

COVID-19 Tedavisinde Anakinra Veya Tosilizumab Alan Hastalarda Gelişen Sekonder Enfeksiyonların Değerlendirilmesi

Aybegüm Özşahin¹, Sudem Mahmutoglu Çolak¹, Tuba
İlgar², Ünsal Bağın², Uğur Kostakoğlu², İlknur Esen Yıldız², Ayşe
Ertürk²

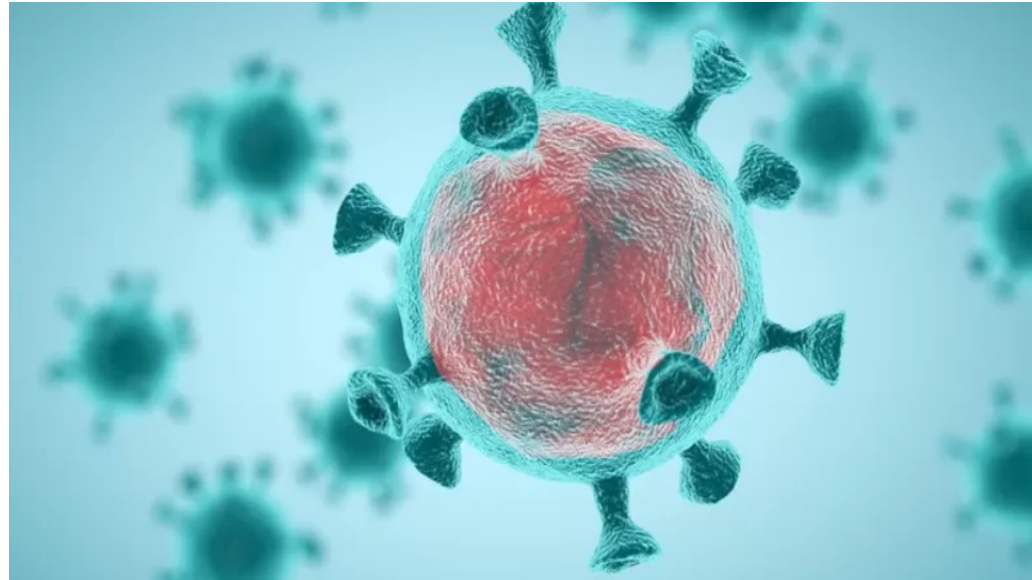
¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi EAH, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü

²Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD



...herşey gaz ve toz bulutuyla başladı...

2019 yılının Aralık ayında, Çin'in Wuhan kentinde ilk vaka tespit edildi...



WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard

Overview

Measures

Data Table

Explore

Cases

Total

1.172.188

new cases in last 24hrs

446.511.318

cumulative cases

6.004.421

cumulative deaths

1.816.925

new cases in last 24hrs

450.229.635

cumulative cases

6.019.085

cumulative deaths



+

-



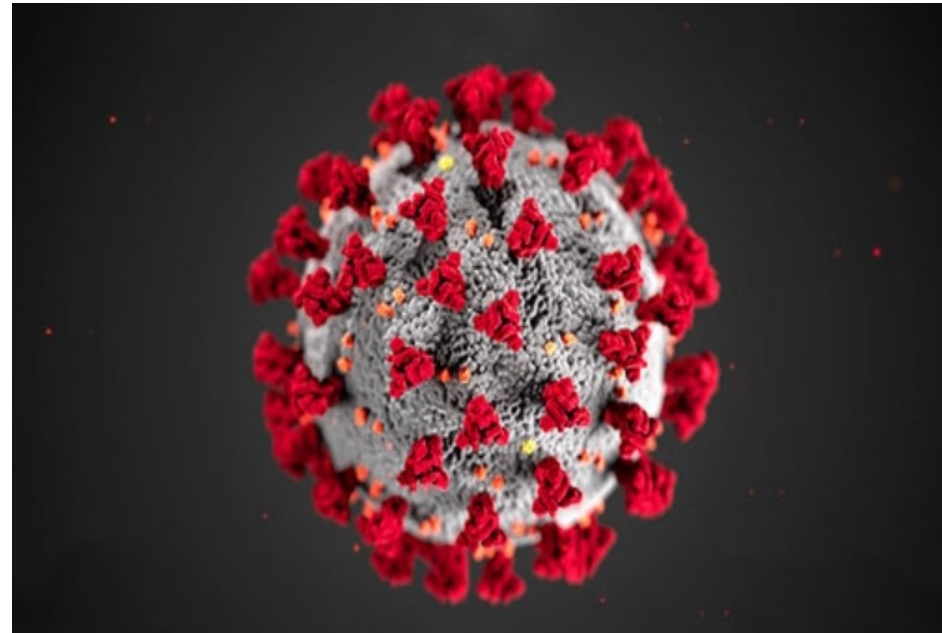
Download Map Data

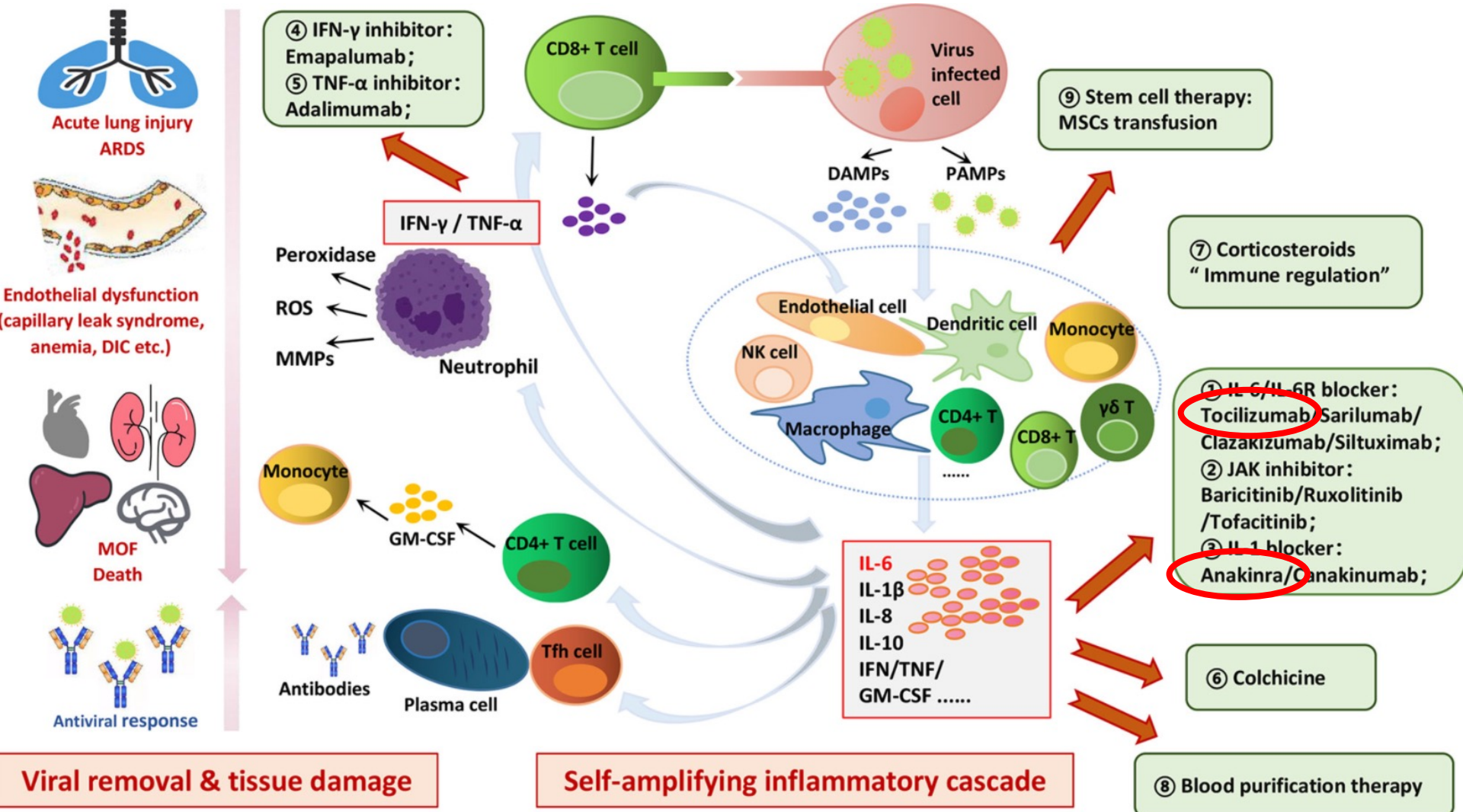
Globally, as of 4:31pm CET, 8
6.004.421 deaths, reported

8 confirmed cases of COVID-19, including
.704.043.684 vaccine doses have been

SARS-CoV-2;

- Şiddetli akut solunum sendromu korona virüsü 2
- Coronaviridae ailesi
- zarflı, tek sarmallı,
pozitif polariteli bir
RNA virüsü





- Tang, Lu, et al. "Controlling cytokine storm is vital in COVID-19." *Frontiers in Immunology* (2020): 3158.

- Hiperinflamatuvar yanıtın sebep olduğu sitokin fırtınası ve makrofaj aktivasyon sendromunun (MAS) tedavisinde doğru zamanda, doğru dozlarda ve doğru seçilmiş anti-inflamatuvar tedavilerin sağ kalımı arttıracacağı düşünülmüştür.
- Ancak mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla kullanılan bu ilaçların sekonder enfeksiyonlar, hipertansiyon, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluklar, hatta barsak perforasyonu gibi yan etkilere sebep olabileceği bilinmektedir

Amaç

- Çalışmamızın amacı; ülkemizde sıklıkla kullanılan **anakinra** (rekombinan IL-1 reseptör antagonisti, Kineret®) ve **tocilizumab** (rekombinant insanlaştırılmış anti-IL-6 reseptör monoklonal antikoru, Actemra®) alan hastalarda gelişen enfeksiyon sıklığını, gelişen enfeksiyonların etkenlerini ve bu durumun mortaliteye etkisini incelemek

Yöntem

- Hastanemizde izlenen,
 - 01.03.20-31.12.21 tarihleri arasında
 - COVID-19'a bağlı MAS
 - Anakinra veya tosilizumab
 - 18 yaş üzeri hastalar
- Hastaların yaşı, cinsiyeti, anakinra veya tosilizumab alıp almadığı, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) izlemi ve 30 günlük mortalite varlığı, antisitokin tedavi aldıktan sonra gelişen enfeksiyonlar ve bu enfeksiyonların etkenleri hastane veri sisteminden retrospektif olarak tarandı.

- Yalnızca kültürlerde etkenin izole edilebildiği enfeksiyonlar dahil edildi.
- **Sekonder** kan dolaşımı enfeksiyonları (SKDE), ardışık üremeler, asemptomatik kandidüriler ve kolonizasyon lehine değerlendirilen üremeler çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular

- Tosilizumab → 150 (%83,3)
- Anakinra → 30 (%16,7)
- 180 hasta
 - %64,4'ü (n=116) erkek
 - Ortanca yaş 64 yıl (min 24,max 94)
 - 134'ü (%74,4) YBÜ'de takip edilmiş
 - 30 günlük mortalite oranı %48,3'tü(n=87) (Tablo 1)

- 55 (%30,6) hastada nozokomiyal enfeksiyon
- Çalışmaya dahil edilen hastaların;
 - 38'inde (%21,1) toplam 44 pnömoni olayı
 - en sık etken *A. baumannii* (n=27)
 - 23'ünde (%12,8) 28 ayrı KDE olayı
 - en sık etken *A.baumannii* (n=7)
 - 12'sinde (%6,7) üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE)
 - en sık etken *E. coli* (n=7) (Grafik 1)
- Hastaların 2'sinde kandidemi, 1'inde invaziv pulmoner aspergilloz gelişmişti.

- Anakinra alan hastalarda
 - 30 günlük mortalite
 - KDE oranı

Tosilizumab alanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek (sırasıyla $p=0,016$, $p=0,005$).

- Tosilizumab alan ve hastane enfeksiyonu gelişen hastalarda 30 günlük mortalite oranı, gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek ($p=0,000$), anakinra alan hastalarda böyle bir ilişki tespit edilemedi ($p=1$)

	ANAKİNRA	TOCİLİZUMAB	n değeri
	ANAKİNRA (n=30) (%)	TOCİLİZUMAB (n=150) (%)	p değeri
Cirrhosis			
K			
E			
Yaş			
Mi			
E			
H			
Yo			
E			
H			
30			
E			
H			

Hastane enfeksiyonu			0,06
Evet	14 (46,7)	41 (27,3)	
Hayır	16 (53,3)	109 (72,7)	
Hastane kaynaklı pnömoni			0,288
Evet	9 (30)	29 (19,3)	
Hayır	21 (70)	121 (80,7)	
Hastane kaynaklı KDE			0,005
Evet	9 (30)	14 (9,3)	
Hayır	21 (70)	136 (90,7)	
Hastane kaynaklı ÜSE			0,425
Evet	3 (10)	9 (6)	
Hayır	27 (90)	141 (94)	

Pnömoni



KDE



ÜSE



■ *A. baumannii*

■ *Burkholderia* spp.

■ *Enterococcus* spp.

■ *E. coli*

■ *Enterobacter* spp.

■ *K. oxytoca*

■ *K. pneumonia*

■ *Pseudomonas* spp.

■ *S. pneumonia*

■ *Stenotrophomonas* spp.

■ Koagülaz Negatif Stafilokok

■ *C. albicans*

Tartışma ve Sonuç

- Ülkemizde COVID-19'a bağlı MAS tedavisinde en sık kullanılan antisitokin tedaviler anakinra ve tosilizumab'tır.
- Çalışmamızda anakinra alan hastalarda KDE gelişimi ve mortalite oranı tosilizumab alanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

REVIEW**Efficacy and secondary infection risk of tocilizumab.****sarilu
review****Jingwe
Guanzh**¹Department²Jiangsu Key
College, Nan³Center for

- Derleme; tosilizumab, sarilumab ve anakinra alan hastalardaki sekonder enfeksiyon riski değerlendirilmiş
- 33 çalışma dahil incelenmiş
- is tedavi alan 3073, kontrol grubuna dahil edilen 6572 hasta
- Sekonder enfeksiyon oranında farklılık yok
- Anakinra alan hastalarda enfeksiyon oranları daha az
- Tosilizumab alanlarda fungal ko-enfeksiyon oranı hafifçe daha yüksek

Immudex MHC I & MHC II Monomers

Superior quality and broad selection of ready-to-use
and peptide-receptive monomers

RUO and GMP available

- Anakinra etkinliği değerlendirilmiş
- Anakinra alan 56, kontrol grubunda 56 hasta
- Anakinra alan 15 (%26,8), kontrol grubundaki 9 (%16,1) hastada sekonder enfeksiyon gelişmiş—anlamli farklılık yok
- Anakinra --- 9 KDE, 2 komplike ÜSE, 4 pnömoni (1'i İPA), ciddi enfeksiyon gelişen 4 hasta exitus!!
- Kontrol--- 4 KDE, 4 pnömoni, 1 komplike ÜSE
- “ We believe that special attention should be paid to possible infective reactivations or bacterial sepsis”

- Antisitokin almayan kontrol grubumuzun olmaması ve gruplar arasındaki eşitsizlik çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.
- Her iki ajanı karşılaştıran bir çalışmaya literatürde rastlanamamış olup daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Neler planladık??

- Kontrol grubu
- Farklı merkezler
- Hastanede yatış süreleri....



TEŞEKKÜRLER...