










COVID-19 Hastasında Tosilizumab Kullanımı Sonrası Gelişen Karaciğer Toksisitesi

Liver Toxicity After the Use of Tocilizumab in COVID-19 Patient

  Erkut Etçioğlu¹,  Deniz Çekiç²,  Kubilay İşsever²,  Ahmed Cihad Genç²,
 Abdülkadir Aydın¹,  Selçuk Yaylacı²

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği, Türkiye

² Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Türkiye

ORCID ID: Erkut Etçioğlu <https://orcid.org/0000-0002-8117-7929>, Deniz Çekiç <https://orcid.org/0000-0002-7114-9334>

Kubilay İşsever <https://orcid.org/0000-0002-1376-1488>, Ahmed Cihad Genç <https://orcid.org/0000-0002-7725-707X>

Abdülkadir Aydın <https://orcid.org/0000-0003-0663-586X>, Selçuk Yaylacı <https://orcid.org/0000-0002-6768-7973>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Erkut Etçioğlu, e-posta / e-mail: erkutetcioglu@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 10-11-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 19-11-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2020

Atf Gösterimi/How to Cite: Etçioğlu E., Çekiç D., İşsever K., Genç A.C., Aydın A., Yaylacı S. Covid-19 Hastasında Tosilizumab Kullanımı Sonrası Gelişen Karaciğer Toksisitesi, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(3):333-337

Öz

COVID-19 hastalarında mevcut bilgilerle çeşitli tedavi yöntemleri uygulansa da, kanıtlanmış kesin bir tedavisi bulunmamakta ve dünya çapında etkin tedavi arayışı devam etmektedir. COVID-19 patogeneğinde inflammatuar fırtınanın yarattığı etkinin alveol ile kan damarları arasındaki gaz değişim disfonksiyonuna neden olduğu, sonrasında pulmoner fibrozis ve organ yetmezliğine yol açtığı gösterilmiştir. İnterlökin-6 (IL-6) bu patogeneşte anahtar role sahiptir. Tosilizumab (TCZ), IL-6 reseptör antagonisti olarak işlev gören, rekombinant insan monoklonal antikordur. Tosilizumab tedavisinin; IL-6'nın anahtar rol oynadığı sitokin fırtınasını ve inflammatuar hücrelerin akciğere infiltrasyonunu önemli ölçüde azalttığına dair çalışmalar mevcuttur. Bu yazıda; COVID-19 hastalığı nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edilen ve tosilizumab tedavisi sonrası karaciğer toksisitesi gelişen olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler Tosilizumab; Karaciğer Toksisitesi; COVID-19; SARS-CoV-2

Abstract

Although various treatment methods are used with current information in COVID-19 patients, there is no proven cure and the researches for effective treatment continues worldwide. It has been shown that the effect of the inflammatory storm in the pathogenesis of COVID-19 causes gas exchange dysfunction between the alveoli and blood vessels, which subsequently leads to pulmonary fibrosis and organ failure. Interleukin-6 (IL-6) plays a key role in this pathogenesis. Tocilizumab (TCZ) is a recombinant human monoclonal antibody that acts as an IL-6 receptor antagonist. There are studies on tocilizumab treatment showing that it significantly reduces the cytokine storm in which IL-6 plays an important role and the infiltration of inflammatory cells into the lung. In this article; a case of liver toxicity developed after tocilizumab treatment, which was followed up in the intensive care unit due to COVID-19 disease, is presented.

Keywords Tocilizumab; Liver Toxicity; COVID-19; SARS-CoV-2



GİRİŞ

SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu COVID-19 hastalığı; ilk vakanın görülmesinden bu yana yaklaşık 1,3 milyon insanın ölümüne neden olan küresel bir sağlık sorunudur.¹ COVID-19 hastalarında mevcut bilgilerle çeşitli tedavi yöntemleri uygulansa da, kanıtlanmış kesin bir tedavisi bulunmamakta ve dünya çapında etkin tedavi arayışı devam etmektedir.²

COVID-19 patogeneğinde anormal patojenik T hücrelerinin ve inflamatuvar monositlerin hızla aktive olduğu, ilerleyen süreçte sitokin üretiminin arttığı ve bir inflamatuvar fırtınanın indüklendiği tespit edilmiştir. Bu sitokinler arasında, granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve interlökin-6 (IL-6); alveol ile kan damarları arasındaki gaz değişim disfonksiyonuna neden olabilen, sonrasında pulmoner fibrozis ve organ yetmezliğine yol açabilen anahtar role sahiptir.³

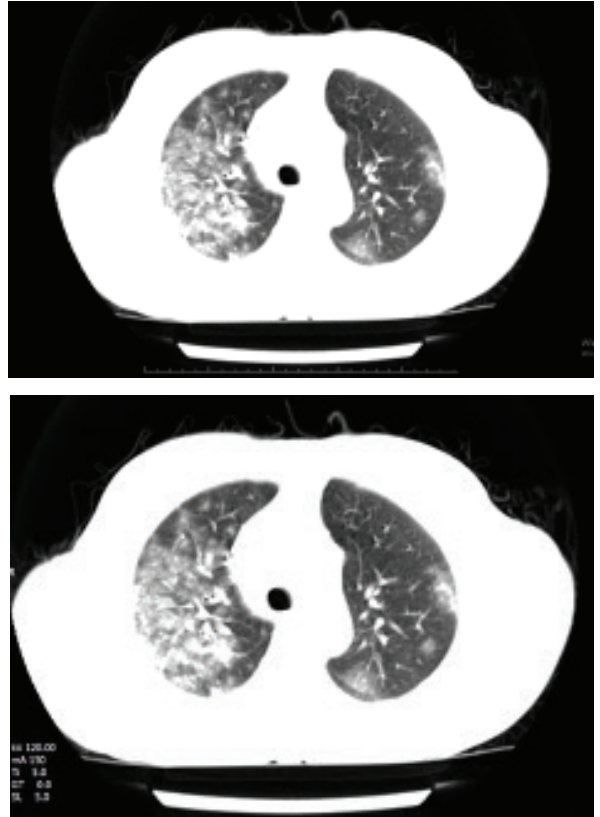
Tosilizumab (TCZ), IL-6 reseptör antagonisti olarak işlev gören, spesifik olarak çözünebilir veya membran tipli IL-6 reseptörlerine bağlanan rekombinant insan monoklonal antikorudur.⁴ Henüz COVID-19 hastalığı için spesifik anti-viral tedavinin olmamasından dolayı tosilizumab tedavisinin; IL-6'nın anahtar rol oynadığı sitokin fırtınasını ve inflamatuvar monositlerin/makrofajların, lenfositlerin akciğere infiltrasyonunu önemli ölçüde azalttığına dair çalışmalar mevcuttur.⁴

Literatürde tosilizumab tedavisi sonrası karaciğer toksisitesi nadir bir durum olarak gösterilmiştir. Bu yazımızda; ağır seyirli COVID-19 hastalığından dolayı yoğun bakım ünitesinde takip edilen, tosilizumab tedavisi sonrasında gelişen karaciğer toksisitesi olgusu sunulmuştur.

OLGU

Yetmiş yaşında erkek hasta öksürük ve nefes darlığı şikayetleri ile acil servise başvurdu. Hasta, anamnezinde bu şikayetlerinin yaklaşık bir haftadır olduğunu ve iki gündür arttığını belirtti. Genel durumu orta, oryante ve koo-

pere hastanın vital bulgularında; arteriyel tansiyon 110/60 mmHg, nabız 130 atım/dakika, solunum sayısı 45 /dakika, oksijen saturasyonu %80 idi. COVID-19 hastalığı şüphesi olan birine temas öyküsü olan hastanın çekilen Toraks Bilgisayarlı Tomografisinde; her iki akciğerin parankim alanlarında subplevral multifokal buzlu cam opasifikasyonları görüldü ve bu bulgular COVID-19 için tipik bulgular olarak değerlendirildi. (Şekil-1)



Şekil-1: Toraks Bilgisayarlı Tomografide her iki akciğerin parankim alanlarında subplevral multifokal buzlu cam opasifikasyonları mevcut.

Orofarinks ve nasofarinksten alınan sürüntü örneğinin gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi pozitif olarak saptandı. Özgeçmişinde hipertansiyon ve diyabetes mellitus hastalığı olduğu; karvedilol 6,25 miligram(mg) peroral (PO) yoldan 1*1 pozolojisinde, ramipril 2,5 mg PO yoldan 1*1 pozolojisinde ve metformin hidroklorür 1000 mg PO yoldan 1*1 pozolojisinde kullandığı, 7

sene önce geçirdiği miyokard infarktüsünden dolayı koroner arter bypass greftleme operasyonu geçirdiği, 4 sene önce de kardiyak pacemaker implantasyonu yapıldığı ve klopidogrel 75 mg PO yoldan 1*1 pozolojisinde kullandığı öğrenildi. 40 paket/yıl sigara öyküsü mevcuttu. Soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesi haricen doğaldı.

Laboratuvar incelemelerinde; glukoz: 218 (70-100) mg/dL, beyaz küre: 8,87 (4,60-10,20) K/uL, hemogloblin: 12,5 (12,20-18,10) g/dl, lenfosit: 0,62 (0,60-3,40) K/uL, eosinofil: 0,002 (0,0-0,7) K/uL, nötrofil: 5,8 (2,0-6,9) K/uL, trombosit: 175 (142-424) K/uL, Laktat Dehidrogenaz (LDH): 389 (0-247) U/L, sodyum: 138 (136-146) mmol/L, potasyum: 4,4 (3,5-5,1) mmol/L, üre: 47 (17-43) mg/dL, kreatinin: 0,75 (0,67-1,17) mg/dL, D-dimer: 3490 (0-500) ugFEU/L, ferritin: 520,3 (21,8-274,6) ug/L, C-reaktif protein (CRP): 167 (0-5) mg/L, alanin aminotransferaz (ALT): 45 (0-50) IU/ml aspartat aminotransferaz (AST): 40 (0-50) IU/ml, gama glutamil transferaz (GGT): 44 (12-64) IU/ml, alkalen fosfataz (ALP): 67 (40-150) IU/ml, total bilirubin: 1,1 (0,2-1,2) mg/dl, direkt bilirubin: 0,17 (0-0,5) mg/dl, uluslararası standardize oran (INR): 1,22 (0,80-1,30), protrombin zamanı: 12,4 (7,00-12,90) saniye, fibrinojen: 343 (200-400) mg/dL, HBsAg: negatif, anti-HIV: negatif, anti-HCV: negatif, anti-HBs: negatif, interlökin-6 (IL-6): 100,5 (0-7) pg/ml olarak saptandı.

Hasta COVID-19 tanısı ile pandemi servisine yatırıldı. COVID-19 enfeksiyonu için favipravir, deksametazon, oksijen tedavisi; koagülopati için ise enoksaparin sodyum 2*6000 anti-Xa/0.6 ml subkutan (SC) yoldan başlandı. Hastanın servis takiplerinin 5. gününde takipnesinin olması, oksijen saturasyon değerinin %82 olması, arteryel kan gazında hiperkarbi (pCO₂:90 mmHg) ve hipoksi (pO₂:50 mmHg) olması, CRP, ferritin ve D-dimer değerlerinde düşme olmaması nedeniyle yoğun bakım ünitesine alındı. Anamnezinde gastrointestinal perforasyon ve divertikülit öyküsü olmayan, nötropenisi (<500/mm³), aktif hepatit B ve C enfeksiyonu olmayan, karaciğer fonksiyon testleri normal değerlerde olan hastaya tosilizumab 400 mg intravenöz

(IV) yoldan verildi. Bu tedaviden bir gün sonra yapılan laboratuvar incelemelerinde; alanin aminotransferaz (ALT): 1327 (0-50) IU/ml, aspartat aminotransferaz (AST): 3485 (0-50) IU/ml, alkalen fosfataz (ALP): 126 (40-150) IU/ml, Total Bilirubin: 1,7 (0,2-1,2) mg/dl, direkt bilirubin: 0,97 (0-0,5) mg/dl, uluslararası standardize oran (INR): 2,47 (0,80-1,30), protrombin zamanı: 24,8 (7,00-12,90) saniye, fibrinojen: 434 (200-400) mg/dL, D-dimer: 8910 (0-500) ugFEU/L, ferritin: 3607,71 (21,8-274,6) ug/L, LDH: 3074 (0-247) U/L, C-reaktif protein: 160 (0-5) mg/L olarak saptandı. Yapılan abdominal ultrasonografide patolojik bulgu görülmedi.

Hastaya Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği (EASL) kılavuzları ışığında, hepatosellüler formda ilaç ilişkili karaciğer hasarı (DILI) tanısı koyuldu. Hastanın klinik durumunun zayıflığından dolayı karaciğer biyopsi işlemi yapılmadı. Hastanın tüm ilaçları kesildi. İntravenöz yoldan serum fizyolojik infüzyonuna, oksijen ve enoksaparin sodyum tedavisine devam edildi. Tosilizumab tedavisinden 10 gün sonra karaciğer fonksiyon testleri, CRP ve IL-6 seviyeleri normal aralıkta saptandı. (Tablo-1) Hasta, yoğun bakım takibi endikasyonlarının ortadan kalkması ile servis takibine alındı.

Tablo-1: TCZ tedavisi sonrası karaciğer fonksiyon testleri ve D-dimer değişimleri (ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, TCZ: tosilizumab)

	TCZ 0.Gün	TCZ 1. Gün	TCZ 2.Gün	TCZ 3.Gün	TCZ 5.Gün	TCZ 10.Gün
ALT (IU/ml)	42	1327	986	540	430	47
AST (IU/ml)	43	3485	2765	1243	653	46
D-Dİ- MER (ug- FEU/L)	3620	8910	7125	6583	5892	3860

Hastanın servis takiplerinde vital bulgularının stabil seyretmesi, kan değerlerinin normal seviyelere dönmesi, mevcut klinik durumunun düzelmesi neticesinde poliklinik takibine alınarak taburcu edildi.

TARTIŞMA

COVID-19 hastalarının yaklaşık % 5'i şiddetli pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), hızla gelişen solunum yetmezliği, çoklu organ yetmezliği nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi edilir.⁵ Yoğun bakım hastalarında IL-6, IL-2, IL-7, IL-10, granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), interferon- γ -indüklenebilir protein (IP) 10, monosit kemoatraktan protein (MCP1), makrofaj inflamatuvar protein 1 alfa (MIP1A) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) dahil olmak üzere yüksek plazma sitokin seviyeleri tespit edilmiştir. Gelişen sitokin fırtınasının hastalığın prognozu ve şiddeti ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.^{6,7} Tosilizumab tedavisi, Çin Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından yayınlanan COVID-19 tedavi önerilerininin 7. baskısına dahil edilmiştir.⁸ Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı; yayınladığı "COVID-19 Hastalarında Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi" isimli Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması raporunda, sitokin fırtınasına engel olmak adına IL-6 blokajı yapan tosilizumabın belli kriterlerin karşılanması koşulu ile kullanılmasını önerilmiştir.⁹

COVID-19 hastalarında tosilizumab kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda; ilacın klinik ve laboratuvar parametreleri üzerinde çok iyi etkileri olduğu gösterilmiş ve birkaç küçük yan etki bildirilmiştir. Çinde yapılan bir çalışmada; şiddetli COVID-19 kriterlerini karşılayan 21 hastanın 19'unda tosilizumab kullanımı sonrası akciğer lezyonlarının kaybolduğu, vücut ısısının, CRP değerlerinin ve periferik kan lenfositlerinin normale döndüğü ve hiçbir yan etkinin görülmediği belirtilmiştir.¹⁰ Di Giambenedetto ve arkadaşları COVID-19 ile ilişkili solunum yetmezliği olan hastalarda; tosilizumab kullanımının herhangi bir yan etki gelişmeksizin solunum semptomlarında hızlı bir düzelme sağladığını, ayrıca ateşin gerilemesinde ve CRP değerinin düşüşünde rol oynadığını belirtmişlerdir.¹¹

Tosilizumab kullanımı sonrası görülen en yaygın yan etkiler üst solunum yolu semptomları, baş ağrısı ve hipertansiyon olduğu belirtilmiştir. Ciddi yan etkilerin şiddetli

enfeksiyonlar, akut karaciğer toksisitesi, sitopeni, gastrointestinal ülserler ve perforasyonlar olduğu fakat nadir olarak görüldüğüne çalışmalarda yer verilmiştir.¹² Muhovic ve arkadaşları 52 yaşındaki COVID-19 hastasında tosilizumab kullanımı sonrası transaminazlarda 40 kat artışın gerçekleştiği ilaca bağlı karaciğer hasarının ilk olgusunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte, transaminazların 10 gün sonra normale döndüğünü belirtmişler ve hepatotoksik etkiye daha önce kullanılan anti-viral ajanların zemin hazırlayabilmiş olma ihtimalini öne sürmüşlerdir.¹³

Çoğu durumda; potansiyel olarak hepatotoksik sayılabilecek ilaçlarla birlikte tosilizumab kullanımı ciddi karaciğer hasarı ile sonuçlanmıştır. Yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarının çoğunda çoklu ilaç kullanma öyküsü vardır ve COVID-19 tedavisi ile birleşince karaciğer toksisitesi yapma ihtimali artmaktadır. Bizim olgumuzda da benzer şekilde hastanın mevcut tedavisinin yanında anti-viral ajanların kullanımı, tosilizumab tedavisi sonrası gelişen karaciğer toksisitesine zemin hazırlamış olabilir. Olgumuz Muhovic ve arkadaşlarının olgusuna benzer özelliktedir.

Hastamızda karaciğer biyopsisinin yapılamaması bir kısıtlılıktır. Ayrıca COVID-19 hastalığı sırasında diğer antiviral ilaçların karaciğer hasarı üzerindeki etkisini dışlamak gereklidir. Tosilizumab tedavisinin güvenliğini doğrulamak ve COVID-19 hastalarında kullanımını desteklemek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. COVID-19 tedavisinin araştırıldığı bu günlerde tosilizumab kullanımına bağlı ortaya çıkan bu yan etkiler klinisyenler tarafından mutlaka akılda tutulmalıdır.

Hastadan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alınmıştır.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int>. Erişim: 08.11.2020
2. Uğuz M, Eşkut B. Covid-19 Enfeksiyon Tedavisi. *Medical Research Reports*. 2020; 3 (Supp 1):17-31.
3. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+ CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *BioRxiv*. 2020.02.12.945576. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.945576>.
4. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe*. 2020;S1931-3128(20)30236-5. DOI:10.1016/j.chom.2020.04.009.
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239.
6. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223): 507-513.
7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395:497-506.
8. National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine. *Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7)*. 2020. http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/protocol_V7.pdf. Erişim: 08.11.2020
9. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Hastalarında Antisitokin-Antiinflamatuar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi. 2020. https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuardavilerkoagulopati_yonetimipdf.pdf. Erişim: 08.11.2020
10. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020; 117(20):10970-10975.
11. Di Giambenedetto S, Ciccullo A, Borghetti A, et al. Off-label use of tocilizumab in patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2020; 25897. doi:10.1002/jmv.25897.
12. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra). *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(9): 1972- 1988.
13. Muhović D, Bojović J, Bulatović A, Vukčević B, Ratković M, Lazović R, Smolović B. First case of drug-induced liver injury associated with the use of tocilizumab in a patient with COVID-19. *Liver Int*. 2020;40(8):1901-1905. doi: 10.1111/liv.14516.