

COVID-19 i citokinska oluja

The Cytokine Storm and COVID-19

MARKO KUTLEŠA

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu

SAŽETAK _____ Nakon što je svijet poharala pandemija SARS-CoV-2 virusa uzrokujući COVID-19, ubrzo se ustanovilo da bi hiperimuni odgovor na infekciju, takozvana citokinska oluja mogla imati veliki utjecaj na ishod same bolesti. Danas još uvijek nemamo jasne dijagnostičke kriterije za citokinsku oluju u tijeku COVID-19 što predstavlja problem kako za izbor najboljeg lijeka za ovo stanje, tako i za optimalni trenutak kada tu terapiju primijeniti.

KLJUČNE RIJEČI: SARS-CoV-2, COVID-19, citokinska oluja, multiorgansko zatajenje, feritin, kortikosteroidi

SUMMARY _____ Following the global outburst of the SARS-CoV-2 pandemic causing COVID-19, a hyperimmune response to the infection was soon established, known as the cytokine storm, which may bear a major impact on the effect of the disease. To this day, we still do not have clear-cut diagnostic criteria for the cytokine storm in COVID-19, which poses a problem when deciding on the best medication for the condition, as well as for the optimal time to administer the therapy.

KEY WORDS: SARS-CoV-2, COVID-19, cytokine storm, multiorgan failure, ferritin, corticosteroids

→ Uvod

Ubrzo nakon početka COVID-19 pandemije postalo je jasno da vrlo vjerojatno imunološki mehanizmi imaju patogenetsku ulogu, posebno kod bolesnika koji su zahtijevali liječenje u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) te koji su razvili akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) (1). Također, primijećeno je da COVID-19 bolesnici mogu razviti sindrom nalik sepsi uz multiorgansko zatajenje te se to isto tako pripisuje pojavi takozvane citokinske oluje (CO). Mnogi su medijatori upale dokazano aktivirani kod COVID-19 teških bolesnika, kao primjerice IL-1b, IL-1Ra, IL-2, sIL-2Ra, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-17, IFN-g, TNF-a, C-X-C *motif chemokine 10/interferon-gamma-induced protein 10* (CXCL10/IP10), *chemokine ligand 2/monocyte chemoattractant protein-1* (CCL2/MCP-1), CCL3/*macrophage inflammatory protein 1a* (MIP-1a), CCL4/MIP-1b, CCL5 (RANTES), *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF), *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF), FGF *basic* i VEGF, te je najveći problem toj velikoj skupini medijatora pronaći onoga na kojeg djelovati kako bi se ostvario terapijski efekt (2). Osim izbora lijeka problematično je utvrditi i optimalni trenutak kada primijeniti terapiju određenim imunomodulatornim lijekom. U tu je svrhu predloženo nekoliko modela koji bi razlikovali faze bolesti: inicijacijsku, amplifikacijsku i konzumacijsku (slika 1.) (2).

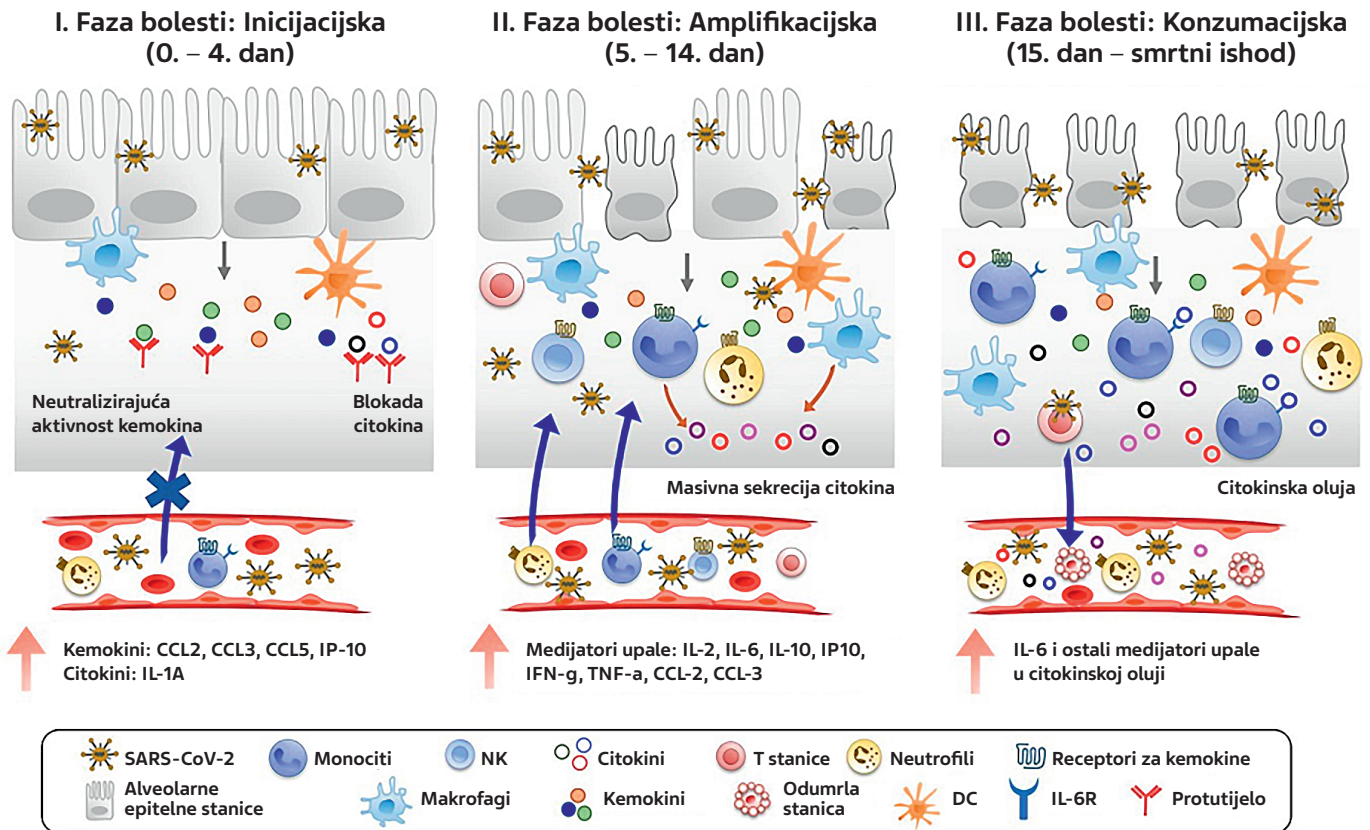
Kako mi kliničari volimo pojednostaviti stvari, što nije uvijek ispravno, ali eto takvi smo, moglo bi se reći da je prva faza pneumonija, druga ARDS (lokalna CO), a treća multiorgansko zatajenje (sistemna CO). Naravno, treba imati na umu da je ovo imunopatogeneza inflamacijskog odgovora, ali i da je

za primjenu imunomodulatorne terapije vrlo bitno i u kojim se fazama virus replicira, a kojima ne.

Osim toga ne postoje, prvenstveno laboratorijski, jasni kriteriji za dijagnozu citokinske oluje kod COVID-19 bolesnika tako da neki propitkuju postoji li ona uopće (3). Međutim, s obzirom na to da se skeptici referiraju samo na IL-6, u vrlo kompleksnom imunološkom odgovoru, te da klinički tijekom i mnoge druge dosadašnje studije ipak govore u prilog postojanju citokinske oluje, vjerojatnije je da se ona ipak javlja u tijeku COVID-19 bolesti. Ipak, to nam i dalje ne olakšava dijagnozu CO-a jer je gotovo nemoguće svakom bolesniku izvaditi cijelu paletu imunoloških medijatora, a s druge strane djelovanje samo na pojedini citokin u ovakvoj preplavljenosti medijatorima upale bit će upitne efikasnosti. Kako se radi o kaskadnom mehanizmu potencijalno smrtnog imunološkog odgovora kod COVID-19 bolesnika, možda je ispravno razmišljanje da se djeluje na početku kaskade te se blokiraju inicijatori iste za koje se danas čini da su to: CCL2, CCL3, CCL5 i IP10 (2). Međutim, apliciranje imunomodulatorne terapije u fazi replikacije virusa je rizično i moglo bi možda pogodovati pojačanoj replikaciji virusa te pogoršanom ishodu liječenja. Kako jasno efikasnog antivirusnog lijeka još nema, čini se mudrijim imunomodulatornu terapiju započeti nakon otprilike 7. dana bolesti, a kada se efikasni antivirusni lijek pronađe, mogla bi se imunomodulatorna terapija započeti i ranije.

Kroz mjesece pandemije čini se da se kao najpouzdaniji marker za dijagnozu CO-a, koji je lako dostupan, ali indirektan, nametnuo feritin. D-dimeri su vrlo nespecifični, a IL-6 se čini da ima veliku varijabilnost. Vrijednosti feritina kod kritično oboljelih kreću se oko 1500 mg/ml, no zbog raspona

SLIKA 1. Tri faze imunopatogeneze imunološkog odgovora kod COVID-19 koje prethode smrtnom ishodu



Prilagođeno prema ref. 2.

vrijednosti neki predlažu da je minimalna vrijednost kada bi trebalo razmatrati diferentnu imunomodulatornu terapiju 1000 mg/ml (4).

Imunomodulatorna terapija za citokinsku oluju kod COVID-19 bolesnika

Prema dosadašnjim saznanjima nije potpuno jasan ni izbor lijeka, jednog ili više njih, niti je poznat optimalan trenutak započinjanja terapija. Ono što se može reći s vrlo visokom sigurnošću da kortikosteroidi dani bolesnicima na oksigenoterapiji nakon 7 dana bolesti smanjuju potrebu za mehaničkom ventilacijom i smanjuju mortalitet (5). Kako kortikosteroidi djeluju neselektivno smanjujući koncentracije svih kemokina, interleukina i dr., svakako smanjuju negativne učinke upalne reakcije, a nakon 7 dana ne utječu na replikaciju virusa, ne čudi da su se pokazali efikasni. Možda na kraju cijele priče i ostanu jedini dokazano efikasni u liječenju hiperinflamatorne reakcije u tijeku COVID-19 bolesti. Neki od (nebrojenih) ostalih kandidata za imunomodulatorno liječenje:

1. IL-6 blokada – tocilizumab
2. IL-1 blokada – anakinra
3. JAK kinaza blokada – baricitinib
4. Mezenhimalne matične stanice
5. Blokada GM-CSF – mavrilimumab.

Postavlja se pitanje bi li možda kombinacija nekih visokoselektivnih blokatora polučila bolji uspjeh nego monoterapija – zasad se istražuje samo kombinacija tocilizumaba i anakinre (6). Trenutačno postoji dosta radova s oprečnim rezultatima što se tiče tocilizumaba. Randomizirana COVACTA studija nije pokazala učinak na smrtnost, no još nije publiciran rad tako da su detalji nepoznati. Ono što se čini prema protokolu da su uključivani svi bolesnici sa saturacijom kisika manjom od 93 % i pneumonijom, to se čini neselektivno i u odnosu na fazu bolesti i težinu bolesti. Za ostale lijekove studije su u tijeku tako da o njihovoj efikasnosti sada ne možemo raspravljati, ali s obzirom na preokupaciju medicinske javnosti COVID-19 pandemijom, siguran sam da ćemo uskoro za sve imati neke randomizirane studije. Ipak, ponavljam da je jako bitno tumačiti rezultate u sklopu težine bolesti, trajanja bolesti i selekciju bolesnika da ne bismo imali lažno negativne ili pozitivne studije.

Zaključak

Citokinska oluja u COVID-19, odnosno hiperinflamatorni odgovor na infekciju, ima veliki utjecaj na smrtnost COVID-19 bolesnika. Optimalne terapije dokazane u randomiziranim studijama nema te se zasad jedino sa sigurnošću mogu preporučiti kortikosteroidi, kako je navedeno ranije. Ostala se terapija može dati u selekcioniranih bolesnika, ali samo kao „off-label“ ili u sklopu istraživanja.

LITERATURA

1. Huang C, Wang Y, Li X i sur. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
2. Lu L, Zhang H, Zhan M i sur. Preventing Mortality in COVID-19 Patients: Which Cytokine to Target in a Raging Storm?. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:677. DOI: 10.3389/fcell.2020.00677.
3. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a “Cytokine Storm” Relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med* 2020;10.1001/jamainternmed.2020.3313. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.3313.
4. Bhaskar S, Sinha A, Banach M i sur. Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol* 2020;11:1648. DOI:10.3389/fimmu.2020.01648.
5. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS i sur. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2021436. DOI:10.1056/NEJMoa2021436.
6. Maes B, Bosteels C, De Leeuw E i sur. Treatment of severely ill COVID-19 patients with anti-interleukin drugs (COV-AID): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2020;21:468. DOI:10.1186/s13063-020-04453-5.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

doc. dr. sc. Marko Kutleša, dr. med., specijalist
infektolog
Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“
Mirogojska 8, 10 000 Zagreb
e-mail: mkutlesa@bfm.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

18. kolovoza 2020./August 18, 2020

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

20. kolovoza 2020./August 20, 2020

