

Felvezető

A reumatológia számos ponton mutat összefüggést a COVID-19 pandémiával. Ebben az összefoglalóban a szerzők többek között áttekintik a reumatológiai betegek ellátását és gondozását a járvány alatt, a reumatológiai gyógyszerek használatát a COVID-19 kezelésére, a post-acut COVID-szindrómát és a mozgásszervi betegek vakcinációjának kérdéseit. A közlemény nyomtatott formában az Immunológiai Szemle 2021. évi 2. számában lesz olvasható.

A COVID-19 és a reumatológia összefüggései

SZEKANECZ ZOLTÁN,¹ BÁLINT PÉTER,² BALOG ATTILA,³ CONSTANTIN TAMÁS,⁴ CZIRJÁK LÁSZLÓ,⁵ GÉHER PÁL,⁶ KOVÁCS LÁSZLÓ,³ KUMÁNOVICS GÁBOR,⁵ NAGY GYÖRGY,^{6,7} RÁKÓCZI ÉVA,¹ SZAMOSI SZILVIA,¹ SZÜCS GABRIELLA¹

¹Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen;

²Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest;

³Szegedi Tudományegyetem ÁOK, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Szeged;

⁴Semmelweis Egyetem ÁOK, II. sz. Gyermekegyógyászati Klinika, Budapest;

⁵Pécsi Tudományegyetem ÁOK, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Pécs;

⁶Betegápoló Irgalmasrend, Budai Irgalmasrendi Kórház, Reumatológiai Osztály, Budapest;

⁷Semmelweis Egyetem ÁOK, Reumatológiai és Immunológiai Tanszék, Budapest

A reumatológia számos ponton összefügg a COVID-19 betegséggel. Jelen közleményünkben az irodalmi adatokra, bizonyítékokra, nemzetközi és hazai szakmai ajánlásokra alapozva áttekintjük, hogy milyen a SARS-CoV-2 fertőzés rizikója és kimenetele reumatológiai betegekben, hogy a vírus szerepet játszik-e az autoimmunitásban és okoz-e reumatológiai betegségeket. Megvizsgáljuk a reumatológiai gyógyszerek alkalmazását a COVID-19 kezelésében (repurposing). Lényeges, hogy reumatológiai betegeinket hogyan kezeljük, gondozzuk a pandémia alatt, és hogyan folytassuk az immunosuppresszív gyógyszeres terápiát. Végül, e betegek vakcinációjának aspektusait tárgyaljuk.

Kulcsszavak: SARS-CoV-2, COVID-19, reumatológiai betegek, autoimmunitás, gyógyszer repurposing, célzott terápia, reumatológiai terápia, vakcináció

RELATIONSHIP OF COVID-19 AND RHEUMATOLOGY

Rheumatology is associated with COVID-19 at several points. In this review, based on evidence from the literature, as well as international and national scientific recommendations, we review the risk and outcome of SARS-CoV-2 infection in rheumatic patients. We also discuss whether the virus may cause autoimmunity and rheumatic diseases. We review the use of antirheumatic drugs in the treatment of COVID-19 (repurposing). It is important, how to manage our rheumatic patients during the pandemic and how can we conduct immunosuppressive treatment. Finally, we discuss aspects of vaccination of these patients.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, rheumatic patients, autoimmunity, drug repurposing, targeted therapy, antirheumatic therapy, vaccination

Bevezetés

A COVID-19 pandémia kezdete óta sokat megtudtunk a betegség kialakulásáról, klinikai tüneteiről, diagnosztikájáról és kezeléséről. Ezzel kapcsolatban magunk is publikáltunk összefoglalókat [1–3]. Reumatológusként számos részletkérdéssel találkozunk. Először is kettős patogenetikai kölcsönhatás lehet a reumatológiai, autoimmun betegségek és a COVID-19 között: ezekben a kórképekben megnő a fertőzés valószínűsége [4], másrészt a COVID-19 fokozhatja az autoantitestek termelődését és az autoimmunitás kialakulását [5]. Egyértelmű, hogy a COVID-19 előrehaladottabb szakaszában már a gyulladás, a citokinvihar, a szervi károsodások dominálnak [2, 3, 6]. Ennek talaján a reumatológiában sikerrel alkalmazott gyógyszerek, úgymint a kortikoszteroidok, biológiai terápiák és Janus kináz (JAK) gátlók lassan átkerültek a

COVID-19 terápiás palettájára (drug repurposing) [2, 3, 7, 8]. Ugyancsak felmerül, hogy a reumatológiai betegeket hogyan kezeljük a COVID-19 idején [1, 9–13]. Végül alapvető kérdés a reumatológiai betegek vakcinációja [14–16].

Ebben az összefoglalóban az Immunológiai Szemlében korábban elindított cikksorozat [1, 2] harmadik tagjaként szisztematikusan áttekintjük:

- a reumatológiai kórképek és a COVID-19 patogenetikai összefüggéseit;
- a reumatológiai gyógyszerek használatát a COVID-19 kezelésében;
- a mozgásszervi betegek kezelésének elveit a COVID-19 alatt;
- a reumatológiai betegek SARS-CoV-2 elleni vakcinációjának főbb aspektusait.

A reumatológiai betegségek és a COVID-19 patogenetikai aspektusai

SARS-CoV-2 fertőzési rizikó és a COVID-19 kimenetele autoimmun-reumatológiai kórképekben

A közelmúltban megjelent tanulmányok alapján egyértelműnek tűnik, hogy az autoimmun-reumatológiai alapbetegség aktivitása és nem az alkalmazott hatékony immunszuppresszív gyógyszerek növelik a SARS-CoV-2 fertőzési hajlamot és rontják a COVID-19 kimenetelét [4]. A COVID-19 Global Rheumatology Alliance (C19-GRA) regiszter alapján a reumatológiai betegek életkora és társbetegségei rossz prognosztikai faktoroknak tekinthetők a COVID-19 kialakulása és lefolyása szempontjából. Ugyanebben a regiszterben a korábbi tartós kortikoszteroid kezelés alkalmazása kedvezőtlen, a tumor necrosis faktor α (TNF- α) gátló biológikumok pedig, különösen monoterápiában, kedvezőbb COVID-19 kimenetellel jártak [17].

Több vizsgálat elemezte a szisztémás lupus erythematosusos (SLE) betegek fertőzési hajlamát és klinikai kimenetelét. A C19-GRA regiszterben a SARS-CoV-2 fertőzést elszenvedett reumatológiai betegek 17%-a lupusos volt [18]. Egy 19 betegből álló kohorszban a COVID-19 nem okozta az SLE fellángolását [5].

Ezt követően Akiyama és mtsai [4] egy metaanalízist végeztek, amelyben számos korábbi vizsgálat alapján határozták meg a reumatológiai betegek fertőzési rizikóját és az azt befolyásoló tényezőket. Összesen 62 közlemény volt alkalmas arra, hogy a COVID-19 prevalenciáját megvizsgálják, míg 65 közlemény tárgyalta a COVID-19 kimenetelét. A felmérésben reumatoid arthritises (RA), SLE, szisztémás sclerososis (SSc), spondylarthritises (SpA), Sjögren-szindrómás (SS), idiopathiás inflammatorikus myopathiás (IIM), szisztémás vasculitises és más kórképekben (pl. Behçet-kór, polymyalgia rheumatica) szenvedő betegek is szerepeltek. A 62 obszervációs vizsgálat eredményei alapján összességében 878 COVID-19 esetet találtak 319 025 betegben. Ezek alapján a COVID-19 prevalenciája általánosságban 0,011 (95% CI: 0,005–0,025) volt. A legmagasabb prevalenciát SLE-ben, SSc-ben és SS-ben észlelték, amiben a tartós kortikoszteroid-szedés is szerepet játszhatott. A hét esetkontrollos tanulmány alapján reumatológiai betegekben a COVID-19 rizikója 2,19-szeres volt (95% CI: 1,05–4,58; $p = 0,038$) az átlagos népességhez képest. A regressziós analízis alapján a COVID-19 kialakulásának független tényezője volt a tartós kortikoszteroid (KS) szedés. Ebben a tanulmányban a kor, a nem, a hipertensio, diabetes mellitus és a szedett gyógyszerek (csDMARD, bDMARD, tsDMARD) nem fügtek össze a COVID-19 rizikójával [4].

Ugyanez a munkacsoport a COVID-19 klinikai kimenetelét és az azt meghatározó tényezőket is vizsgálta. Összesen 65

obszervációs vizsgálatban 2766 COVID-19-ben is szenvedő reumatológiai beteg adatait tekintették át. Az átlagos hospitalizációs ráta 0,35 (95% CI: 0,23–0,50) volt. A legmagasabb kórházi igényt az arthritisekben (RA, SpA) észlelték. A reumatológiai betegek mortalitása 0,066 (95% CI: 0,036–0,120) volt. Itt is az RA-s és SpA-s betegek mortalitása volt magasabb mind az egészségesekkel, mind más, nem reumatológiai betegekkel szemben. Az arthritises betegek között arányosan több idős beteg és gyakoribb komorbiditás szerepelt, ami a magasabb halálozást részben magyarázhatja. Az esetkontrollos vizsgálatok alapján azonban a hospitalizáció, intenzív osztályos kezelés szükségessége, lélegeztetés és halálozás vonatkozásában nem volt különbség a reumatológiai betegek és kontrollok között. Mindenesetre a 63 év feletti életkor, a férfi nem, hipertensio, diabetes és az elhízás összefüggést mutatott a hospitalizációval, az intenzív osztályos kezelés szükségességével és a halálozással. Ami pedig a gyógyszeres kezelést illeti, a korábbi tartós KS-kezelés, csDMARD-terápia és b/tsDMARD-csDMARD kombinációs kezelés hátrányosan befolyásolta a fenti klinikai paramétereket és a halálozást a b/tsDMARD monoterápiával szemben. Különösen a monoterápiában alkalmazott anti-TNF-kezelés esetében csökkent a hospitalizációs szükséglet és a mortalitás [4].

Mindezek alapján az autoimmun és arthritises betegekben a SARS-CoV-2 fertőzés rizikója összességében nagyobb. Önmagában a reumatológiai alapbetegség valószínűleg nem jelent magasabb hospitalizációs igényt és halálozást. A COVID-19 kimenetele azonban összefüggést mutat a korábbi gyógyszeres kezeléssel. (Már itt jelezzük, hogy a korábbi tartós KS-kezelés negatív hatása nincs ellentmondásban azal, hogy a COVID-19-hez társuló gyulladós tüneteket KS-dal javasolt kezelni.)

SARS-CoV-2 fertőzés és autoimmunitás

A COVID-19 és a védőoltás kapcsán gyakran felmerül a kérdés, okoznak-e autoimmunitást, autoimmun betegséget. Már most le kell szögezni, hogy autoimmun jelenségeket inkább a vírusfertőzés kapcsán írtak le, csakúgy, mint más infekciók után (pl. EBV, CMV, parvovirus B19, HTLV-I, hepatitis B és C vírusok), mintsem a vakcinációt követően [5].

Ami az autoimmunitás patogenezisét illeti, legalább 30 olyan epitópot (hexapeptidet) írtak le, amelyek mind a SARS-CoV-2 spike proteinjében, mind az emberi fehérjékben megtalálhatók, és ezért teret enged a keresztreaktivitás (molekuláris mimikri vagy bystander aktiváció) révén az autoimmunitás kialakulásának [5]. Az antigénként szolgáló fehérjék között vannak riboszomális proteinek, citokinek (pl. IL-7), lioszomális, nátrium-csatorna, adhéziós molekula, myosin-fehérjék és mások [5]. A keresztreaktivitás következtében egyrészt számos autoantitest termelődik, másrészt autoreaktív T-sejtek aktiválódnak [19]. Emellett epitópszóródás (epitope spreading) és a rejtett antigének prezentációja is lehetséges mechanizmus [5, 20]. Keresztreaktivitáson alapuló autoim-

mun jelenségeket már a korábbi két nagy coronavirus járvány (SARS és MERS) során is leírtak [5, 21]. A molekuláris mimikrinek a klinikai manifesztációk kialakulásában is szerepe lehet. Úgy tűnik, a SARS-CoV-2 egyes fehérjéiben található peptidek a tüdő alveolaris surfactant fehérje peptidjeivel is keresztreakciót mutathatnak [22]. Mint látni fogjuk, a mimikrinek a Kawasaki-szerű betegség kialakulásában is szerepe lehet [5, 23]. Emellett a felfedezett hexapeptid keresztreaktivitásoknak szerepe lehet a COVID-19-t és a post-COVID szindrómát kísérő klinikai tünetekben is. Például az egyik hisztolin metiltranszferáznak idegfejlődési zavarokban, görcsökben és viselkedészavarokban lehet szerepe, míg az IL-7 központi szerepet játszik az immunregulációban és hiánya súlyos lymphopeniához vezet [5]. Mint ismeretes, neuropszichiátriai eltérések és lymphopenia viszonylag gyakran társul a COVID-19-hez [5, 24].

Ami a COVID-19-et illeti, a betegség lefolyása során tapasztalt gyulladás, citokinvihar, a klinikai és radiológiai jelenségek alapján is feltételezhető, hogy akut autoimmun és autoinflammációs mechanizmusok indulnak el a vírusfertőzés hatására [1, 6, 25]. A SARS-CoV-2 által indukált tüdőelváltozás (ARDS) sok tekintetben hasonló az autoimmun kórképekhez társuló interstitialis tüdőbetegség (ILD) akut exacerbációjához [26]. Egy másik tanulmányban a COVID-19-hez társuló pneumoniás betegek 20–50%-ában autoantitesteket sikerült kimutatni [27].

A SARS-CoV-2 fertőzés által indukált autoantitestek száma ma már csaknem 20-ra tehető. Elsősorban antinukleáris antitestet (ANA), antifoszfolipid és a véralvadási rendszer elemei ellen termelt antitesteket (antikardiolipin, anti- β -2-GPI, anti-annexin V, anti-foszfatidilszerin, antiprothrombin, antiheparin) mutattak ki. Emellett azonban COVID-19-betegekben észleltek anti-CCP, anti-SS-A és más autoantitesteket is [5].

Egyes tanulmányok a SARS-CoV-2 fertőzés által indukált szövettani elváltozásokat is elemezték. Összesen 18 COVID-19-ben elhunyt beteg boncolása során nyert szövetszövetmintákban a T-sejtek és különböző T-sejt-alsztályok kifejezett infiltrációját mutatták ki a tüdőben, emellett kisebb sejtfókusokat a vesében, májban, bélfalban és pericardiumban. A domináns sejttípus a CD8+ T-lymphocytá volt [28].

A klinikai szindrómákat tekintve elsősorban idegrendszeri kórképeket (Guillain-Barré- és Miller-Fisher-szindróma), immun-thrombocytopeniát (ITP) írtak le, de SLE, Kawasaki-betegség is jelentkezhet [5]. Thromboemboliás szövődeményeket (alsó végtagi mélyvénás thrombosis, pulmonalis embolia, stroke) számos esetben észleltek a súlyos COVID-19 kapcsán [29, 30]. A microthrombusok kialakulása, endothelaktiváció, a véralvadási kaskád aktivációja kedvez ezeknek a történéseknek [29]. Az esetek többségében ezek az események idősebb betegekben alakultak ki, de fiatalabb (30–50 éves) betegekben is fellépett stroke, ami már inkább antifoszfolipid antitestekkel (APLA) magyarázható [31]. Néhány súlyos thromboemboliás COVID-19-betegben antikardiolipin

és anti- β 2GPI antitesteket találtak [32]. Döntően IgA izotípusú autoantitestek jelentkeztek [32], amelyeket korábban akut cardiovascularis történések kapcsán magunk is leírtunk [33]. A SARS-CoV-2 fertőzés valószínűleg nyálkahártya-károsodást okozva vezet az IgA típusú immunválaszhoz [5, 32]. Emellett egy tanulmányban 56 COVID-19-beteg 45%-ában találtak lupus anticoagulans pozitivitást [34], míg az ARDS miatt intenzív osztályra kerülőkben ez az arány 85% volt [35]. A lupus anticoagulans korrelációt mutatott a thrombotikus eseményekkel és a D-dimer-szintekkel [35]. Ezek alapján a SARS-CoV-2 vírus APLA-t indukálhat, amit más vírusok (pl. EBV, CMV, HCV) esetében is leírtak [5]. Mindenesetre azt el kell mondani, hogy az APLA-termelés nem minden esetben vezet thrombotikus eseményekhez, és klasszikus antifoszfolipid-szindróma (APS) ritkán alakul ki. Úgy tűnik, COVID-19-ben a vetélések gyakorisága nem emelkedik. Súlyos esetekben néha előfordult HELLP-szindróma. Nem ismeretes az sem, hogy terhes COVID-19 betegekben APLA termelés indulna be. Ezért az APLA patogenetikai szerepének tisztázása még várta magára [5, 36]. Az APS mai tudásunk szerint nem kizárólag thrombotikus és terhességi patológiával járó kórkép, hanem szisztémás gyulladást is mutató autoimmun betegségnek tekinthető. Ezért COVID-19-en átesett betegekben, ha APLA pozitívítás igazolódik, legalább 3 hónapig szoros ellenőrzés javasolt, és annak követése, hogy valódi APS kialakul-e. Ez esetben az antikoagulálás mellett immunszuppresszív terápiára is szükség lehet [5, 36].

A COVID-19-pandémia elején úgy tűnt, ez a betegség ritkán érinti a gyermekeket, és ha igen, a betegség lefolyása akkor is enyhe. Később a gyermekek betegsége egyre gyakoribbá és súlyosabbá vált, főleg az új variánsok elterjedésével. Olyan, az ismert Kawasaki-betegséghez hasonló, szisztémás gyulladással járó állapot alakult ki, amely lázzal, hasi fájdalommal, nyálkahártyatünetekkel, bőrkiütésekkel, nyirokcsomó-duzzanattal, hepatosplenomegaliával, neurológiai tünetekkel, kéz-láb oedemával járt, és elsősorban a 6–9 éveseken alakult ki. Ezt a kórképet először gyermekkori hiperinflammációs szindrómának (CHIS), illetve multisztémás inflammatorikus szindrómának (MIS-C) nevezték [37–39], majd bevezették a gyermekkori multisztémás inflammatorikus szindróma (PIMS) elnevezést, amit ma is használunk [38–40]. A betegséget magas CRP, procalcitonin, ferritin, D-dimer jellemzi. Ritka, súlyos esetben megfelelhet a macrophag-aktivációs szindróma (MAS) kritériumainak is, pancytopeniával, extrém magas ferritinnel [5, 40]. A PIMS hasonló a Kawasaki-kórhoz, de sok tekintetben eltér attól: szélesebb korosztályt érint, gyakoribbak a neurológiai és gasztrointesztinális tünetek, a szívérintettség, magasabb a CRP, és alacsonyabb a thrombocytá- és lymphocytaszám [38, 40]. A Kawasaki-kór inkább a kisdedeket érinti, míg a PIMS inkább a 9–14 éves korosztályban jelentkezik [40]. Számos esetet írtak le, amikor felnőttekben jelentkezett hasonló Kawasaki-szerű kórkép [41, 42]. Annak mechanizmusa, hogy a SARS-CoV-2 vírus pon-

tosan hogyan okoz PIMS vagy felnőtt Kawasaki-szerű betegséget, nem teljesen ismert. Nem annyira a vírus direkt hatását, mint szekunder gyulladásos-autoimmun jelenséget feltételeznek. Érdekes módon a SARS-CoV-2 vírus legalább hat fehérjeépítője keresztreakciót mutat az inozitol-trifoszfát 3 kináz C (ITPKC) Kawasaki-antigénnel, ami a molekuláris mimikri szerepére utal e kórkép kialakulásában [5, 23]. A betegek többségében nem IgM, hanem IgG típusú SARS-CoV-2 szeropozitivitás mutatható ki [39]. Úgy tűnik, szintén másodlagosan, bakteriális szuperantigének szerepe vehető fel, melyek klonális T-sejt-proliferációt és citokinvihart okoznak [39]. A klasszikus Kawasaki-betegséget is kapcsolatba hozták szuperantigén-válással, és hasonló, de sokkal intenzívebb citokintermelésben megnyilvánuló mechanizmus zajlik a COVID-19-ben látható PIMS-ben is [38, 43]. A COVID-19 mellett kialakuló gyermek- és felnőttkori posztvirális, gyulladásos kórképek legtöbbször jól reagálnak KS-ra és nagy dózisu intravénás immunglobulinra (IVIG). Ezekre nem reagáló esetekben az IL-1-gátlás, elsősorban az anakinra, IL-6-szint emelkedéssel járó esetekben pedig, hasonlóan a felnőtt COVID-19-ben észlelt citokinviharhoz, a tocilizumab jelenthet megoldást [5, 38, 44].

Nem szólnunk hosszabban a post-COVID-19, helyesebben post-acute COVID-19 szindrómáról [PACS], hiszen erről számos kiváló közlemény jelent meg [24, 45–48]. A COVID-19-on átesett, elsősorban kórházban kezelt betegek 30–80%-ában maradnak fent légzőszervi, neuropszichiátriai, renális, gasztrointesztinális, mozgásszervi, vérképzőszervi tünetek [45–47, 49]. A PACS kialakulásához elsődlegesen a súlyos SARS-CoV-2 fertőzéssel együtt járó sejtkárosodás, kifejezett természetes immunválasz, gyulladásos mediátorok (cytokinek, bradykinin) nagyfokú termelődése, az erek gyulladása (endothelitis), fokozott angiogenezis és szervi microthrombusok kialakulásához vezető prokoaguláns állapot tartós fennmaradása vezet [1, 2, 29, 50–52]. A valódi autoimmun betegségek kialakulása a post-COVID szakaszban ritka, de immunpatogenezisű, gyulladásos kórképek (interstitialis tüdőbetegség, polyneuropathia, krónikus myo- és pericarditis) fennmaradhatnak [24, 45, 46].

Reumatológiai gyógyszerek alkalmazása a COVID-19 terápiájában

Bevezetés: a COVID-19 szakaszai

Mint tudjuk, a SARS-CoV-2 vírus által okozott COVID-19 több szakaszra osztható, amely meghatározza az alkalmazott terápiát is [2, 3, 53]. Az I. szakasz a korai fertőzés időszaka lázzal, légúti vagy gasztrointesztinális tünetekkel, lymphopeniával. A II. szakasz a pulmonalis fázis. Ezt két alszakaszra osztják, a IIA. a nem hypoxiás, míg a IIB. a hypoxiás fázis. Végül, a III. fázis a multisztémás inflammáció (MIS) szakasza, amelynek hátterében az ún. citokinvihar áll [1, 2, 54]. A reuma-

tológiában alkalmazott gyógyszerek (kortikoszteroidok, bDMARD és tsDMARD szerek) döntően a gyulladásos (IIB-III.) szakaszban hatnak. Nagyon fontos, hogy citokinvihar csak a betegek 2%-ában, a súlyos betegek 8–11%-ában alakul ki. A betegek többségében nem emelkedett a citokinek szintje [55]. Mivel az említett szerek leginkább a citokinvihar idején hatásosak, így ezt klinikai, képző és laboratóriumi markerekkel igazolni kell [1, 2, 37, 53, 54]. A laboratóriumi biomarkerek (pl. CRP, D-dimer, ferritin, LDH, lymphopenia, neutropenia, esetleg IL-6, cardialis troponin, NT-proBNP) különösen fontosak, szükségesek a MIS és a szervi károsodások igazolására [2, 37].

A COVID-19 kezelésére alkalmazott reumatológiai gyógyszereket (repurposing) az 1. táblázat tartalmazza. Leszögezzük, hogy azokból a magas értékű, randomizált, kontrollált vizsgálatokból, amelyeket a gyógyszerek törzskönyvezéséhez használnak, igen keveset végeztek el. Legtöbbször nem kontrollált vagy kisebb vizsgálatok érhetőek el, néhány kivétellel (pl. RECOVERY). Ismeretes azonban, hogy a sürgető tényezők miatt sürgősségi használati engedélyeztetés (emergency use authorization, EUA) is történik. A készítményeket a továbbiakban ajánlott, megfontolható és nem javasolt szerekre osztottuk.

Ajánlott készítmények

A kortikoszteroidok, mint láttuk, a korai virális fázisban nem javasoltak, mert autoimmun betegeken végzett retrospektív vizsgálatokban a korábbi tartós kortikoszteroid kezelés fokozta a COVID-19 iránti fogékonyságot és a betegség súlyosságát [4], sőt, a RECOVERY vizsgálatban az oxigénterápiát nem igénylő alcsoportban a dexamethason még rontotta is a túlélést [56]. A COVID-19 szisztémás gyulladással és szervkárosodással járó súlyosabb eseteiben (IIB-III. stádium) azonban a dexamethason szignifikánsan csökkentette a 28 napos halálozást. A hatékonyság jobb volt azokban, akiket invázióval kellett lélegeztetni (ITO) [7, 56]. A kórházi halálozást és a klinikai kimenetelt a metilprednizolon is javította az EULAR munkacsoportja által végzett vizsgálatban, különösen azokban, akikben kifejezett CRP-, D-dimer- és ferritinemelkedés volt (1. táblázat) [57]. Végeredményben a KS-okat a legtöbb protokoll ajánlja középsúlyos, oxigéninhalációt igénylő [IIB.] és súlyos, ITO-n respirátorral kezelt (III.) betegekben is [3, 7]. A dexamethason megkapta az FDA EUA engedélyét [58].

Az IL-6-receptor [IL-6R] gátló tocilizumab több vizsgálatban hatékonyan bizonyult, különösen, amikor IIB-III. stádiumban (súlyos, ITO-kezelést igénylő esetek) alkalmazták [57, 59–62]. Az ideális időablak a tünetek kezdetétől legalább 7 nap, de a súlyosbodástól legfeljebb 14 nap [1, 63, 64]. A tocilizumab javította a túlélést és a kórházból való elbocsátás esélyét [61]. A REMAP-CAP vizsgálatban az ITO-ra utalást követő két napon belül, azaz korán alkalmazva a tocilizumabot, a szer annyira hatékony volt, hogy a vizsgálatot idő előtt fel lehetett függeszteni [65]. Tudni kell, hogy a tocilizumab a

1. táblázat. A COVID-19 kezelésére alkalmazott reumatológiai gyógyszerek

| Gyógyszer | Hatás | Adagolás | Javallat | Megjegyzés |
|--|--|---|---|---|
| Ajánlott készítmények | | | | |
| Dexamethason | gyulladásgátló (KS) | PO/IV 6 mg (< 10 napig) | IIB-III. | |
| Metilprednizolon | gyulladásgátló (KS) | IV 250 mg (1. nap), majd 80 mg (2-5. nap) vagy 0,5-1 mg/kg/nap max. 7 napig | IIB-III. | szükség esetén kis dózisban IIA-ban is adható |
| Tocilizumab | biológikum (anti-IL-6R) | IV 4-8 mg/kg, max. 800 mg egy alkalommal, sz. e. > 12 óra múlva egyszer ismételhető | IIB-III. | igazolt MIS és KS hatástalanság esetén |
| Baricitinib | JAK-gátló | PO 4 mg/nap | IIB-III. (remdesivirrel kombinációban ajánlott) | igazolt MIS és KS hatástalanság esetén |
| Egyéb alkalmazható készítmények | | | | |
| Anakinra | biológikum (IL-1Ra) | SC INJ 3-4 x 100 mg/nap, max. 15 napig | IIB-III. | igazolt MIS és KS hatástalanság esetén |
| Sarilumab | biológikum (anti-IL-6R) | IV 200-400 mg | IIB-III. | igazolt MIS és KS hatástalanság esetén |
| IVIG | humán nagy dózisú intravénás immunglobulin | IV 0,5-1 g/kg/nap 5 napig | III. (refrakter esetekben) | refrakter, szelektált esetekben |
| IVIG: intravénás immunglobulin; IL: interleukin; IL-1Ra: IL-1 receptor antagonist; IL-6R: IL-6 receptor; INJ: injekció; IV: intravénás; JAK: Janus kináz; KS: kortikoszteroid; MIS: multiszisztémás inflammatorikus szindróma; PO: per os; SC: subcutan. | | | | |

vérben átmenetileg növeli a szabad IL-6-szintet, ezért az IL-6-szint meghatározása csak kiinduláskor javasolt [60]. A CHIC vizsgálatban a kezdetben KS-dal kezelt, de arra nem megfelelően reagáló betegekben a tocilizumab hozzáadott terápiaként javította a klinikai képet és a túlélést [57]. Végül, az eddigi legnagyobb COVID-19 terápiás vizsgálatban (RECOVERY; 4116 beteg) invazív lélegeztetésre, nem invazív oxigénterápiára és egyikre sem szoruló (kontrollcsoport) betegeket vizsgáltak. Kiinduláskor a betegek 82%-a KS-okat kapott. A kórházi kezelést igénylő, hypoxiás (IIB-III. stádiumú) betegekben a tocilizumab csökkentette a halálozást, javította a kórházból élve hazabocsátás esélyét. Az invazív lélegeztetést nem igénylőkben csökkentette a halálozást és a respirátor kezelés szükségességét [66]. A tocilizumab néhány vizsgálatban viszont nem volt hatékony, de ezekben vagy túl korai stádiumú betegeken alkalmazták, vagy nem igazolták a citokinvihar jelenlétét biomarkerekkel [67-70]. Összességében a tocilizumab rutinszerű alkalmazását, különösen a korábbi stádiumokban, illetve jelentős gyulladás hiányában nem javasolják, de a kortikoszteroidokra nem reagáló, igazolt MIS-C-ben szenvedő betegcsoportokban igen [7, 57]. Ilyenkor a kortikoszteroid kezelés folytatása mellett kombinációban javasolt hozzáadni a tocilizumabot [7, 57].

A JAK-gátlók közül a baricitinib mind antivirális, mind gyulladásgátló, a citokinvihart csökkentő, immunregulációt helyreállító hatásokkal rendelkezik [71, 72]. A baricitinib remde-

sivirrel kombinációban súlyos, respirátor kezelést igénylő (IIB-III. stádiumú) betegekben szignifikánsan javította a klinikai státuszt, és csökkentette a gyógyulásig eltelt időt. Enyhé-középsúlyos, illetve moribund betegekben nem észleltek hatékonyságot [73]. Az FDA ez alapján EUA engedélyt adott a baricitinib-remdesivir kombináció használatára súlyos COVID-19-ben (IIB-III.) [58, 74]. Az EULAR is ajánlja ezt a kombinációt a IIB-III. stádiumban [7].

Egyéb alkalmazható készítmények

Az autoinflammáció (NLRP3 inflammaszóma-aktiváció, IL-1 β -termelés) szerepét is igazolták COVID-19-ben. Ezek alapján az IL-1-receptor antagonist (IL-1Ra) anakinra súlyos betegségben (IIB-III. stádium) szintén javította a túlélést [75]. Az anakinra pneumóniás, kórházban kezelt betegekben korán alkalmazva, KS-dal vagy a nélkül szintén hatékonynak bizonyult [76]. Ezzel szemben az említett CORIMUNO-19 vizsgálatban, ahol hypoxia volt, de a betegek nem igényeltek respirátort (IIB. stádium), az anakinra nem volt hatékony [77]. Középsúlyos esetekben, az anakinra szintén hatástalannak bizonyult [7]. Az anakinra alkalmazása kiemelten fontos a gyermekkorú PIMS-ben [40]. Korai vizsgálatok történtek az anti-IL-1 β antitest canakinumabbal is [78], de a futó RCT-vizsgálatok eredményeit még nem publikálták. Mindenesetre nagyobb, RCT-vizsgálatok hiányában ezen szereket egyelőre rutinsze-

rően nem javasolják [7]. Kifejezett MIS-C eseteiben, a tocilizumab hatástalansága esetén alkalmazása megfontolandó [7].

Az IL-6-receptor gátló sarilumab III. stádiumú betegekben szintén javította a túlélést, valamint az ITO-ról és kórházból elbocsátás esélyét [61, 65]. Ezzel szemben a SARI-RAF kisebb tanulmányban pneumoniás, magas gyulladásos értékeket mutató, de invazív lélegeztetést nem igénylő (IIB. stádium) betegeket kezelve nem észleltek klinikai javulást, és hosszabb túlélést a kontrollal szemben [79]. A szponzor által folytatott nagy fázis III vizsgálatban a sarilumab ugyancsak nem teljesítette a kitűzött végpontokat, csupán numerikusan javult a kórházi elbocsátás aránya [80]. A sarilumabot szintén tovább kell vizsgálni célzott, homogén betegcsoportokban [7].

A nagy dózisú humán intravénás immunglobulin (IVIG) COVID-19-ben történő alkalmazására vonatkozóan nagyon kevés megbízható vizsgálatot ismerünk. Egy 59 betegen történt kontrollált tanulmányban a kezdeti kezelés sikertelensége után alkalmazott IVIG klinikai javulást eredményezett [81], de egy hasonló tervezésű vizsgálatban az IVIG más antivirális szerekkel kombinálva nem volt hatékony [82]. Az IVIG alkalmazása immunmoduláns hatása révén elsősorban a MIS fázisában jöhet szóba, de igen drága, és hatékonysága nem vetekszik a KS-okéval, illetve citokin-gátlókéval. Emellett potenciálisan védhet a bakteriális felülfertőződés ellen is [1, 63]. Ultimó refugiumként, kritikus esetekben, valamint szekunder immundeficiencia esetén megpróbálható [1, 7, 63].

Végül, a gyógyult betegekből nyert rekonvaleszcens plazma, amely alapvetően antivirális kezelésként fogható fel [83], reumatológiai kórképekben az EULAR ajánlása szerint akkor jön szóba, ha a betegekből immunglobulin-hiány alakul ki [7]. Egyébként a COVID-19 előrehaladott, gyulladásos szakaszában hatástalan [84].

Nem javasolt készítmények

Korábban több reumatológiában sikerrel alkalmazott szer (chloroquin [CQ], hydroxychloroquin [HCQ], leflunomid, cyclosporin A) esetében felvetődött hatásosság, de valódi bizonyítékok híján, illetve mellékhatásaik miatt (pl. HCQ-arrhythmia) ezek hiteles evidenciák hiányában nem javasoltak [7, 85]. Külön kiemelendő, hogy a korábban favorizált HCQ több kontrollált tanulmányban hatástalan volt enyhe-középsúlyos esetekben. Súlyos esetekben pedig kifejezetten rontotta a prognózist [7, 86].

Összegzés

Összességében elmondható, hogy MIS jelei esetében először KS adása javasolt, ezen belül a dexamethason preferált (6 mg per os vagy IV maximum 10 napig), de metilprednizolon is szóbajön (az első napon 250 mg, majd 4-5 napig 80 mg vagy 0,5-1 mg/tskg/nap) (1. táblázat). Ha a KS-kezelés leg-

feljebb 3-5 nap után nem eléggé hatékony, citokingátló javasolt (elsősorban tocilizumab vagy baricitinib [utóbbi remdesivirrel kombinálva], ezek hatástalansága esetén anakinra) a kortikoszteroid kezelés folytatása mellett. Sürgető, romló esetekben hamarabb is elkezdhető az immunszuppresszió intenzifikációja. Az IVIG a fenti szerekre refrakter esetekben, illetve szekunder immunhiány esetén javasolt.

Ki kell még emelnünk, hogy a fentiekben kizárólag a gyógyszeres kezelésre koncentráltunk. A reumatológiában használatos egyéb kezelési eljárások (pl. fizioterápia, balneoterápia, pszichoterápia, mozgásszervi rehabilitáció) szintén igen fontos, nemcsak az akut COVID-19, hanem a post-COVID szindróma kezelésében is [87, 88]. A mozgásszervi rehabilitációs kórházak és a gyógyfürdők kifejezetten alkalmasak lehetnek a COVID-19 maradványtüneteinek ellátására [87, 88].

Az arthritises és autoimmun reumatológiai betegek ellátása a COVID-19 járvány idején

A gyulladásos és autoimmun reumatológiai betegek kapcsán elsősorban az merül fel, milyen megközelítést alkalmazunk terápiájuk, gondozásuk során a COVID-19 járvány alatt. Kiemelt kérdés az immunszuppresszív gyógyszerek alkalmazása. Mivel, mint láttuk, a reumatológiai betegekben megnő a COVID-19 kialakulásának rizikója [4], egy újabb aspektus lehet a már SARS-CoV-2 fertőzött reumatológiai beteg kérdése, szerencsére ma még viszonylag kevés ilyen beteg van.

A reumatológiai gondozás alapelvei

A legtöbb nemzetközi és hazai ajánlás hangsúlyozza, hogy a COVID-19 pandémia idején minimálisra kell csökkenteni az orvos-beteg találkozások frekvenciáját [9, 12, 89, 90]. A brit NICE hatóság kifejezetten hangsúlyozza, hogy a reumatológiai betegek lehetőleg kísérel nélkül érkezzenek; autóval utazzanak, egyedül, ne tömegközlekedéssel; a gyermekeket csak egy szülő kísérje; a vizitre ne érkezzenek korábban; az épületen kívül vagy az autójukban várakozzanak amíg sorra nem kerülnek; az épületen belül egyenes úton jussanak a rendelőbe; a váróban a lehető legrövidebb ideig tartózkodjanak; a kezeléseket (infúzió) lehetőleg azonnal kapják meg, és ha lehet, az infúziós kezelést javasolt subcutan szerre (vagy tablettára) váltani [90]. A subcutan és tablettás, a kórházban kiadott gyógyszerekért, ha lehet, ne a beteg, hanem az egészséges hozzátartozó menjen el [90]. Az EULAR ajánlás azt is kiemeli, hogy teljes nyugalomban levő alapbetegség esetén a rendszeres laboratóriumi kontrollok időintervalluma átmenetileg nyújtható [9]. Akiknél pedig lehet, a telemedicinát alkalmazzák a kontroll, gyógyszerfelírás (EESZT!) kapcsán [89]. A telemedicina feltételeit (megfelelő hardware, wifi-ellátottság, képzett felhasználó), az adatvédelmet és a minőségbiztosítási szabályokat be kell tartani [89]. A telemedicina

alkalmas a triázusra is, annak eldöntésére, hogy a beteg kérdései online is megválaszolhatók-e (a betegséget, gyógyszerelést, vakinációt illetően), vagy személyes megjelenésre van szükség. Utóbbi esetben ugyancsak eldönthető, hogy a vizit sürgős vagy halasztható [9, 89, 91]. Az online triázst több hazai centrumban is alkalmazzák, és az előjegyzés előtti besorolás alkalmazható a COVID időszakon túl is [91].

Több hazai és nemzetközi szervezet mellett a Magyar Reumatológusok Egyesülete (MRE) is kiadott egy útmutatót a reumabetegek számára [12]. Az ajánlás kiemeli, hogy a koronavírus-fertőzés súlyos vagy halálos formájának rizikótényezői elsősorban az idősor, az ismert szívbetegség, tüdőbetegség, cerebrovasculáris betegségek és a cukorbetegség. Az ajánlásban javaslatokat teszünk a járványügyi szempontok (maszkviselés, higiéné, utazás, tömegek elkerülése) mellett arra is, hogy légúti tünetek, láz esetén jelentkezzenek házi orvosuknál, és a szakorvossal beszéljék meg az immunuszuppresszív kezelés kérdéskörét (lásd alább) [12].

Immunszuppresszív kezelés a COVID-19 alatt

Mindenekelőtt le kell szögezni, hogy, mint láttuk, az autoimmun-reumatológiai alapbetegség fokozott rizikót jelenthet a SARS-CoV-2 fertőzés szempontjából [4]. Ami a gyógyszeres kezelést illeti, a megelőző tartós KS-terápia összefüggött a súlyosabb kimenetellel, míg az anti-TNF-kezelés inkább javította azt [4]. Korábban láttuk, hogy a fertőzési hajlamot a korábbi tartós kortikoszteroid-kezelés fokozta, de a TNF-gátlók, főleg monoterápiában, inkább csökkentették a súlyos kimenetel valószínűségét [4]. Az egyéb non-TNF-biológikumokkal és JAK-gátlókkal kapcsolatban kevesebb adatunk van [9, 13, 92]. A legtöbb vélemény, ajánlás szerint a gyulladássos-autoimmun betegség aktivitása kockázatosabb ebből a szempontból, mint a konvencionális vagy célzott betegségmódosító gyógyszeres kezelés [9–12, 63, 90, 93]. RA-ban a fokozott gyulladássos aktivitás megnöveli a súlyos fertőzések kockázatát [93, 94], és a fertőzés maga is az alapbetegség fellángolását okozhatja [93, 95]. A betegségaktivitás és az infekció tehát circulus vitiosus hozhat létre [93]. Metaanalízisekben a methotrexat (MTX) sem növelte a fertőzési rizikót [96].

A gyulladássos és autoimmun reumatológiai kórképek kezelés nélkül vagy a dózisok ritkítása miatt fellángolhatnak, ami önmagában fokozott fertőzési rizikót jelent. Mindezek alapján, amint azt nemzetközi ajánlások (EULAR, ACR, NICE) [9, 13, 90, 92], itthon pedig az MRE elnökségi állásfoglalása [12] is kiemelik, nem javasolt az alkalmazott immunuszuppresszív/immunomoduláns kezelés leállítás, sőt, a dóziscsökkentés vagy a kezelési intervallumok növelése sem. Nem fertőzött, stabil állapotú betegben a konvencionális szintetikus (csDMARD), biológiai (bDMARD), illetve célzott szintetikus betegségmódosító gyógyszerek (tsDMARD) folytatása javasolt arthritisekben és szisztémás autoimmun reumatológiai kórképekben is [10–12]. Az ACR ajánlása szerint szükség

esetén alacsony dóziszú KS (≤ 10 mg prednisolon ekvivalens) is indítható, és folytatása a lehető legkisebb dózisban javasolt [10, 13]. A KS-ok hirtelen abbahagyása nem ajánlott még súlyos fertőzés esetén sem [10, 13, 90]. Nincs ellenjavallata annak sem, hogy újonnan induljon célzott (bDMARD vagy tsDMARD) terápiás kezelés, amennyiben azt a betegség aktivitása indokolja [10–12, 63, 93]. Kizárólag a lázas, akut COVID-19 képezheti a csDMARD, bDMARD és tsDMARD kezelés felfüggesztésének indikációját [3, 9, 92, 97]. Meg kell jegyeznünk, hogy egyes bDMARD és tsDMARD szerek „repurposing” révén bekerültek a COVID-19 terápiájába [3, 8]. Ma még azonban nem egyértelmű, hogy a korábban tocilizumabot, baricitinibet kapó arthritises beteg aktív COVID-19 alatt folytathatja-e ezt a kezelést [92]. Az EULAR ajánlásait a 2. táblázat tartalmazza [9].

Röviden szóljunk a nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) szerekről. Bár elsősorban állatkísérletekben nyert adatok alapján felmerült, hogy az ibuprofen és esetleg más NSAID-ok, pl. paracetamol fokozhatják a vírusreceptor ACE2 expresszióját, és ezért az NSAID-kezelés teoretikusan fokozza a vírusfertőzés rizikóját [97, 98]. Erre vonatkozóan azonban megbízható humán tudományos adatok nincsenek. A szakmai szervezetek (Európai Gyógyszerügynökség [EMA], ACR, EULAR, nemzeti reumatológiai társaságok) sem tekintik ellenjavalltnak az NSAID-kezelést nem fertőzött reumatológiai betegekben [10, 11, 13, 93, 99, 100].

Ami a már korábban kezelt, stabil állapotban lévő, illetve az újonnan diagnosztizált és aktív reumatológiai betegségben szenvedő, de SARS-CoV-2 fertőzésnek ki nem tett betegeket illeti, az EULAR ajánlását a 2. táblázat mutatja [9]. Az ACR részletesebb útmutatást közöl ezekkel a betegekkel kapcsolatban. Amennyiben az alapbetegség jól kontrollált, KS-ok, csDMARD-ok, bDMARD-ok és tsDMARD-ok is folytathatók. Korábban észlelt súlyos, életveszélyes szervi manifesztációk esetén a DMARD-ok dózisát nem szabad csökkenteni [13]. Újkeletű vagy aktív alapbetegség esetén csDMARD indítható és váltható. csDMARD mellett nem jól kontrollált, aktív betegség esetén bDMARD vagy tsDMARD újonnan indítható. Ha szükséges, kisdóziszú KS (≤ 10 mg prednisolon ekvivalens) vagy NSAID adható. Súlyos, életet veszélyeztető reumatológiai kórképekben (pl. lupus nephritis, vasculitis) nagy dóziszú KS-kezelés és DMARD indítása javasolt [13]. Újonnan felismert SLE-ben antimaláriás szerek (CQ/HCQ) indítása javasolt teljes dózisban. Terhes SLE-s betegekben a CQ/HCQ folytatása kívánatos, ha szükséges, belimumab indítható [13].

Az MRE elnökségének ajánlása a gyógyszerekre vonatkozóan kiemeli, hogy az autoimmun-gyulladássos reumatológiai kórkép és az immunuszuppresszív terápia valószínűleg nem jelent komoly rizikót a betegeknek nézve. Ezzel szemben az alapbetegség az, amely kezelés nélkül fellángolhatna, és az önmagában is fokozott fertőzés rizikót jelent. Mindezek alapján nincs okunk az alkalmazott immunuszuppresszív gyógyszerek dózisának csökkentésére, a kezelés szüneteltetésére vagy leállítására [12].

2. táblázat. Az EULAR ajánlásai a reumatológiai betegek kezelésére a COVID-19 pandémia alatt [9]

Átfogó elvek

1. Jelenleg nincs sok bizonyíték arra, hogy a reumatológiai betegek nagyobb eséllyel fertőződnek meg, mint mások, de a megfertőződés után prognózisuk rosszabb.
2. A reumabetegekben kialakuló COVID-19 kezelését olyan szakember végezze (pulmonológus, infektológus, belgyógyász), aki járatos ennek a betegségnek az ellátásában.
3. A reumatológusok vezető szakértők a betegek immunszuppresszív kezelésében, ezért bevonásuk indokolt azon döntésekbe, melyben a gyógyszerelés folytatásáról vagy felfüggesztéséről van szó.
4. Egyre többet tudunk a csDMARD-, bDMARD- és tsDMARD-szerek alkalmazásáról súlyos COVID-19-ben. Emiatt a reumatológusoknak segíteniük kell a helyi, regionális vagy országos COVID-19 ellátásban. A súlyos COVID-19 immunszuppresszív kezelése multidiszciplináris feladat.
5. A csDMARD, bDMARD és tsDMARD gyógyszerek egyenletes elérhetősége a súlyos COVID-19 betegek és a reumatológiai betegek számára társadalmi felelősség és összehangolt szervezést igényel. Emiatt a DMARD-szerek alkalmazása COVID-19-ben elsősorban klinikai vizsgálatok keretében javasolt.

Ajánlások

1. A reumatológiai betegek minden tekintetben tartsák be a prevencióra és kontrollokra vonatkozó, a helyi egészségügyi hatóságok által elrendelt szabályokat.
2. A reumatológiai betegeknek általánosságban ugyanazon szabályokat kell betartaniuk, mint más betegeknek.
3. Azok a reumatológiai betegek, akiknél nincs feltételezett vagy igazolt COVID-19 betegség, változatlan formában folytassák gyógyszeres kezelésüket, beleértve az NSAID, kortikoszteroid, csDMARD, bDMARD, tsDMARD, osteoporosis elleni szereket, fájdalomcsillapítókat.
4. Ha az alapbetegség és annak gyógyszeres beállítottsága stabil, nincs jele gyógyszer toxicitásnak, a rendszeres személyes kontrollok és laboratóriumi vizsgálatok átmenetileg felfüggeszthetők. Ha szükséges, online konzultáció (telemedicina) tartható.
5. Ha az alapbetegség aktív, a gyógyszeres kezelést nemrég kezdték vagy módosítást igényel, vagy ha gyógyszer toxicitás jelei észlelhetők, a beteg és reumatológusa egyeztessen, mérjék fel a személyes találkozás rizikóját, és együtt döntsenek a személyes vagy online vizitről.
6. Ha a reumatológiai beteg személyes ambuláns megjelenést, nappali kezelést vagy bármilyen más kórházi tartózkodást igényel, a helyi iránymutatások mentén törekedni kell az infekció megelőzésére, beleértve a személyes védőeszközök használatát.
7. Ha a reumatológiai beteg SARS-CoV-2 fertőzött személy kontaktja, vírusesztelést igényel.
8. Ha a beteg reumatológiai betegsége és a COVID-19 miatt krónikus kortikoszteroid kezelést kap, ezt folytatni kell.
9. Ha a reumatológiai beteg enyhe COVID-19 tüneteket* mutat, a DMARD-kezelés potenciális változtatása egyénileg mérlegelendő.
10. Ha az enyhe tüneteket mutató COVID-19 betegben romlás** mutatkozik, azonnal lássa a COVID-19 kezelésében jártas szakember.
11. Ha a reumatológiai beteg szignifikáns*** COVID-19 tünetek miatt kórházi kezelést igényel, a helyi COVID-19 kezelési ajánlásoknak megfelelő ellátásban részesüljön.
12. A COVID-19 tüneteit nem mutató reumatológiai betegek ellenőrizzék oltási státuszukat, elsősorban az influenzára és pneumococcusra vonatkozóan.
13. Ha a reumatológia beteg kortikoszteroid vagy cyclophosphamid kezelést kap, Pneumocystis jirovecii profilaxis indokolt.

* Enyhe tünetek: a megfázás tünetei (láz [<38 °C], torokfájás, orrfolyás, orrdugulás, anosmia, dysgeusia, fáradtság, myalgia, arthralgia duzzanat nélkül, anorexia, hasmenés).

** Romlás: A korábban enyhe tüneteket mutató betegben a láz ≥ 38 °C vagy légzési nehezítettség vagy tachypnoe (> 20 /perc) vagy hypoxia vagy cyanosis jelentkezik.

*** Szignifikáns COVID-19: még súlyosabb tünetek.

SARS-CoV-2-nek kitett és fertőzött reumatológiai betegek

A gondozott reumatológiai betegek kapcsán az EULAR nyitott egy COVID-19 adatbázist, és havonta adnak ki újabb jelentést

[101]. A 2021. márciusi állás szerint az adatbázisban több mint 6000 beteg szerepel. A legtöbb beteget Franciaország (31%), az Egyesült Királyság (13%) és Németország (12%) szolgáltatta. Magyarország eddig 42 esetet jelentett, ami 0,7%-nak felel meg. A betegek kétharmada nő, az átlag-

életkor 55 év. A betegek 4%-a 18 év alatti, 30%-a 65 feletti. A leggyakoribb diagnózisok: 37% RA, 16% axialis vagy perifériás SpA, 12% PsA és 6% SLE. A betegek 36%-a igényelt kórházi ellátást. A betegek 80%-a kapott DMARD-ot, ebből 43% célzott terápiát. A legfőbb tünetek a láz (62%), köhögés (56%), légszomj (36%), fáradtság (27%), anosmia (26%) és dysgeusia (25%) voltak [101].

Ami a fertőzött reumatológiai betegek gyógyszeres kezelését illeti, az EULAR erre vonatkozó útmutatását a 2. táblázat mutatja [9]. Az ACR 2021-ben megjelent ajánlása szerint SARS-CoV-2 expozíció esetén a NSAID-szerek és szulfasalazin folytatható. A DMARD-ok az IL-6-gátlók kivételével átmenetileg felfüggesztendők, és kéthetes, tünetmentes obszerváció után újra indíthatók. Egyedi esetekben, a beteggel egyeztetve, anti-IL-6-receptorkezelés alkalmazható. Dokumentált COVID-19-betegségben, a súlyosságtól függetlenül, minden DMARD átmenetileg felfüggesztendő. A KS felfüggesztése a hypadrenia veszélye miatt még ekkor sem javasolt. Bizonyos indokolt esetekben IL-6-gátló adható. Enyhe esetekben (nincs vagy enyhe a pneumonia, ambuláns kezelés, otthoni karantén) a tünetmentességet követő 7–14 napon belül a gyógyszerek (immunszuppresszív szerek, DMARD-ok) újra indíthatók. A SARS-CoV-2 PCR pozitív, de tünetmentes betegeknél a kezelés az első PCR-pozitivitást követő 10–17 napos megfigyelési periódust követően indítható újra. A súlyos COVID-19 után a kezelés folytatása egyénileg mérlegelendő [10, 13]. Több ajánlás is megfogalmazza, hogy a COVID-19 kezelésében is felmerülő gyógyszerek, így a KS-ok, IL-6-receptorgátlók, baricitinib folytatása egyéni megítélést igényel [9, 92]. Összegzésként elmondhatjuk, hogy, súlyosságtól függetlenül, csak a tünetes COVID-19-betegekben kell a DMARD-terápiát felfüggeszteni. SARS-CoV-2 pozitivitás, de tünetmentesség esetén az ACR szerint egy kb. 2 hetes megfigyelési periódust követően lehet a gyógyszereket újra indítani [13], míg az EULAR ajánlása szerint a PCR-pozitív, tünetmentes, illetve enyhe tünetes betegeknél a felfüggesztést egyénileg javasolt mérlegelni [9].

A reumatológiai betegek SARS-CoV-2 elleni vakcinációja

A SARS-CoV-2 elleni vakcinákkal kapcsolatos részleteket, a variánsokat és az általános népelességre vonatkoztatott gyakorlati útmutatásokat itt most nem említjük. Ezekkel kapcsolatban utalunk a közelmúltban megjelent összefoglalókra [102–104]. Ami az autoimmun-gyulladásos reumatológiai betegeket illeti, az EULAR állásfoglalást adott ki, melyben minden betegnek javasolják az összes EU-ban engedélyezett oltást. Ugyanez vonatkozik a KS-okat, MTX-ot, bDMARD-ot és tsDMARD-ot szedő betegekre is. A rituximab kapcsán, mivel ez a szer a B-sejteket gátolva csökkentheti az oltásra adott immunválaszt, a kezelőorvossal való konzultációt követően, a rituximab beadása után legalább 3 hónap várakozást java-

solnak [15]. Az ACR részletes ajánlásában kiemeli, hogy a reumatológusnak kell a beteg vakcinációs státuszát követni, a védőoltás részleteit megbeszélni. Mérlegelni kell az alapbetegséggel, kezeléssel, korral, nemmel összefüggő tényezőket, mert ezek befolyásolhatják a vakcináció sikerességét. Elvileg az autoimmun reumatológiai betegeknél, a fertőzés iránti fokozott kockázataik miatt, előnyt kellene élvezniük az általános népelességgel szemben. Egyedül a vakcina összetevőivel szembeni allergia képez ellenjavallatot a betegek oltása során. Egyes gyógyszerek csökkenthetik a vakcinára adott választ. Csupán elviekben jön szóba, hogy a SARS-CoV-2 elleni vakcina hatására az alapbetegség fellángol, vagy újkeletű autoimmunitás lép fel. Ez rendkívül ritka, és a vakcináció előnye messze túlszárnyalja a kockázatokat. Az oltás gyakorlatával kapcsolatban az ACR munkacsoportja kiemeli, hogy egyik (FDA által engedélyezett) vakcina sem preferálható; az első és második dózist ugyanazzal a vakcinával kell végezni; a vakcináció előtt és után a rutin laboratóriumi vizsgálat, beleértve az antitestteszteket, nem javasolt; a járványügyi szabályokat a két védőoltás után is be kell tartani; a reumatológiai betegeknél egy háztartásban élők oltását is forszírozni kell a beteg védelme érdekében; a védőoltás beadása a lehető leghamarabb, az alapbetegség súlyosságától függetlenül történjen (kivéve az olyan súlyos állapotot, amikor a beteg ITO-n fekszik) [16].

A reumatológiai gyógyszereket illetően némi ellentmondás van az amerikai és európai gyakorlat között [15, 16]. Az ACR a KS-ok, CQ/HCQ, sulfasalazin, leflunomid, mycophenolat mofetil, azathioprin, oralis cyclophosphamid (CYC), bDMARD-ok esetében semmilyen változtatást nem javasol a terápiában és a vakcináció időzítésében. Néhány korábbi vizsgálatra hivatkozva azonban a MTX és a JAK-gátlók esetében egyhónapos szünetet javasol a vakcináció után. Szintén szünetet javasol a védőoltás után az abatacept (egy hét), intravénás CYC (egy hét) és rituximab (2–4 hét) esetében [16]. Az EULAR azonban csak a rituximab esetében, a B-sejt-gátlásra és a következményes csökkent ellenanyagválaszra hivatkozva javasolja a vakcináció utáni szünet tartását [15]. Ami a MTX-ot illeti, míg korábban, más vakcinákkal (pl. influenza) kapcsolatban valóban felmerült, hogy szünet tartása mellett az oltás hatékonyabb lehet [16, 105], újabban a SARS-CoV-2 elleni oltással kapcsolatban azt találták, hogy a MTX folyamatos alkalmazása mellett ugyanolyan hatékony a vakcina, legalábbis az mRNS-oltás esetében [106]. Az antitestválasz ugyancsak változatlanul jó volt a JAK-gátló tofacitinib, valamint a többi vizsgált DMARD esetében is, kivéve a rituximabot [106].

Mindezek alapján született meg az MRE elnökségének COVID-19 vakcinációs útmutatása [14]. Ebben, követve a nemzetközi és hazai ajánlásokat, minden krónikus autoimmun-reumatológiai betegnek javasoljuk a SARS-CoV-2 elleni védőoltás beadását. Az útmutatás kiemeli, hogy a védőoltás előnyei jóval meghaladják az elmaradásból következő veszélyeket; az oltás megfelelő idő eltelte után a COVID-19 betegségben átesetteknek is javasolt, és a jelenleg Magyaror-

szágon elérhető oltóanyagok mindegyike biztonságosnak tekinthető. Az útmutató kitér az egyes vakcinák alapvető sajátosságaira, az alkalmazás módjára, a lehetséges ellenjavallatokra és mellékhatásokra. Mivel egyes vakcinák csak az autoimmun alapbetegség stabil állapotában alkalmazhatók, az MRE elnöksége felhívja a betegek figyelmét, hogy ennek megítélése, valamint bármilyen más kérdés kapcsán forduljanak kezelőorvosukhoz. Az immunszuppresszív kezelés kapcsán ez az ajánlás is úgy nyilatkozik, hogy a kisdózisú KS-ok, csDMARD-, bDMARD- és tsDMARD-szerek többsége esetén a vakcinák biztonságosan alkalmazhatók, és a vakcináció miatt a legtöbb gyógyszer alkalmazását nem kell felfüggeszteni. A CYC-kezelést érdemes a vakcinadózisok beadását követő hétre, a rituximabkezelést pedig a második oltást követő 2–4. hétre időzíteni, amennyiben lehetséges. Egyebekben a reumatológiai gyógyszerek adagolását nem szükséges módosítani a védőoltás előtt és után [14].

IRODALOM

- [1] Szekanez Z, Bálint P, Balog A, Czirják L, Géher P, Kovács L, Kumánovics G, Nagy Gy, Rákóczi É, Szamosi Sz, Szűcs G, Constantin T. A COVID-19 fertőzés immunológiai és reumatológiai vonatkozásai. *Immunol Szemle*. 2020; 12(2): 5-17.
- [2] Szekanez Z, Bálint P, Balog A, Barta Zs, Czirják L, Géher P, Kovács L, Kumánovics G, Nagy Gy, Rákóczi É, Szamosi Sz, Szűcs G, Vályi-Nagy I, Várkonyi I, Constantin T. COVID-19: a citokinviaron innen és túl... *Immunol Szemle*. 2020; 12(4): 5-17.
- [3] Szekanez Z, Bogos K, Constantin T, Fülesdi B, Müller V, Rákóczi É, Várkonyi I, Vályi-Nagy I. Antivirális és gyulladáscsökkentő kezelési lehetőségek COVID-19-ben. *Orv Hetil*. 2021; 162: 643-51.
- [4] Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2020.
- [5] Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D, et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2020; 19(8): 102597.
- [6] Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1033-4.
- [7] Alunno A, Najm A, Machado PM, Bertheussen H, Burmester GR, Carubbi F, et al. EULAR points to consider on pathophysiology and use of immunomodulatory therapies in COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2021.
- [8] Cavalli G, Farina N, Campochiaro C, De Luca G, Della-Torre E, Tomelleri A, et al. Repurposing of Biologic and Targeted Synthetic Anti-Rheumatic Drugs in COVID-19 and Hyper-Inflammation: A Comprehensive Review of Available and Emerging Evidence at the Peak of the Pandemic. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 598308.
- [9] Landewe RB, Machado PM, Kroon F, Bijlsma HW, Burmester GR, Carmona L, et al. EULAR provisional recommendations for the management of rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(7): 851-8.
- [10] ACR. COVID-19 Clinical Guidance for Adult Patients with Rheumatic Diseases. <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR-COVID-19-Clinical-Guidance-Summary-Patients-with-Rheumatic-Diseases.pdf>. 2020.
- [11] EULAR. European League Against Rheumatism. EULAR Guidance for patients COVID-19 outbreak. https://www.eular.org/eular_guidance_for_patients_covid19_outbreak.cfm. 2020.
- [12] MRE. A Magyar Reumatológusok Egyesülete Elnökségének állásfoglalása. Útmutatás a gyulladáscsökkentő reumatológiai és immunológiai kórképekben szenvedő betegek kezelésével és ellátásával kapcsolatosan a koronavírusfertőzés lehetőségének vonatkozásában. *Magyar Reumatol*. 2020; 61: 41.
- [13] Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bermas BL, et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 3. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73(2): e1-e12.
- [14] MRE. A Magyar Reumatológusok Egyesülete Elnökségének állásfoglalása. Útmutatás a gyulladáscsökkentő reumatológiai és immunológiai kórképekben szenvedő betegek koronavírus elleni védőoltásával kapcsolatosan. *Magyar Reumatol*. 2021; 62: 4-7.
- [15] EULAR. EULAR View-points on SARS-CoV-2 vaccination in patients with RMDs. https://www.eular.org/eular_sars_cov_2_vaccination_rmd_patients.cfm. 2020.
- [16] ACR. COVID-19 Vaccine Clinical Guidance Summary for Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/COVID-19-Vaccine-Clinical-Guidance-Rheumatic-Diseases-Summary.pdf>. 2021.
- [17] Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(7): 859-66.
- [18] Gianfrancesco MA, Hyrich KL, Gossec L, Strangfeld A, Carmona L, Mateus EF, et al. Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registries. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2(5): e250-e3.
- [19] Fujinami RS, von Herrath MG, Christen U, Whitton JL. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin Microbiol Rev*. 2006; 19(1): 80-94.
- [20] Hussein HM, Rahal EA. The role of viral infections in the development of autoimmune diseases. *Crit Rev Microbiol*. 2019; 45(4): 394-412.
- [21] Ramadan N, Shaib H. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): A review. *Germs*. 2019; 9(1): 35-42.
- [22] Kanduc D, Shoenfeld Y. On the molecular determinants of the SARS-CoV-2 attack. *Clin Immunol*. 2020; 215:108426.
- [23] Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, Shimizu C, Newburger JW, Yashiro M, et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet*. 2008; 40(1): 35-42.
- [24] Marshall M. The lasting misery of coronavirus long-haulers. *Nature*. 2020; 585(7825): 339-41.
- [25] Caso F, Costa L, Ruscitti P, Navarini L, Del Puente A, Giacomelli R, et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun Rev*. 2020; 19(5): 102524.
- [26] Gagiannis D, Steinestel J, Hackenbroch C, Schreiner B, Hanne-

- mann M, Bloch W, et al. Clinical, Serological, and Histopathological Similarities Between Severe COVID-19 and Acute Exacerbation of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease (CTD-ILD). *Front Immunol.* 2020; 11: 5875-17.
- [27] Zhou Y, Han T, Chen J, Hou C, Hua L, He S, et al. Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases of COVID-19. *Clin Transl Sci.* 2020; 13(6): 1077-86.
- [28] Zinserling VA, Semenova NY, Markov AG, Rybalchenko OV, Wang J, Rodionov RN, et al. Inflammatory Cell Infiltration of Adrenals in COVID-19. *Horm Metab Res.* 2020;52(9):639-41.
- [29] Merrill JT, Erkan D, Winakur J, James JA. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat Rev Rheumatol.* 2020; 16(10): 581-9.
- [30] Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol.* 2020; 5(3): 279-84.
- [31] Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020; 382(20): e60.
- [32] Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382(17): e38.
- [33] Veres K, Lakos G, Kerenyi A, Szekanez Z, Szegedi G, Shoenfeld Y, et al. Antiphospholipid antibodies in acute coronary syndrome. *Lupus.* 2004; 13(6): 423-7.
- [34] Harzallah I, Deblquis A, Drenou B. Frequency of lupus anticoagulant in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(10): 2778.
- [35] Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020; 46(6): 1089-98.
- [36] Shoenfeld Y, Blank M, Cervera R, Font J, Raschi E, Meroni PL. Infectious origin of the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(1): 2-6.
- [37] Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, Hoda D, Hunter B, Silver A, et al. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020; Epub 2020 Oct 6.
- [38] Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol.* 2020; 16(8): 413-4.
- [39] Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10239): 1771-8.
- [40] Constantin T, Andrási N, Ponyi A, Goschler Á, Ablonczy L, Kincs J, Csóka M, Egyed B, Horváth Zs, Horváth Zs, Kalocsai K, Káposzta R, Kardics K, Kemény V, Mosdósi B, Pék T, Tóth A, Tory K, Tölgyesi A, Ónózó B, Vágó H, Vilmányi Cs, Weiser P, Szekanez Z, Kovács G, Szabó A. A gyermekkori koronavírus-fertőzést követő sokszervi gyulladás diagnosztikája és kezelése. *Orv Hetil.* 2021; 162: 652-67.
- [41] Sokolovsky S, Soni P, Hoffman T, Kahn P, Scheers-Masters J. COVID-19 associated Kawasaki-like multisystem inflammatory disease in an adult. *Am J Emerg Med.* 2021; 39: 253 e1-e2.
- [42] Shaigany S, Gnirke M, Guttmann A, Chong H, Meehan S, Raabe V, et al. An adult with Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. *Lancet.* 2020; 396(10246): e8-e10.
- [43] Li Y, Zheng Q, Zou L, Wu J, Guo L, Teng L, et al. Kawasaki disease shock syndrome: clinical characteristics and possible use of IL-6, IL-10 and IFN-gamma as biomarkers for early recognition. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019; 17(1): 1.
- [44] Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2(6): e325-e31.
- [45] Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020.
- [46] Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against C-P-ACSG. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020; 324(6): 603-5.
- [47] Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021.
- [48] Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ.* 2020; 370: m3026.
- [49] Zhao YM, Shang YM, Song WB, Li QQ, Xie H, Xu QF, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EclinicalMedicine.* 2020; 25:100463.
- [50] Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, et al. Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol.* 2020; 11: 1648.
- [51] Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, Prates ET, Walker AM, Amos BK, et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *eLife.* 2020; 9.
- [52] Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383(2): 120-8.
- [53] Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383(18): 1757-66.
- [54] Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020; 39(5): 405-7.
- [55] Mudd PA, Crawford JC, Turner JS, Souquette A, Reynolds D, Bender D, et al. Distinct inflammatory profiles distinguish COVID-19 from influenza with limited contributions from cytokine storm. *Sci Adv.* 2020; 6(50).
- [56] Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020.
- [57] Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(6): 1101-36.
- [58] FDA. Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization. [Http://fdagov](http://fdagov). 2020.

- [59] Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; 117(20): 10970-5.
- [60] Sciascia S, Apra F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, Boero R, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol*. 2020; 38(3): 529-32.
- [61] The REMAP-CAP investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary report. medRxiv. 2021(Epub 2021 Jan 7).
- [62] Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, Selles P, Zahra H, Kadiane-Oussou NJ, et al. Impact of tocilizumab on mortality and/or invasive mechanical ventilation requirement in a cohort of 206 COVID-19 patients. *Int J Infect Dis*. 2020; 99: 491-5.
- [63] Ferro F, Elefante E, Baldini C, Bartoloni E, Puxeddu I, Talarico R, et al. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clin Exp Rheumatol*. 2020; 38(2): 175-80.
- [64] Lakatos B, Gopcsa L, Gondos E, Riczu A, Várnai Z, Nagy É, Molnár E, Bekő G, Bobek I, Reményi P, Szlávik J, Sinkó J, Vályi-Nagy I. Citokinellenes terápia az új típusú koronavírus okozta megbetegedés (COVID-19) kezelésében – tocilizumab elsőként való alkalmazása egy hazai infektológiai osztályon *Orv Hetil*. 2020; 161(26): 1070-7.
- [65] Gupta S, Wang W, Hayek SS, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2021; 181(1): 41-51.
- [66] RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with 3 COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a 4 randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv. 2021; Epub 2021 Feb 11.
- [67] Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia (Press Release). <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm>. 2020; Epub 2020 July 29.
- [68] Furlow B. COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2(10): e592.
- [69] Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(24): 2333-44.
- [70] Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaut P, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021; 181(1): 32-40.
- [71] Tsai YC, Tsai TF. Oral disease-modifying antirheumatic drugs and immunosuppressants with antiviral potential, including SARS-CoV-2 infection: a review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020; 12: 1759720X20947296.
- [72] Bronte V, Ugel S, Tinazzi E, Vella A, De Sanctis F, Cane S, et al. Baricitinib restrains the immune dysregulation in patients with severe COVID-19. *J Clin Invest*. 2020; 130(12): 6409-16.
- [73] Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020.
- [74] FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Drug Combination for Treatment of COVID-19. <http://fdagov>. 2020; Epub 2020 Nov 19.
- [75] Langer-Gould A, Smith JB, Gonzales EG, Castillo RD, Figueroa JG, Ramanathan A, et al. Early identification of COVID-19 cytokine storm and treatment with anakinra or tocilizumab. *Int J Infect Dis*. 2020; 99: 291-7.
- [76] Pontali E, Volpi S, Signori A, Antonucci G, Castellaneta M, Buzzi D, et al. Efficacy of early anti-inflammatory treatment with high doses IV Anakinra with or without glucocorticoids in patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Allergy Clin Immunol*. 2021.
- [77] Mariette X, Hermine O, Tharaux P-L. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021; Epub 2021 Jan 22.
- [78] Landi L, Ravaglia C, Russo E, Cataleta P, Fusari M, Boschi A, et al. Blockage of interleukin-1beta with canakinumab in patients with Covid-19. *Scientific reports*. 2020; 10(1): 21775.
- [79] Della-Torre E, Campochiaro C, Cavalli G, De Luca G, Napolitano A, La Marca S, et al. Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(10): 1277-85.
- [80] Sanofi provides update on Kevzara® (sarilumab) Phase 3 trial in severe and critically ill COVID-19 patients outside the U.S (Press Release). <https://www.sanoficom/en/media-room/press-releases/2020/2020-09-01-07-00-00>. 2020; Epub 2020 Sep 1.
- [81] Gharebaghi N, Nejadrahim R, Mousavi SJ, Sadat-Ebrahimi SR, Hajzadeh R. The use of intravenous immunoglobulin gamma for the treatment of severe coronavirus disease 2019: a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *BMC Infect Dis*. 2020; 20(1): 786.
- [82] Tabarsi P, Barati S, Jamaati H, Haseli S, Marjani M, Moniri A, et al. Evaluating the effects of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) on the management of severe COVID-19 cases: A randomized controlled trial. *Int Immunopharmacol*. 2021; 90: 107205.
- [83] Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B, Winters JL, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest*. 2020.
- [84] Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vazquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021; 384(7): 619-29.
- [85] WHO. COVID-19 clinical management: living guidance. <http://who.int>. 2021; Epub 2021 Jan 25.
- [86] Group RC, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(21): 2030-40.
- [87] Bogos K, Temesi G, Kerpel-Fronius A, Madurka I, Szilasi M, Varga J, Kovács G, AndrÉka P, SÁri Cs, KÉri Sz, Óváry Cs. A COVID-19 vírusfertőzÉsen átesett – és visszamaradó károsodásokat szenvedő – POSZT-COVID SZINDRÓMÁS betegek gondozási protokollja, Budapest. 2021.
- [88] Kardes S. Spa therapy (balneotherapy) for rehabilitation of survivors of COVID-19 with persistent symptoms. *Med Hypotheses*. 2021; 146: 110472.

- [89] Györfly Z, Békási S, Szathmári-Mészáros N, Németh O. A telemedicina lehetőségei a COVID-19-pandémia kapcsán a nemzetközi és a magyarországi tapasztalatok és ajánlások tükrében. *Orv Hetil.* 2020; 161(24): 983-92.
- [90] NICE. NICE COVID-19 rapid guideline: rheumatological autoimmune, inflammatory and metabolic bone disorders. www.nice.org.uk/guidance/ng167. 2020; Epub 2020 Apr 3.
- [91] Szekanecz Z, Szamosi Sz, Kerekes Gy, Szűcs G. Sürgősségi reumatológia: az időablaktól a triázsig. *Magyar Reumatol.* 2019; 60: 216-23.
- [92] ACR. COVID-19 Clinical Guidance for Adult Patients with Rheumatic Disease. <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR-COVID-19-Clinical-Guidance-Summary-Patients-with-Rheumatic-Diseases.pdf>. 2020.
- [93] Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev.* 2020: 102523.
- [94] Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(9): 2287-93.
- [95] Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52(1): 53-61.
- [96] Ibrahim A, Ahmed M, Conway R, Carey JJ. Risk of Infection with Methotrexate Therapy in Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine.* 2018; 8(1).
- [97] Qiao W, Wang C, Chen B, Zhang F, Liu Y, Lu Q, et al. Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiology.* 2015; 131(2): 97-106.
- [98] Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4): e21.
- [99] EMA. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>. 2020: Epub 2020 Mar 18.
- [100] Day M. Covid-19: European drugs agency to review safety of ibuprofen. *BMJ.* 2020; 368: m1168.
- [101] EULAR. EULAR Covid-19 Database. https://www.eular.org/eular_covid19_database.cfm. 2021.
- [102] Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature.* 2020; 580(7805): 576-7.
- [103] Dong Y, Dai T, Wei Y, Zhang L, Zheng M, Zhou F. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal transduction and targeted therapy.* 2020; 5(1): 237.
- [104] Szekanecz Z, Falus A. Védőoltások a COVID-19 pandémia ellen. *Lege Artis Med.* 2021: in press.
- [105] Park JK, Lee YJ, Shin K, Ha YJ, Lee EY, Song YW, et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(6): 898-904.
- [106] Boyarsky BJ, Ruddy JA, Connolly CM, Ou MT, Werbel WA, Garonzik-Wang JM, et al. Antibody response to a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021.

Prof. Dr. Szekanecz Zoltán, Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék. 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. e-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu