Orta	46 (57)	34 (42)	
-Ağır	20 (37)	33 (62)	<b>0.03</b>

# Bulgular

- ▶ Başvuru sırasında
  - ▶ Lökosit, lenfosit, trombosit, AST, LDH, CK, CRP, D-dimer, fibrinojen düzeyleri her iki grupta benzerdi
  - ▶ Ferritin ve ALT düzeyleri anakinra grubunda daha yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu

	Anakinra	Pulse Steroid	P değeri
Lökosit sayısı/mm <sup>3</sup>			
Ortalama (SD)	6952 (3261)	6651 (3155)	0.5
Ortanca (IQR)	6060 (4860-9040)	5745 (3890-8490)	
Lenfosit sayısı/mm <sup>3</sup>			
Ortalama (SD)	931 (631)	1042 (512)	0.08
Ortanca (IQR)	850 (520-1110)	910 (740-1340)	
Trombosit sayısı/mm <sup>3</sup>			
Ortalama (SD)	189 (72)	205 (88)	0.3
Ortanca (IQR)	177 (133-223)	186 (136-242)	
AST, İÜ/lt			
Ortalama (SD)	54 (52)	45 (38)	0.45
Ortanca (IQR)	35 (27-58)	33 (25-52)	
ALT, İÜ/lt			
Ortalama (SD)	47 (46)	31 (21)	0.03
Ortanca (IQR)	33 (20-54)	24 (17-36)	
CK, İÜ/lt			
Ortalama (SD)	258 (393)	248 (300)	0.9
Ortanca (IQR)	137 (62-222)	137 (73-302)	
CRP, mg/lt			
Ortalama (SD)	91 (64)	106 (70)	0.19
Ortanca (IQR)	90 (33-129)	89 (53-133)	
D-Dimer, ng/ml			
Ortalama (SD)	927 (776)	910 (838)	0.6
Ortanca (IQR)	700 (440-1070)	665 (410-940)	
Fibrinojen, mg/dl			
Ortalama (SD)	610 (255)	590 (134)	0.66
Ortanca (IQR)	572 (454-694)	594 (512-678)	
Ferritin, ng/ml			
Ortalama (SD)	1136 (1323)	634 (574)	0.03
Ortanca (IQR)	610 (361-1268)	484 (252-778)	
LDH, İÜ/lt			
Ortalama (SD)	424 (158)	371 (119)	0.05
Ortanca (IQR)	420 (307-528)	350 (298-435)	

# Bulgular

- ▶ Anti-inflamatuvar tedavi başlandığında;
  - ▶ Lökosit, trombosit, ALT, LDH, ferritin düzeyleri anakinra grubunda yüksek saptandı
  - ▶ Steroid grubunda da CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı
  - ▶ Fibrinojen, IL-6, D-dimer, CK, AST değerlerinde istatistiksel anlamlı fark yoktu

	Anakinra	Pulse Steroid	P değeri
Lökosit sayısı/mm <sup>3</sup> Ortalama (SD) Ortanca (IQR)	9520 (3663) 9315 (6630-11890)	7610 (3751) 7445 (4700-10070)	0.003
Lenfosit sayısı/mm <sup>3</sup> Ortalama (SD) Ortanca (IQR)	697 (444) 580 (440-790)	772 (407) 714 (500-950)	0.06
Trombosit sayısı/mm <sup>3</sup> Ortalama (SD) Ortanca (IQR)	291 (101) 278 (213-339)	241 (98) 223 (185-279)	0.003
AST, iÜ/lt Ortalama (SD) Ortanca (IQR)	46 (34) 34 (23-50)	41 (37) 29 (23-40)	0.21
ALT, iÜ/lt Ortalama (SD) Ortanca (IQR)	61 (50) 50 (30-89)	35 (27) 27 (18-35)	0.001
CK, iÜ/lt Ortalama (SD) Ortanca (IQR)	208 (398) 48 (28-202)	164 (141) 100 (58-304)	0.1
CRP, mg/lt Ortalama (SD) Ortanca (IQR)	76 (53) 67 (39-100)	95 (59) 85 (53-128)	0.04
Dimer, ng/ml Ortalama (SD) Ortanca (IQR)	1373 (2519) 710 (430-1330)	1203 (962) 730 (570-1675)	0.3
Fibrinojen, mg/dl Ortalama (SD) Ortanca (IQR)	641 (146) 637 (526- 746)	605 (136) 610 (516-701)	0.2
Ferritin, ng/ml Ortalama (SD) Ortanca (IQR)	1531 (2217) 874 (466-1976)	672 (506) 544 (287-968)	0.01
LDH, iÜ/lt Ortalama (SD) Ortanca (IQR)	465 (190) 447 (322-571)	369 (105) 359 (300-447)	0.002
IL-6, pg/ml Ortalama (SD) Ortanca (IQR)	41.8 (36) 33.8 (11-78)	27.8 (27.5) 22 (8-34)	0.2

# Bulgular

- ▶ Anti-inflamatuvar tedaviden sonra 1,3,5 ve 7. gün laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında her iki grupta LDH, CRP, AST ve fibrinojen düzeylerinde anlamlı düzelme tespit edildi
- ▶ Ferritin seviyelerinde gerileme sadece anakinra kolunda anlamlı bulundu ( $p=0,001$ )
- ▶ LDH düşüşü anakinra grubunda daha hızlıydı

LDH, İÜ/lt	1.gün	458 (214)	418 (310-568)	0.001	339 (100)	326 (286-390)	0.005
	3.gün	461 (220)	401 (333-558)		363 (119)	339 (276-421)	
	5.gün	400 (186)	357 (281-485)		313 (132)	293 (243-349)	
	7.gün	382 (234)	329 (259-429)		323 (118)	320 (264-358)	
Ferritin, ng/ml	1.gün	1361 (1532)	766 (432-2100)	0.001	746 (665)	572 (267-982)	0.4
	3.gün	1064 (1000)	781 (398-1411)		751 (763)	548 (310-928)	
	5.gün	925 (837)	700 (304-1213)		682 (654)	500 (312-814)	
	7.gün	761 (614)	583 (328-992)		697 (564)	478 (360-983)	
CRP, mg/lt	1.gün	48 (37)	38 (19-66)	0.001	55 (39)	52 (28-75)	0.001
	3.gün	34 (36)	20 (10-45)		39 (56)	23 (12-42)	
	5.gün	32 (37)	12 (6-53)		32 (69)	15 (8-26)	
	7.gün	35 (61)	8 (3-30)		19.8 (23.4)	10.5 (4-27)	
D-Dimer, ng/ml	1.gün	1425 (2089)	760 (425-1075)	0.17	949 (1456)	350 (270-629)	0.24
	3.gün	1443 (1858)	790 (520-1350)		847 (948)	500 (360-970)	
	5.gün	1063 (1081)	610 (395-1315)		1008 (1192)	540 (333-1000)	
	7.gün	1031 (973)	600 (390-1265)		1094 (1235)	605 (300-1730)	
Fibrinojen, mg/dl	1.gün	599 (118)	607 (504-675)	0.001	532 (127)	515 (464-610)	0.001
	3.gün	522 (133)	520 (415-607)		507 (139)	496 (405-563)	
	5.gün	493 (128)	475 (411-580)		496 (137)	470 (437-532)	
	7.gün	463 (144)	441 (376-523)		438 (101)	428 (361-529)	

# Bulgular

- ▶ Anakinra grubunda 13 hasta , steroid grubunda 6 hasta olmak üzere toplam 19 hasta yoğun bakıma gitmiştir (p=0,09)
- ▶ YBÜ gidiş günleri, anakinra kolunda ortalama dördüncü gün iken steroid kolunda beşinci gün saptanmış olup anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,26)

# Bulgular

## 1. gün oksijen durumları

Birinci gün				Total
DSÖ KLİNİK ÖLÇEK SKALASI	Anakinra	Pulse steroid		
4	Hasta Sayısı(n)	46	66	112
	Hasta Yüzdesi(%)	41	59	100
5	Hasta Sayısı(n)	21	0	21
	Hasta Yüzdesi(%)	100	0	100
Total	Hasta Sayısı (n)	67	66	133
	Hasta yüzdesi(%)	50.4	49.6	100

(4 puan: Nazal kanül veya maske oksijen, 5 puan: Yüksek akımlı oksijen tedavisi veya noninvaziv ventilasyon, 6 puan: Mekanik ventilasyon desteği alan hastalar)

# Bulgular

## 3.gün oksijen durumları

Üçüncü gün		Anakinra	Pulse steroid	Total
DSÖ KLİNİK ÖLÇEK SKALASI				
3	Hasta sayısı (n)	1	22	23
	Hasta Yüzdesi (%)	4	96	100
4	Hasta Sayısı(n)	45	42	87
	Hasta Yüzdesi(%)	52	48	100
5	Hasta Sayısı(n)	19	2	21
	Hasta Yüzdesi(%)	90.5	9.5	100
6	Hasta Sayısı(n)	1	0	1
	Hasta Yüzdesi(%)	100	0	100
Total	Hasta Sayısı (n)	66	66	132
	Hasta yüzdesi(%)	54	46	100

(4 puan: Nazal kanül veya maske oksijen, 5 puan: Yüksek akımlı oksijen tedavisi veya noninvaziv ventilasyon, 6 puan: Mekanik ventilasyon desteği alan hastalar)



# Bulgular

## 5.gün oksijen durumları

Beşinci gün		Anakinra	Pulse steroid	Total
DSÖ KLİNİK ÖLÇEK SKALASI.				
3	Hasta Sayısı(n)	13	31	44
	Hasta Yüzdesi(%)	30	70	100
4	Hasta Sayısı(n)	39	32	71
	Hasta Yüzdesi(%)	55	45	100
5	Hasta Sayısı(n)	12	2	14
	Hasta Yüzdesi(%)	85.7	14.3	100
6	Hasta Sayısı(n)	2	0	2
	Hasta Yüzdesi(%)	100	0	100
Total	Hasta Sayısı (n)	66	65	131
	Hasta yüzdesi(%)	50.4	49.6	100

(4 puan: Nazal kanül veya maske oksijen, 5 puan: Yüksek akımlı oksijen tedavisi veya noninvaziv ventilasyon, 6 puan: Mekanik ventilasyon desteği alan hastalar)

# Bulgular

## 7.gün oksijen durumları

Yedinci gün				Total
DSÖ KLİNİK ÖLÇEK SKALASI	Anakinra	Pulse steroid		
3	Hasta Sayısı(n)	21	31	52
	Hasta Yüzdesi(%)	43	57	100
4	Hasta Sayısı(n)	26	15	41
	Hasta Yüzdesi(%)	63.5	36.5	100
5	Hasta Sayısı(n)	9	2	11
	Hasta Yüzdesi(%)	81.8	18.2	100
6	Hasta Sayısı(n)	1	1	2
	Hasta Yüzdesi(%)	50	50	100
8	Hasta Sayısı(n)	2	2	4
	Hasta Yüzdesi(%)	50	50	100
Total	Hasta Sayısı (n)	59	51	110
	Hasta yüzdesi(%)	53.6	46.4	110

(4 puan: Nazal kanül veya maske oksijen, 5 puan: Yüksek akımlı oksijen tedavisi veya noninvaziv ventilasyon, 6 puan: Mekanik ventilasyon desteği alan hastalar, 8 puan: Ölüm)

# Bulgular

- Hastaların oksijen ihtiyacının en fazla olduğu gün 3. gündü

Parametre	<u>Anakinra</u>		<u>Pulse Steroid</u>		P:0.976
	Ortalama (SD)	Ortanca (IQR)	Ortalama (SD)	Ortanca (IQR)	
3. gün klinik ölçek skoru	4,2	0,57	3.82	0.49	P:0.976
7.gün klinik ölçek skoru	3.85	1.12	3.47	1.04	
Fark	0.37	1	0.35	0.98	

# Bulgular

- ▶ Hastaların 28 günlük takibinde anakinra grubunda 11 hasta, steroid grubunda sekiz hasta öldü
- ▶ 28 günlük mortalite oranları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ( $p=0,48$ )

# Bulgular

## 28 günlük mortaliteyi etkileyen faktörler;

- ▶ Yaş
- ▶ BT bulgularının ağır olması
- ▶ Steroid verilme süresi

Anakinra eklenmesi 28 günlük mortaliteyi etkilemedi

Parametreler	Tek Değişkenli			Çok Değişkenli		
	OR	CI	P	OR	CI	P
Anakinra verilmesi	1.4	0.533-3.8	0.48	1.307	4.470-0.78	<u>0.67</u>
Yaş	0.95	0.92-0.99	<b>0.021</b>	0.957	0.92-0.99	<b>0.03</b>
Ferritin	1	1-1.001	0.57			
ALT	1.005	0.99-1.55	0.5			
CRP	1	0.99-1.55	0.5			
LDH	0.99	0.99-1	0.096			
Steroid verilme süresi	0.89	0.808-0.906	<b>0.026</b>			
BT bulgularının ağırlığı	0.57	0.34-2.902	<b>0.03</b>	3.1	1.058-9.3	<b>0.039</b>
Cinsiyet	1.03	0.38-2.8	0.94			

# Tartışma

- ▶ Çalışmamızda anakinra grubunda;
  - ▶ Ağır BT bulguları
  - ▶ Yüksek ferritin ve LDH düzeyleri olmasına rağmen mortalite oranı her iki grupta benzer bulunmuştur

# Tartışma

- ▶ Hastaların 28 günlük takibinde anakinra grubunda mortalite oranı %16, steroid grubunda %12 saptanmıştır
- ▶ Huet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada saturasyon < %93 altında ve yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastalarda sc 2x1 100 mg anakinra uygulanmış; 20 günlük takipte ölüm oranı %25 saptanmıştır
- ▶ Bu çalışmada kontrol grubunda bazı hastalara bolus 500 mg metilprednizolon verilmiş olup oral kortikosteroid kullanılmamıştır.
- ▶ Çalışmamızda anakinra intravenöz uygulanmış olup bu oran %9 daha az bulunmuştur

# Tartışma

- ▶ Çalışmamızda anakinra ve steroid grubundaki 28 günlük mortalite oranı arasında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,48$ )
- ▶ Anakinra steroidden yanıt alınamayan daha ağır hastalara uygulanmıştır



# Tartışma

**Çalışmamızın bazı kısıtlı alanları vardı;**

- ▶ Anakinra grubunda BT bulguları ağırdı, daha yüksek ferritin değerleri ve daha kötü klinik duruma sahip oldukları için anakinra verilmişti
- ▶ Çalışmamızın retrospektif olması ve rutin tetkiklerden oluşması nedeniyle IL-6, CK, prokalsitonin takipleri yedi gün boyunca düzenli yapılamamıştır
- ▶ Bu sonuçlar, çalışmamızdaki hasta popülasyonu ve kullanılan anakinra dozu için bulunmuş olup diğer doz ve klinik durumdaki hastalar için geçerli değildir

# Sonuçlar

- ▶ İnterlökin-1 inhibitörü olan anakinra COVID-19 rehberleri önerisi doğrultusunda uygulanmaktadır
- ▶ Bu çalışmada;
  - 1) Sitokin fırtınası gelişen hastalarda, anakinranın steroid tedavisine eklenmesi ilk yedi günde anlamlı olarak ferritin ve LDH düşüşü sağlamış olup mortaliteye etkisi bulunmamıştır
  - 2) Sadece 5 puan ve üzeri klinik duruma sahip hastalarda anakinra eklenmesi faydalı olabilir
  - 3) DSÖ klinik ölçek skalasına göre, hastaların 3. ve 7. gün skorları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da anakinra grubunda oksijen durumundaki düzelme daha iyiydi

Teşekkür ederim