

Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola

A kritikus állapotú COVID-19 betegek klinikai kimeneteleinek javítása

Doktori értekezés

dr. Rottler Máté

Témavezető:

Prof. Dr. Molnár Zsolt, PhD

Szeged,
2025

1. Tudományos mutatók

Az értekezés témájához kapcsolódó publikációk száma:	2
A fenti publikációk összesített impakt faktora:	11.0
D1: 1, Q1: 1, Q2: -, Q3: -, Q4: -	
Az elfogadott/közzétett tudományos közlemények száma:	5
A fenti publikációk összesített impakt faktora:	19.066
D1: -, Q1: 3, Q2: 2, Q3: -, Q4: -	
MTM2-ben szereplő idézések száma:	119 független
https://m2.mtmt.hu/api/author/10080576	
Hirsch Index:	5
Google Scholar-ban szereplő összes idézések száma:	158
https://scholar.google.hu/citations?hl=hu&user=sRK1E4UAAAAJ	
Hirsch Index:	5

2. Az értekezés témájához kapcsolódó publikációk

Rottler M, Ocskay K, Sipos Z, Görbe A, Virág M, Hegyi P, Molnár T, Erőss B, Leiner T, Molnár Z. Clinical Frailty Scale (CFS) indicated frailty is associated with increased in-hospital and 30-day mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. **Ann Intensive Care**. 2022 Feb 20;12(1):17. doi: 10.1186/s13613-021-00977-4. PMID: 35184215; PMCID: PMC8858439.

IF: 8.1; D1; original publication

Kovács EH, Rottler M, Dembrovsky F, Ocskay K, Szabó L, Hegyi P, Molnár Z, Tanczos K. Investigating the association between IL-6 antagonist therapy and blood coagulation in critically ill patients with COVID-19: a protocol for a prospective, observational, multicentre study. **BMJ Open**. 2022 Nov 4;12(11):e063856. doi: 10.1136/bmjopen-2022-063856. PMID: 36332964; PMCID: PMC9638747.

IF: 2.9; Q1; original publication

3. Bevezetés

A 2019-ben megjelent SARS-CoV-2 vírus a modern történelem egyik legjelentősebb globális közegészségügyi válságát jelentette. Az új koronavírus gyors terjedése és az általa okozott COVID-19 betegség magas mortalitása példátlan nyomást helyezett az egészségügyi rendszerekre. 2020 végére világszerte több millió esetet regisztráltak, ami a globális halálozási mutatók jelentős növekedését okozta.

A pandémia során világszerte kapacitáshiány lépett fel az intenzív osztályokon. A szervtámogató gépek, valamint a szakképzett személyzet relatív hiánya közvetlenül befolyásolta a betegellátás minőségét és ezáltal a túlélési esélyt. A betegek igazságos és etikus triázsolása a megfelelő ellátási szintekre kiemelkedően fontossá vált. Ezért jelentős erőfeszítések irányultak a prognosztikai faktorok azonosítására, hogy a korlátozott kapacitásokat a legmegfelelőbben lehessen allokálni.

A súlyos lefolyású COVID-19 betegség rizikófaktorai közé tartozik az idős kor és a frailty (esendőség) mellett, a férfi nem, az elhízás és más krónikus társbetegségek megléte. Az első nagy esetszámú vizsgálatokban a 65 év feletti korosztály aránytalanul felülreprezentált volt a súlyos vagy halálos lefolyású populációban. De az idős kor önmagában nem magyarázta kellően az aránytalan halálozást. Ezért kiemelt fókuszba került az esendőség, ami egy olyan komplex állapot, amely az egyén fiziológiai, kognitív és funkcionális tartalékainak csökkenését tükrözi. Ez a sérülékenységi idős korban gyakoribb, de nem kizárólag az életkorral jár, hanem a krónikus betegségek, életmódbeli tényezők és genetikai predispozíció eredményeként különböző emberekben változó ütemben kumulálódik. Ahogy az ellátó kapacitások kimerültek egyre nagyobb igény mutatkozott a frailty objektív mérésére, valamint ennek a beteg triázsolásba való bevonására. Viszont ebben a rendkívüli helyzetben kevés tudományos bizonyíték állt rendelkezésre a frailty prognosztikai értékének validitására.

A SARS-CoV-2 fertőzés súlyos lefolyásában az immunrendszer túlzott aktivációja jelentős szerepet játszik. Az immunrendszer és a véralvadási kaskád szoros összefonódása, együttes működése vezet az ún. thromboinflammáció jelenséghez, amely nemcsak a légzőrendszer, hanem a keringési rendszer és minden más szervrendszer további károsodásához hozzájárul. Ennek megértése, valamint nagy klinikai vizsgálatok pozitív eredményei vezettek az immunmoduláns terápiák, mint például az IL-6 receptor antagonisták bevezetéséhez a súlyos lefolyású COVID-19 betegek terápiájába. Az IL-6 fontos kapcsolódási pont immun- és alvadási rendszer között. Viszont az IL-6 antagonisták hatása ebben a hypercoagulábilis környezetben az alvadási kaskádra részleteiben nem ismert.

4. Célkitűzések

A disszertáció elsődleges célja a súlyos COVID-19 betegségben szenvedő betegek kimenetelét befolyásoló tényezők feltárása, különös tekintettel az esendőségre, mint prognosztikai faktor, valamint az IL-6 antagonistá terápia véralvadásra gyakorolt hatásának feltérképezése.

A kutatás két fő célkitűzése:

1. A frailty és a COVID-19 betegek mortalitása, intenzív osztályos felvétele és kórházi tartózkodási ideje közötti összefüggés vizsgálata egy szisztematikus áttekintés és metaanalízis keretében.
2. Egy prospektív, multicentrikus, obszervációs vizsgálat protokolljának kidolgozása, amely az IL-6 antagonistá kezelés koagulációs paraméterekre gyakorolt hatását vizsgálja.

5. Tanulmányok

5.1. A frailty és a COVID-19

5.1.1. Bevezetés

Az esendőség vagy frailty a fiziológiai tartalékok csökkenésével járó állapot, amely fokozott sérülékenységet jelent stresszhatásokkal szemben. Esendő betegek nagyobb eséllyel szenvednek el kedvezőtlen kimenetelt, mivel csökkent a homeosztázis helyreállításához szükséges képességük. Az esendőség az élet során felhalmozódó defícitek eredménye, amelynek üteme egyénenként eltér, és főként genetikai, környezeti és életmódbeli tényezők befolyásolják a kialakulását.

A 9 pontos "Clinical Frailty Scale" (CFS) skálát Rockwood és munkatársai fejlesztették ki, egyszerű és jó prediktív értékkel bíró eszközként. A skála a funkcionális önállóságot értékeli, amilyen például az önálló mobilitás, segédeszköz-használat vagy segítség igénybevétele a mindennapi tevékenységek elvégzése során (1. ábra). Ezáltal a morbiditás, valamint a fizikai és kognitív funkciók fokozatos csökkenését integrálja egy közös fenotípusba. A CFS felmérését legalább két héttel az akut megbetegedést megelőző időszakban fennálló általános állapottal kell végezni.

CLINICAL FRAILITY SCALE			
	1	VERY FIT	People who are robust, active, energetic and motivated. They tend to exercise regularly and are among the fittest for their age.
	2	FIT	People who have no active disease symptoms but are less fit than category 1. Often, they exercise or are very active occasionally , e.g., seasonally.
	3	MANAGING WELL	People whose medical problems are well controlled , even if occasionally symptomatic, but often are not regularly active beyond routine walking.
	4	LIVING WITH VERY MILD FRAILITY	Previously "vulnerable," this category marks early transition from complete independence. While not dependent on others for daily help, often symptoms limit activities . A common complaint is being "slowed up" and/or being tired during the day.
	5	LIVING WITH MILD FRAILITY	People who often have more evident slowing , and need help with high order instrumental activities of daily living (finances, transportation, heavy housework). Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation, medications and begins to restrict light housework.
	6	LIVING WITH MODERATE FRAILITY	People who need help with all outside activities and with keeping house . Inside, they often have problems with stairs and need help with bathing and might need minimal assistance (cuing, standby) with dressing.
	7	LIVING WITH SEVERE FRAILITY	Completely dependent for personal care, from whatever cause (physical or cognitive). Even so, they seem stable and not at high risk of dying (within ~6 months).
	8	LIVING WITH VERY SEVERE FRAILITY	Completely dependent for personal care and approaching end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness.
	9	TERMINALLY ILL	Approaching the end of life. This category applies to people with a life expectancy <6 months , who are not otherwise living with severe frailty . (Many terminally ill people can still exercise until very close to death.)
SCORING FRAILITY IN PEOPLE WITH DEMENTIA			
The degree of frailty generally corresponds to the degree of dementia. Common symptoms in mild dementia include forgetting the details of a recent event, though still remembering the event itself, repeating the same question/story and social withdrawal.			
In moderate dementia , recent memory is very impaired, even though they seemingly can remember their past life events well. They can do personal care with prompting.			
In severe dementia , they cannot do personal care without help.			
In very severe dementia they are often bedfast. Many are virtually mute.			
 DALHOUSIE UNIVERSITY www.geriatricmedicine.ca			
Clinical Frailty Scale ©2005–2020 Rockwood, Version 2.0 (EN). All rights reserved. For permission: www.geriatricmedicine.ca Rockwood K et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489–495.			

1. ábra: Clinical Frailty Scale

A Hospital Frailty Risk Score-t (HFRS) úgy fejlesztették, hogy az idősebb betegek esendőségi kockázatát automatikusan tudja számítani a rutin szerűen rögzített kórházi adatokból, így különösen az ICD-10 kódok alapján.

A Multidimensional Prognostic Index-et (MPI) elsősorban a geriátriában alkalmazzák az átfogó geriátriai értékelés részeként. Rövid- és hosszú távú kimenetek megjóslására egyaránt

validált. Bár értékes eszköz a geriátriai ellátásban, hasznossága más területeken, különösen az intenzív terápiában korlátozott.

A COVID-19 járvány alatt az esendőséget számos ellátóhelyen/országban figyelembe vették triázsolás során, különösen az intenzív osztályos felvétel vagy a gépi lélegeztetés mérlegelésére. Kutatásunk célja egy részletes összefoglaló tanulmány készítése, különös tekintettel az esendőség és a kórházi, illetve 30 napos mortalitás, az intenzív osztályos felvétel és a kórházi tartózkodás hossza közötti összefüggéseket vizsgálva.

5.1.2. Módszerek

5.1.2.1. *Protokoll regisztráció és eredményközlés*

A vizsgálati protokollt előzetesen a PROSPERO adatbázisban CRD42021241544 regisztrációs szám alatt rögzítettük. A protokolltól nem térünk el. Az eredményeinket a PRISMA irányelveknek megfelelően publikáltuk.

5.1.2.2. *Beválogatási kritériumok és definíciók*

A kutatásunk kérdéseit a PECO-formátum alkalmazásával fogalmaztuk meg. Az előzetes keresések alapján két külön PECO modellt használtunk. Olyan tanulmányokat választottunk be, amelyek felnőtt, kórházi kezelésben részesülő COVID-19 betegek adatait közölték, frail (vagy frailebb) betegeket hasonlítva össze nem frail (vagy kevésbé frail) betegekkel. A következő kimeneteket vizsgáltuk: összesített kórházi halálozás, 30 napos halálozás, intenzív osztályos felvétel és a kórházi tartózkodás hossza (LOH). A másik elemzés során az elhunyt COVID-19 betegek átlagos frailty pontszámát hasonlítottuk össze a túlélők átlagos pontszámával.

A COVID-19 infekciót klinikai, radiológiai vagy laboratóriumi diagnózis alapján definiáltuk. Bármely validált frailty skálát vagy indexet elfogadtunk, valamint nem validált eszközöket is, amennyiben a vizsgálat megfelelően leírta az alkalmazott mérési módszert.

Olyan eredeti adatokat közlő tanulmányokat vontunk be, amelyek legalább tíz beteg adatait tartalmazták, függetlenül a vizsgálat típusától. Absztraktokat és a teljes közleményeket egyaránt elfogadtuk.

5.1.2.3. *Keresés és szelekció*

A szisztematikus keresést 2021. szeptember 24-ig végeztük a következő adatbázisokban: MEDLINE (a PubMed-en keresztül), Embase, CENTRAL, Web of Science és Scopus, a PECO formátum alapján kialakított keresőkulccsal.

Az előre meghatározott beválogatási kritériumok alapján két független bíráló szerző önállóan szűrte a címeket, az absztraktokat, majd a teljes szövegeket. Az esetleges eltéréseket egy harmadik bíráló szerző oldotta fel.

Azok az eredmények kerültek metaanalízisbe, amelyeket legalább három tanulmány közölt ugyanazzal a frailty skálával és azonos frailty alcsoportok összehasonlításával. Minden egyéb, a kritériumoknak megfelelő tanulmány a kvalitatív szintézisben került feldolgozásra.

5.1.2.4. *Torzítás kockázata*

A torzítás kockázatának értékelését két kutató párhuzamosan, egymástól függetlenül végezte el a Cochrane Collaboration ajánlásait követve a Quality in Prognosis Studies (QUIPS) eszköz használatával.

5.1.2.5. *Statisztikai analízis*

Elsődleges célunk a frail és nem frail csoportok közötti különbségek vizsgálata volt. Az egyes elemzésekbe kizárólag olyan tanulmányokat vontunk be, amelyek ugyanazokat a frailty határértékeket alkalmazták, ezért több elemzést végeztünk eltérő cutoff-értékekkel.

Dichotóm kimenetek esetén esélyhányadost (OR) és 95%-os konfidencia intervallumot (CI) számoltunk. Folytonos kimenetek esetén súlyozott átlagkülönbséget (WMD) 95%-os CI-vel számoltunk. Az elemzésekhez DerSimonian és Laird-féle random effects modellt alkalmaztunk. Az egyes metaanalízisek eredményeit forest plotokon ábrázoltuk.

Alcsoport-elemzéseket végeztünk a CFS-hez kapcsolódó mortalitásanalízisben ország (Egyesült Királyság vs. nem Egyesült Királyság), életkor (>65 év vagy korlátozás nélküli) és halálozás típusa (kórházi halálozás vs. 30 napos halálozás) szerint. Az intenzív osztályos felvétel elemzésében (CFS 1–3 vs. 4–9) alcsoport-analízist végeztünk a frailty-alapú döntéshozatal jelenléte alapján.

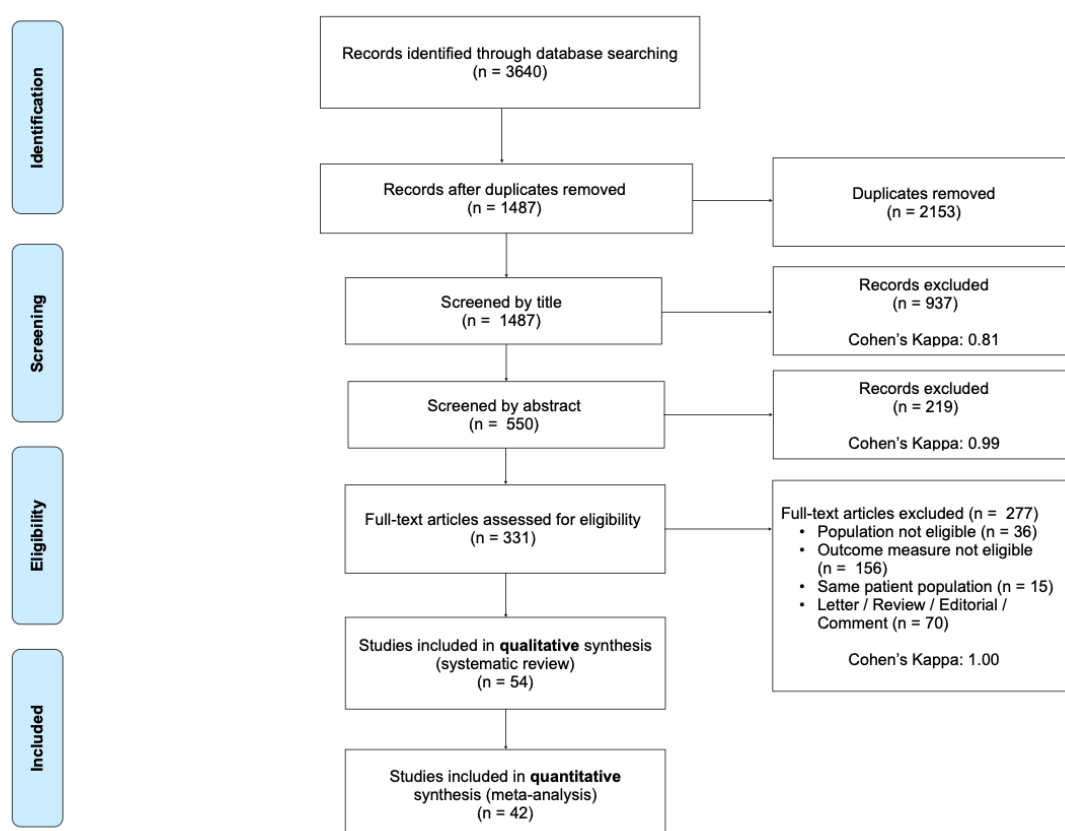
Az eredmények megbízhatóságának vizsgálatára minden kimenetelnél, ahol indokolt volt, „leave-one-out” szenzitivitási elemzést alkalmaztunk. Ezzel tesztelhető, hogy egyetlen tanulmány eltávolítása módosítja-e a végső következtetéseket. A kis elemszámú vizsgálatok hatását, valamint a publikációs torzítást tölcserdiagramok vizuális értékelésével ellenőriztük.

5.1.3. Eredmények

5.1.3.1. Keresés és a beválogatott vizsgálatok jellemzése

A szisztematikus keresés 3640 találatot eredményezett. A szűrést követően 54 cikk felelt meg a beválogatási kritériumoknak, és 42 cikk került be az adatszintézisbe (2. ábra).

Csak kohorszvizsgálatok kerültek bevonásra. Az 54 tanulmányból 10 prospektív adatgyűjtésen alapult. A frailty mérésére 46 tanulmány a CFS-t, kettő a HFRS-t, kettő mindkettőt, három az MPI-t, kettő a módosított frailty indexet (mFI), míg egy a Frail Non-Disabled (FiND) kérdőívet alkalmazta. A legtöbb tanulmányban a bevont betegek 65 év felettiek voltak.



2. ábra: A szelekció folyamatábrája a PRISMA Statement alapján

5.1.3.2. Torzítás kockázata

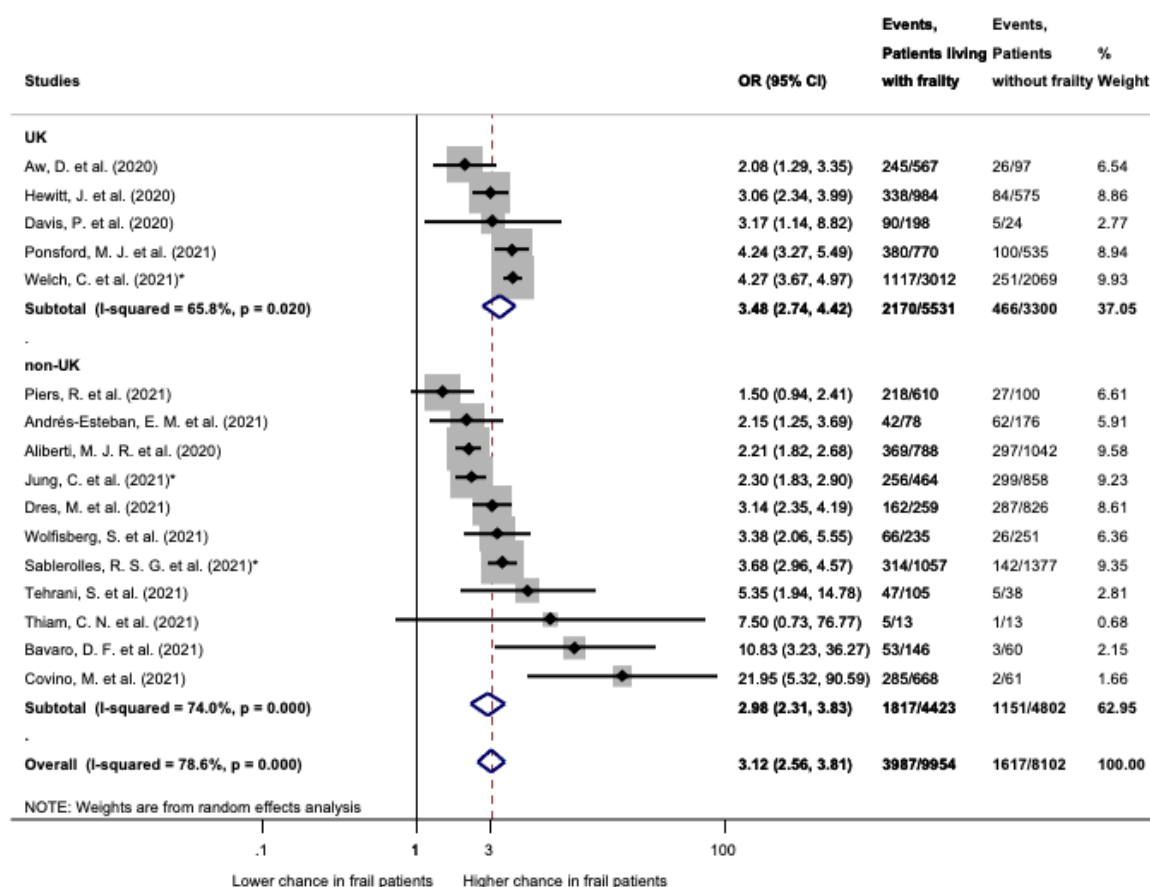
A torzítás kockázatát külön értékeltük a kórházi és a 30 napos mortalitásra, a frailty pontszám különbségére (kórházi és 30 napos halálozás esetén), az intenzív osztályos felvételre és a kórházi tartózkodás hosszára (LOH). A legtöbb tanulmány nem közölt részletes alapadatokat, ezért ezekben a torzítás kockázata magas volt.

5.1.3.3. Mortalitás

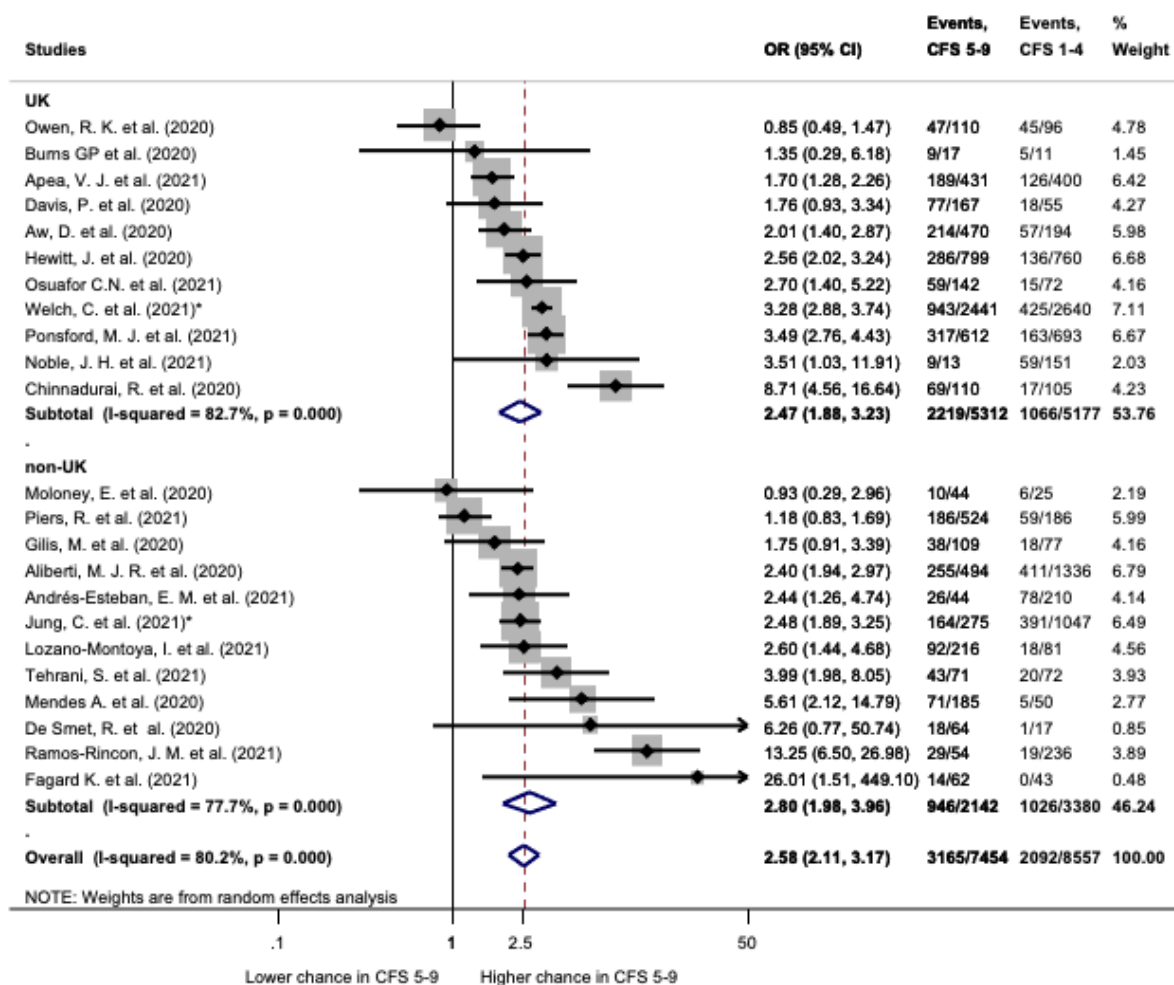
Clinical Frailty Scale alapján mért frailty

Összesen 46 cikkben alkalmazták CFS-et. A legtöbb tanulmány a kórházi halálozást vizsgálta. Mivel a CFS egy folytonos skála, és nincs tudományosan igazolt határérték, a legtöbb tanulmány önkényes csoportosítást alkalmazott. Ezért három különböző kategóriabeosztás szerint végeztünk kvantitatív elemzést (CFS 1–3 vs. 4–9, CFS 1–4 vs. 5–9, CFS 1–5 vs. 6–9). Mindhárom beosztás esetén háromféle alcsoport-analízist végeztünk. Tekintettel arra, hogy jelentős számú beteg az Egyesült Királyságból származott, a tanulmányokat UK és nem-UK csoportokra osztottuk. Továbbá, mivel a CFS validálása csak 65 év feletti betegek körében történt, az elemzéseket aszerint is csoportosítottuk, hogy bevontak-e 65 év alatti betegeket vagy sem. Az elemzések statisztikai homogenitásának további javítására a halálozástípus (kórházi vs. 30 napos mortalitás) szerint is alcsoport-analízist végeztünk. Minden elemzés statisztikailag szignifikáns eredményt mutatott.

A CFS 4–9 pontszámmal rendelkező betegek esetében a halálozás esélyhányadosa szignifikánsan, 3,12-szer magasabb volt (95%-os CI: 2,56–3,81) a nem frail betegekhez (CFS 1–3) viszonyítva (3. ábra).



3. ábra: Halálozás esendő betegekben (CFS 4–9) viszonyítva a nem frail betegekhez (CFS 1–3)



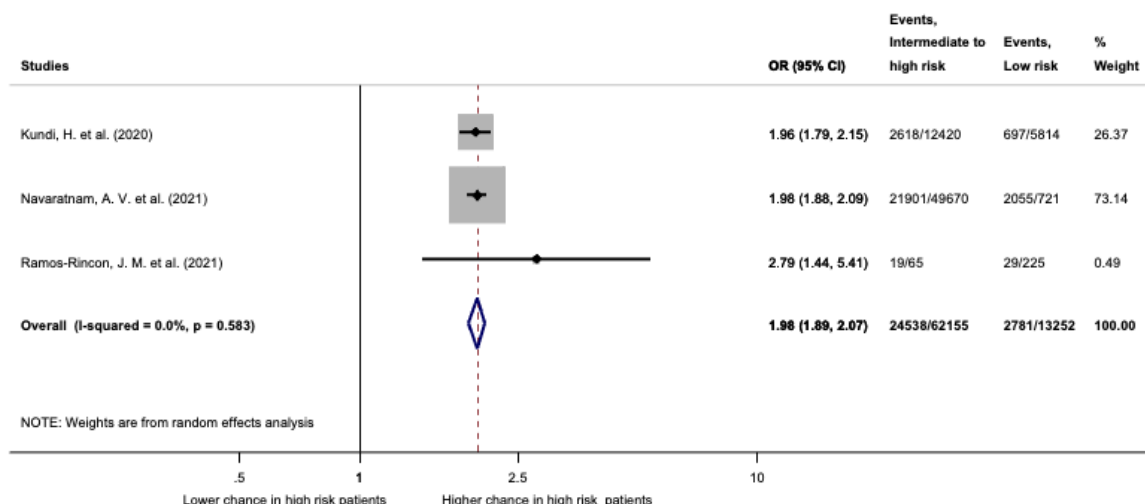
4. ábra: Halálozás frailty-vel élő betegekben (CFS 5–9) a kevésbé/nem frail csoporthoz (CFS 1–4) képest

Kvantitatív analízist végeztünk azokban az esetekben is, amelyek a CFS 1–4 és CFS 5–9 csoportokat hasonlították össze (4. ábra). Huszonhárom cikk szolgáltat adattal ehhez az elemzéshez. A frailty (CFS 5–9) esetében a halálozás esélyhányadosa így is szignifikánsan magasabb volt: 2,58 (95%-os CI: 2,11–3,17) a CFS 1–4 csoporthoz képest.

Tizenkilenc tanulmány számolt be a frailty átlag- vagy mediánértékéről túlélők és elhunytak körében, melyek közül tizenkettő került be a kvantitatív szintézisbe. Az elhunytak CFS-pontszáma szignifikánsan magasabb volt, mint a túlélőké (súlyozott átlagkülönbség / WMD: 1,21; 95%-os CI: 0,83–1,59).

Hospital Frailty Risk Score (HFRS) alapján mért frailty

Kvantitatív szintézist végeztünk három cikkből, amelyek a frailty-vel élő betegek mortalitását vizsgálták a Hospital Frailty Risk Score (HFRS) segítségével (5. ábra). Két vizsgálat országos elektronikus adatbázist elemzett (Egyesült Királyság; Törökország) és több mint 75 000 beteg adatait használta fel. A harmadik egy spanyol kórházi kohorszvizsgálat volt. Az alacsony kockázatú csoporthoz (HFRS <5) képest a közepes és magas frailty kockázatú betegek halálozási esélye szignifikánsan magasabb volt (OR: 1,98; 95%-os CI: 1,89–2,07). Az eredmények statisztikailag homogénnek bizonyultak ($I^2 = 0,0\%$; $p = 0,583$).



5. ábra: Mortalitás a Hospital Frailty Risk Score (HFRS) alapján mért frailty-vel elő betegek esetében.

Multidimensional Prognostic Index (MPI) alapján mért frailty

Kvantitatív analízist végeztünk három vizsgálat adataiból, amelyek a frailty és a halálozás összefüggését vizsgálták a Multidimensional Prognostic Index (MPI) segítségével. Az MPI 2 + 3 csoportban (frail) a halálozás esélyhányadosa az MPI 1 (kevésbé frail) csoporthoz képest 4,31 volt (95%-os CI: 0,91–20,49), azonban ez nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét. Az eredmények között jelentős heterogenitás mutatkozott ($I^2 = 68,8\%$, $p = 0,041$).

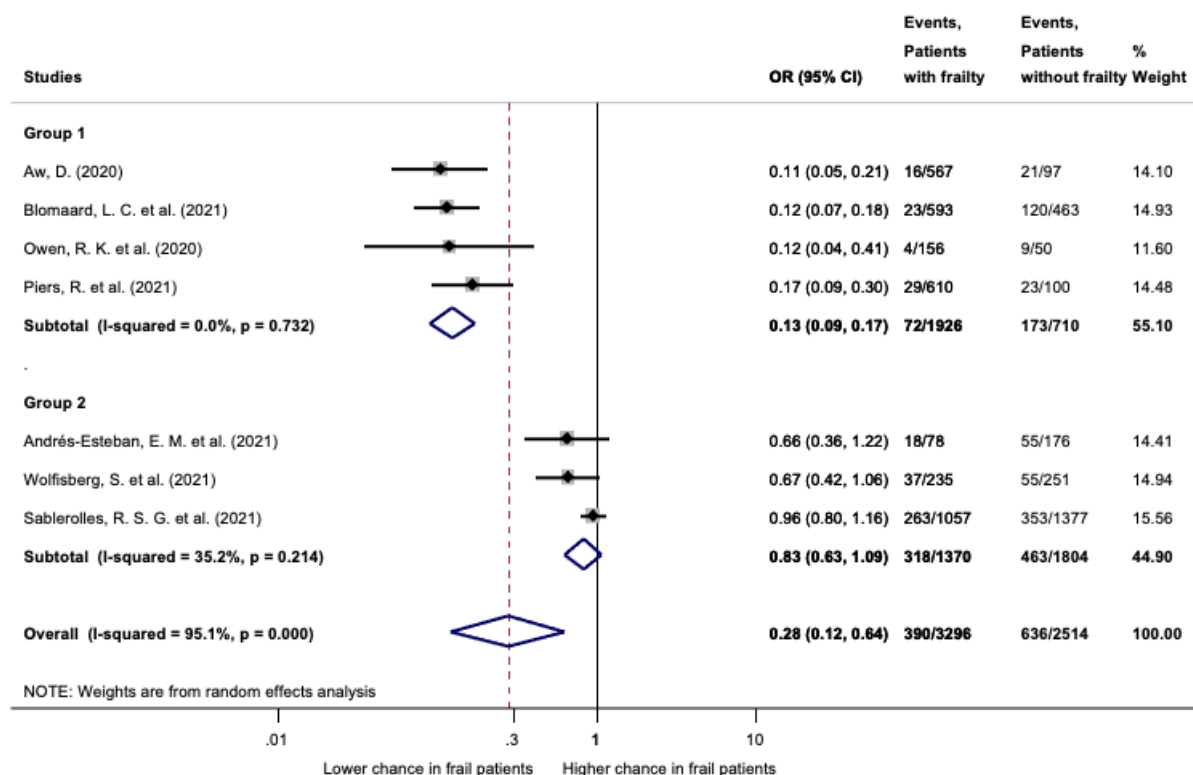
5.1.3.4. Intenzív osztályos felvétel

Tíz publikáció számolt be a frailty (CFS alapján) és az intenzív osztályos felvétel közötti összefüggésről. Két külön elemzést végeztünk eltérő CFS-határértékek alkalmazásával (CFS 1–3 vs. 4–9, illetve CFS 1–4 vs. 5–9).

A CFS 1–3 vs. 4–9 elemzés során az összesített esélyhányados 0,28 volt (95%-os CI: 0,12–0,64), azonban jelentős heterogenitás mutatkozott ($I^2 = 95,1\%$, $p = 0,000$). Ennek lehetséges okainak feltárására két alcsoport-analízist végeztünk, amely mindkét csoportban statisztikai homogenitást eredményezett ($I^2 = 0,0\%$, $p = 0,732$, illetve $I^2 = 35,2\%$, $p = 0,214$) (6. ábra).

Az egyik lehetséges magyarázat, hogy az első csoportban szereplő tanulmányok olyan országokból származtak, ahol a CFS-t használták a betegek triázolására (Belgium, Hollandia, Egyesült Királyság). Ezekben a kohorszokban a frail betegek szignifikánsan alacsonyabb eséllyel kerültek intenzív osztályra (OR: 0,13; CI: 0,09–0,17). Ezzel szemben a második csoportban szereplő központok többségében az esendőséget nem vették figyelembe az intenzív osztályos felvétel mérlegelésénél. Ebben a csoportban a frailty nem csökkentette szignifikánsan az intenzív osztályos felvétel esélyét (OR: 0,83; 95%-os CI: 0,63–1,09) (6. ábra).

A második kvantitatív elemzésben az intenzív osztályos felvételt CFS 5–9 és CFS 1–4 csoportok között vizsgáltuk. Ebbe az analízisbe 6 publikáció adatait vontuk be. Az eredmények alapján az előrehaladott frailty (CFS 5–9) szignifikánsan alacsonyabb eséllyel járt intenzív osztályos felvétellel (OR: 0,09; 95%-os CI: 0,04–0,22). Bár alcsoport-analízis ebben az esetben nem volt elvégezhető, a 6. ábrán megfigyelhetőhöz hasonló tendencia mutatkozott, jelentős heterogenitással ($I^2 = 64,9\%$, $p = 0,014$).



6. ábra: Intenzív osztályos felvétel CFS 1–3 vs. 4–9 csoportokban.

5.1.3.5. Kórházi tartózkodás

Az átlagos kórházi tartózkodási időt hét tanulmányban közölték. Öt tanulmányban a CFS-t, egyben a HFRS-t és egyben pedig mindkét frailty mérőeszköz alkalmazták. Az önkényes kategorizálás és az alkalmazott statisztikai módszerek közötti jelentős eltérések miatt kvantitatív elemzés nem volt kivitelezhető. Az eredmények jelentős heterogenitása miatt nem lehetett megalapozott, általánosítható következtetést levonni.

5.1.3.6. Publikációs torzítás

A tölcserdiagramok vizuális értékelése és az Egger-tesztek nem jeleztek torzítást az elemzett kimenetek többségében, egy kivételével. Az intenzív osztályos felvétel (CFS 1–3 vs. 4–9) tölcserdiagramján kifejezett aszimmetria figyelhető meg, amely publikációs torzításra utalhat.

5.1.4. Megbeszélés

A jelen szisztematikus áttekintő vizsgálatunk és statisztikai metaanalízisünkben a frailty és a halálozás, az intenzív osztályos felvétel, valamint a kórházi tartózkodás hossza közötti összefüggést vizsgáltuk. Összesen 54 publikációból, 152.628 beteg adatait dolgoztuk fel. Vizsgálatunkban a frailty szignifikánsan emelte a halálozás esélyét, és a frail betegek kisebb valószínűséggel kerültek intenzív osztályra.

A kritikus állapotú betegek ellátásában, különösen COVID-19 esetén, a halálozása továbbra is igen magas. Az intenzív terápia alapját képező szervtámogató kezelések az érintettek túlélési esélyeit hivatottak növelni, viszont ugyanakkor sérthetik is a betegek méltóságát. A magas intenzitású kezelések jelentős terhet rónak a betegre, a hozzátartozókra és az egészségügyi személyzetre egyaránt. Emiatt az elhúzódó, komplex szervtámogató kezelések értelme erősen kérdéses lehet azokban az esetekben, ahol a túlélés esélye rendkívül alacsony. Ezért vált a prognosztikai tényezők kutatása kiemelt jelentőségűvé. A COVID-19 pandémia során az

intenzív osztályokra nehezedő példátlan terhelés miatt különösen fontos lenne azonosítani azokat a betegeket, akik számára az intenzív ellátás várhatóan nem hoz érdemi hasznot.

Jól ismert, hogy az életkor önmagában nem megbízható prediktora a kimenetelnek. Ennek lehetséges alternatívája a frailty objektív értékelése lehet.

A terápiák limitálása, vagyis az előrehaladott frailty alapján történő magasabb szintű ellátás megtagadása, önbeteljesítő jóslatként növelheti a halálozást. Mivel metaanalízisünkben szereplő tanulmányok jelentős része olyan országokból származik, ahol a frailty-alapú ellátási korlátozások már beépültek a döntéshozatali protokollokba, ez a tény önmagában is befolyásolhatja a megfigyelt mortalitást, és így az eredményeinket is. Ugyanakkor egyre több bizonyíték áll rendelkezésre olyan országokból, ahol a frailty-alapú kezelési korlátozás nem része a mindennapi betegellátásnak. Ezek az eredmények összhangban állnak a mi eredményeinkkel is, ami arra utal, hogy bár a magasabb szintű ellátás korlátozása bizonyos mértékben befolyásolhatja a halálozást, a frail COVID-19 betegek körében megfigyelt magas mortalitás nem magyarázható kizárólag ezzel. Eredményeink arra is utalnak, hogy a frailty mérése potenciálisan segíthet azon betegek kiválasztásában, akik számára az intenzív ellátás nem javítana a túlélésen viszont fokozott szenvedéssel járna.

Fontos azonban kiemelni, hogy az esendőség önmagában nem lehet tényező a betegellátás korlátozásában. Ehelyett a betegközpontú, egyénre szabott döntéshozatali mechanizmusba kell beépíteni. Ennek megfelelően kívánatos lenne, hogy a rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok alapján az egészségügyi irányelvek támogassák és ösztönözzék a frailty-alapú kockázatbecslés beépítését a nemzeti irányelvekbe.

5.2. Az IL-6 antagonistá terápia és a véralvadás közötti összefüggés vizsgálata súlyos állapotú COVID-19 betegekben: egy prospektív, obszervációs, multicentrikus vizsgálat protokollja

5.2.1. Bevezetés

A SARS-CoV-2 vírus rávilágított az immunrendszer és a véralvadási kaskád közötti szoros kapcsolat jelentőségére. Patofiziológiai szempontból súlyos COVID-19 betegségben a thromboinflammatorikus folyamatot a diszregulált immunválasz indítja el. Közvetlenül az immunmediátorok, illetve közvetetten az endothelsejtek károsítása révén egyaránt aktiválja a gyulladásos és a véralvadási rendszert. Ezek a mechanizmusok együttesen a haemostasis egyensúlyának megbomlásához vezetnek, melyet egy kifejezett prokoaguláns állapot jellemez.

Az immunrendszer és a véralvadási rendszer közötti kölcsönhatásban kulcsszerepet játszó egyik proinflammatorikus citokin az interleukin-6 (IL-6). Az IL-6 koncentrációjának emelkedése hozzájárul a haemostasis egyensúlyának felborulásához úgy, hogy thrombocytosist és a vérlemezkék fokozott aktivációját és aggregációját váltja ki, valamint a fibrinolitikus rendszerre is gátló hatást fejt ki.

Ennek fényében kerültek bevezetésre a súlyos COVID-19 terápiás javaslatába az IL-6 antagonisták. Viszont nagyon kevés kutatás vizsgálta viszkoelasztikus mérésekkel ezen szerek hatását a véralvadási rendszerre. Ezért ez a vizsgálat további lényeges adatokat szolgáltat a pontos hatásmechanizmus megértéséhez.

5.2.2. Célkitűzés

- A véralvadási profil és a fibrinolitikus rendszer változásainak mérése viszkoelasztikus paraméterek segítségével az IL-6 antagonistá immunmodulációt megelőzően és azt követően.
- A véralvadási, endothelkárosodási és gyulladásos paraméterek közötti összefüggések vizsgálata az IL-6 antagonistá terápia előtt és után.

5.2.3. Módszerek és analízis

5.2.3.1. A vizsgálat felépítése

Résztvevő osztályok	progresszivitási szint	ágyszám
Központi Intenzív Osztály Fejér Vármegyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház	III	31
Központi Intenzív Osztály Pest Vármegyei Flór Ferenc Kórház	III	10
Központi Intenzív Osztály Simmelweis Egyetem	III	41
Központi Intenzív Osztály Pécsi Tudományegyetem	III	25

1. táblázat: Progresszivitási szintjei és ágyszámai a résztvevő osztályoknak

Bevonási kritériumok	Kizárási kritériumok
1. Felnőtt (>18 éves)	1. A beteg korábban valamelyiket a következő immunmoduláns kezelések közül kapott: anakinra, tocilizumab vagy sarilumab.
2. Klinikailag és rtPCR-al igazolt SARS-CoV-2 fertőzés	2. Bármilyen immunosuppressziót okozó betegség vagy gyógyszer a kórelőzményben.
Betegség súlyossága, mely indikálja az IL-6 antagonistá terápiaát: • légzési elégtelenség, mely invazív vagy non-invazív 3. lélegeztetés vagy O ₂ vagy HFNO terápia (FiO ₂ > .4, flow >30 L/min) alkalmazást igényel • CRP >75 mg/L	3. Fertőzés gyanúja (aktív tuberkulózis, bakteriális, vírusos vagy gombás fertőzés), vagy a procalcitonin szint meghaladja a 0,5 ng/mL-t a beteg bevonásakor.
	4. Thrombocyta szám < 50×10 ⁹ /L
	5. Az intenzív osztályos felvételtől számítva több mint 120 óra eltelt az interleukin-6 antagonistá beadásáig.
	6. Az alábbi készítmények alkalmazása a vizsgálatot megelőző egy héten belül vagy a vizsgálat során: fibrinolitikus terápia, alvadási faktor készítmények (PCC, ATIII, FVIIa, FXIII), fibrinogén, desmopressin, tranexámsav, illetve vérszuszpenziók (friss fagyasztott plazma, thrombocyta-koncentrátum).
	7. Terhesség
	8. A beteg vagy jogi képviselője nem ad írásos beleegyezést.

2. táblázat: Beválogatási kritériumok.

Ez egy prospektív, multicentrikus, obszervációs vizsgálat, amelybe intenzív osztályon kezelt, súlyos állapotú COVID-19 betegek kerülnek beválogatásra. Négy magyar intenzív osztály vesz részt a vizsgálatban. 2022 januárja és 2023 decembere között történik a beteg toborozás. Az intenzív osztályok részletes jellemzőit a 1. táblázat foglalja össze. A vizsgálatot az átdolgozott

Helsinki Nyilatkozat előírásainak megfelelően terveztük, az eredeti protokoll etikai jóváhagyását a Magyar Orvosi Kutatásetikai Tanács adta meg (1405-3/2022/EÜG). A vizsgálat regisztrációja megtörtént a ClinicalTrials.gov adatbázisban.

5.2.3.2. Beteg populáció

A bevonási és kizárási kritériumokat a 2. táblázat foglalja össze. A résztvevők kiválasztása az intenzív osztályra felvett betegek közül, a kezelőorvos döntése alapján történik.

5.2.3.3. Adatgyűjtés

Az adatok gyűjtése prospektív módon fog történni. Rögzítésre kerül az életkor, nem, társbetegségek, testmagasság, testsúly, testtömegindex (BMI), életmódbeli tényezők, frailty (Clinical Frailty Scale) és az aktuális klinikai állapot. A klinikai és laboratóriumi paramétereket, beleértve a vérnyomást pulzust, perifériás oxigénszaturációt (SpO₂), légzésszámot, testhőmérsékletet, betegsúlyossági pontszámokat, lélegeztetési paramétereket, vérgáz-értékeket és a viszkoelasztikus mérések eredményeit, előre meghatározott időpontokban rögzítjük. A vizsgálati időszak alatt alkalmazott valamennyi gyógyszer dokumentálásra kerül. Amikor indikált, haemokultúrák levétele is tervezett, hogy egy esetleges szuperinfekció kiderüljön és ne befolyásolja a vizsgálat eredményeit.

5.2.3.4. Laboratóriumi és viszkoelasztikus mérések

A laboratóriumi vizsgálatokhoz és a viszkoelasztikus mérésekhez szükséges vérminták ugyanazon időpontokban kerülnek levételre: a bevonás napján (T₀), majd 24 órával (T₁), 48 órával (T₂), 5 nappal (T₃) és 7 nappal (T₄) később. A 3. táblázat összefoglalja a gyulladásos és véralvadási paraméterek mérési időpontjait az IL-6 antagonistá beadásához viszonyítva.

A viszkoelasztikus méréseket a ClotPro® (Haemonetics Corporation, Boston) gépen végezzük. Az in vivo véralvadási állapot feltérképezésére az alábbi viszkoelasztikus tesztek kerülnek alkalmazásra: EX-teszt, FIB-teszt, IN-teszt, TPA-teszt, RVV-teszt, valamint ECA-teszt. Az EX-teszt, FIB-teszt, IN-teszt és RVV-teszt esetében az alábbi paramétereket rögzítjük: CT, CFT, α -szög, MCF és ML. A TPA-teszt során az alábbi paramétereket rögzítjük: LT, LOT, ML, valamint CLI-30 és CLI-45. Az EX-tesztnél emellett a LOT, CLI-30 és CLI-45 értékek is rögzítésre kerülnek.

nap / óra	idő pont	Helyi labor minták	ClotPro® tests	központi labor minták
0. nap	T ₀	vérkép, gyull., biokém., alv.	EX, IN, FIB, TPA, RVV, ECA	plazma, szérum
IL-6 ANTAGONISTA BEADÁSA				
+ 24 óra	T ₁	vérkép, gyull., biokém., alv.	EX, IN, FIB, TPA, RVV, ECA	
+ 48 óra	T ₂	vérkép, gyull., biokém., alv.	EX, IN, FIB, TPA, RVV, ECA	plazma, szérum
5. nap	T ₃	vérkép, gyull., biokém., alv.	EX, IN, FIB, TPA, RVV, ECA	
7. nap	T ₄	vérkép, gyull., biokém., alv.	EX, IN, FIB, TPA, RVV, ECA	plazma, szérum

3. táblázat: A vizsgálat időrendje és a mérési időpontok az IL-6 antagonistá beadásához viszonyítva

A rutin laborvizsgálatok eredményeit minden nap rögzítjük. A központi laborba további részletesebb mérések céljából történnek minta vételek (IL-6, syndecan-1, plasminogén, PAI-1, von Willebrand faktor antigén és aktivitás, és VIII-as faktor).

5.2.3.5. Végpontok

Az *elsődleges* végpont a fibrinolitikus rendszer változása, amelyet a LT (lysis time) és LOT (lysis onset time) értékekkel mérünk az immunmoduláns terápia előtt (T_0) és után (T_2).

Másodlagos végpontok:

- A fibrinolitikus rendszer változása az immunmoduláló terápia hatására.
- A hiperkoagulábilis állapotot jellemző véralvadási paraméterek változása az immunmoduláns terápia megkezdése előtt (T_0) és azt követően (T_1 , T_2 , T_3 , T_4), ClotPro® vizsgálattal mérve.
- A gyulladásos és a véralvadási paraméterek közötti korreláció vizsgálata
- Az endothelkárosodást jelző biomarkerek és a haemostasis paraméterek közötti korreláció vizsgálata.

5.2.3.6. Mintanagyság becslés és statisztikai módszertan

Tekintettel arra, hogy a szakirodalom jelenleg nem szolgáltat elegendő adatot a formális mintanagyság becsléséhez, a vizsgálat kezdeti szakaszában 30 beteg bevonása mellett döntöttünk. Ezt követően egy interim analízis keretében végezzük a végleges mintanagyság meghatározását az elsődleges végpontra.

Az adatokat az egyes végpontok szerint, egymástól függetlenül elemezzük az R statisztikai szoftver alkalmazásával. A gyűjtött adatok értékelése leíró statisztikai módszerek alkalmazásával történik.

5.2.3.7. Etikai engedély

A vizsgálatot az átdolgozott Helsinki Nyilatkozat előírásainak megfelelően terveztük. A Magyar Orvosi Kutatásetikai Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága a vizsgálatot jóváhagyta az alábbi regisztrációs számon: 1405-3/2022/EÜG.

5.2.4. Megbeszélés

A súlyos COVID-19 betegekben gyakori a túlzott gyulladásos válasz, amelynek kezelésében IL-6 antagonisták is szerepet játszhatnak. Bár a gyulladásos és véralvadási zavarok önmagukban részletesen leírásra kerültek, az anti-IL-6 terápia haemostasisra gyakorolt hatását eddig nem vizsgálták kellő mélységben.

A COVID-19 által kiváltott prokoaguláns állapotot számos vizsgálat elemezte. A hagyományos laborparaméterek mellett a véralvadási zavart viszkoelasztikus mérésekkel is igazolták. Számos vizsgálat próbálta feltárni, hogyan lehet ellensúlyozni a fent említett hiperkoagulábilis állapot káros hatásait. A terápiás dózisu thromboprofilaxis és a thrombocytagátló szerek sem mutattak szignifikáns előnyt randomizált klinikai vizsgálatokban.

Az IL-6 szintje korrelál a COVID-19 súlyosságával. Ezért merült fel az IL-6 antagonisták alkalmazása a gyulladásos válasz modulálására. Az immunmoduláció előnyeit súlyos COVID-19 betegekben igazolták, és ez a terápia bekerült a WHO folyamatosan frissülő irányelveibe is.

Érdekes kérdés, hogy a gyulladáscsökkentő terápiák befolyásolhatják-e a véralvadást is. A fentiek alapján patofiziológiai szempontból feltételezhető, hogy az anti-IL-6 terápia közvetett, kedvező hatással lehet a haemostasisra. Erre a hipotézisre, keresi jelen vizsgálat a választ.

5.2.5. A vizsgálat erősségei és korlátai

Tudomásunk szerint ez az első olyan, a ClinicalTrials.gov-on regisztrált klinikai vizsgálat, amely ezt a témát vizsgálja. Az adatok prospektív módon, több centrumban kerülnek gyűjtésre az eredmények külső validitásának biztosítása érdekében.

A korlátok tekintetében meg kell jegyezni, hogy mivel a jelenlegi szakirodalomban nem áll rendelkezésre elegendő adat a mintanagyság-számításhoz, a tervezett 30 fős mintanagyság esetlegesen kicsinek bizonyulhat. Továbbá az elsődleges végpont mérésére választott időpont (48 óra) is önkényes, mivel a témában nem áll rendelkezésre publikált adat, amely ennek meghatározásához iránymutatást adna.

Végül, a lehetséges szuperinfekciók szintén befolyásolhatják az eredményeinket. Ezért minden olyan beteg kizárásra kerül, akinél a másodlagos fertőzés egyértelmű jelei mutatkoznak (például pozitív haemokultúra).

5.2.6. A vizsgálat klinikai és tudományos jelentősége

Eredményeink hozzájárulhatnak az anti-IL-6 terápia hatásmechanizmusának mélyebb megértéséhez, valamint adatokat szolgáltathatnak a viszkoelasztikus mérések mindennapi klinikai alkalmazásához. Pozitív eredmények esetén a vizsgálat ösztönözheti a további kutatásokat, amelyek célja a gyulladáscsökkentő terápiák és a haemostasis közötti kölcsönhatások további feltárása

6. Összefoglalás

Disszertációmban célul tűztem ki a frailty prognosztikai értékének vizsgálatát kritikus állapotú COVID-19 betegek esetén. Emellett egy klinikai vizsgálati protokollt dolgoztam ki, amely az immunmoduláló terápia haemostasisra gyakorolt hatásának további vizsgálatát célozza.

A frailty prognosztikai jelentőségének vizsgálatára átfogó szisztematikus irodalomkutatást és metaanalízist végeztünk. Eredményeink igazolták, hogy a frailty életkortól függetlenül önálló prediktora a kedvezőtlen kimeneteknek, különösen a 30 napos és a kórházi halálozásnak, a kritikus állapotú COVID-19 betegek körében. Eredményeink közvetetten arra is rámutattak, hogy az intenzív osztályos ellátás nem csökkenti az esendő betegek mortalitását. Ennek megfelelően a frailty-alapú kockázatbecslés beépítése az intenzív osztályos felvételi irányelvekbe indokolt lehet.

A munka második részében egy prospektív, multicentrikus vizsgálat protokollját dolgoztuk ki, amelynek célja az IL-6 receptor antagonist terápia haemostasisra gyakorolt hatásának vizsgálata súlyos COVID-19 betegekben. Ezzel a vizsgálattal választ kívánunk adni az immunmoduláns terápia thromboinflammatorikus folyamatokra gyakorolt hatásával kapcsolatos, jelenleg még nyitott kérdésekre.

Ezek az eredmények együttesen hozzájárulnak a klinikai döntéshozatal támogatásához, valamint a COVID-19 patofiziológiájának mélyebb megértéséhez.