

Antivirális és gyulladásellenes kezelési lehetőségek COVID-19-ben

Szekanecz Zoltán dr.¹ ■ Bogos Krisztina dr.²
Constantin Tamás dr.³ ■ Fülesdi Béla dr.⁴ ■ Müller Veronika dr.⁵
Rákóczi Éva dr.¹ ■ Várkonyi István dr.⁶ ■ Vályi-Nagy István dr.⁷

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika, Reumatológia, Debrecen

²Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

⁴Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika, Debrecen

⁵Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pulmonológiai Klinika, Budapest

⁶Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Infektológiai Klinika, Debrecen

⁷Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

Az új típusú koronavírus-fertőzés (COVID-19) nagy terhet ró az egészségügyi ellátórendszerre és a társadalomra. A betegségnek három nagy szakasza van, melyek alapvetően meghatározzák a kezelést. Az I–IIA fázisban az antivirális, míg a IIB–III. fázisban a gyulladásgátló kezelés áll előtérben, melyhez intenzív terápiás, szupportív kezelés csatlakozik. A jelen ajánlás kizárólag a gyógyszeres kezelésre vonatkozik, és a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján foglalja össze a terápiás lehetőségeket. Emellett egy javasolt kezelési algoritmust is tartalmaz.

Orv Hetil. 2021; 162(17): 643–651.

Kulcsszavak: új típusú koronavírus-fertőzés (COVID-19), koronavírus, citokinvihar, antivirális kezelés, citokingátló kezelés, kortikoszteroid, interleukin-6-gátlás, Janus-kináz-gátlás, intravénás immunglobulin

Antiviral and anti-inflammatory therapies in COVID-19

The novel coronavirus infection (COVID-19) places a heavy burden on the health care system and our society. There are three major stages in the disease that fundamentally determine treatment approaches. Phases I–IIA require primarily antiviral treatment. In phases IIB–III, anti-inflammatory treatment is needed accompanied by intensive and supportive care. This recommendation applies only to pharmacotherapy and summarizes the therapeutic options based on the available evidence. It also includes a proposed treatment algorithm.

Keywords: novel coronavirus infection (COVID-19), coronavirus, cytokine storm, antiviral treatment, cytokine inhibition treatment, corticosteroid, interleukin-6 inhibition, Janus kinase inhibition, intravenous immunoglobulin

Szekanecz Z, Bogos K, Constantin T, Fülesdi B, Müller V, Rákóczi É, Várkonyi I, Vályi-Nagy I. [Antiviral and anti-inflammatory therapies in COVID-19]. Orv Hetil. 2021; 162(17): 643–651.

(Beérkezett: 2021. február 26.; elfogadva: 2021. március 22.)

Rövidítések

ARDS = (acute respiratory distress syndrome) akut légzési distressz szindróma; BCG = Bacillus Calmette–Guérin; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; CRP = C-reaktív protein; cTn = cardialis troponin; EUA = (emergency use authorization) sürgősségi használati engedélyeztetés; EULAR = (European League Against Rheumatism) Európai Reumatológiai Társaság; FDA = (U.S. Food

and Drug Administration) az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala; FiO₂ = (fraction of inspired oxygen) a belégtett oxigén koncentrációja; GGO = (ground-glass opacity) tejüvegszerű homály; GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz; hIVIG = humán intravénás immunglobulin; IL = interleukin; IL1Ra = interleukin-1-receptor-antagonista; ITO = intenzív terápiás osztály; JAK = Janus-kináz; LDH = laktátdehidrogenáz; LMWH = (low-molecular-weight

heparin) kis molekulatömegű heparin; MERS = (Middle East respiratory syndrome) közel-keleti légzési szindróma; MIS = (multisystem inflammatory syndrome) multiszisztémás inflammatorikus szindróma; MOF = (multiorgan failure) sokszervi elégtelenség; NT-proBNP = N-terminális pro-B-típusú natriureticus peptid; PaO₂ = parciális oxigénnyomás; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-láncreakció; PCT = procalcitonin; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

Az új típusú koronavírus (SARS-CoV-2) által okozott COVID-19 több szakaszra osztható, amelyek meghatározzák a klinikai lefolyást, a diagnosztikus teendőket és az alkalmazott terápiát is (1. ábra) [1, 2].

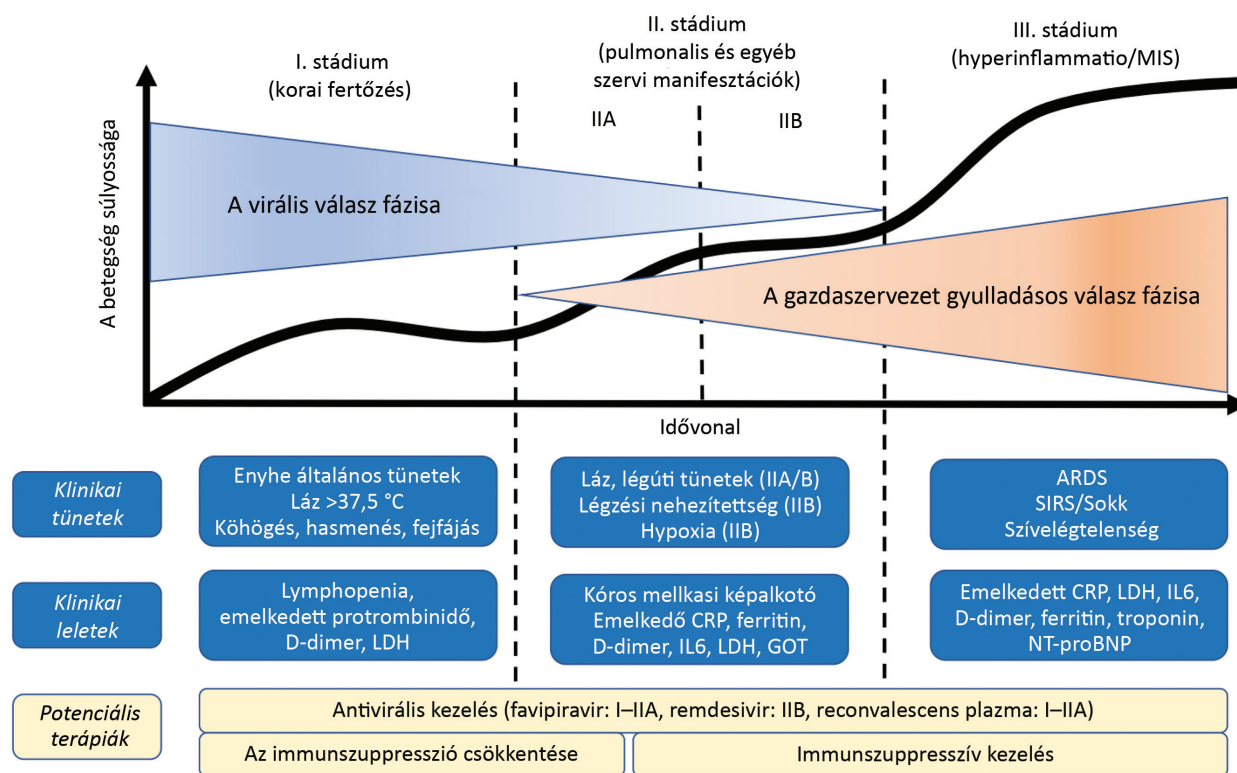
A jelen terápiás ajánlás a klinikai stádiumbeosztáshoz igazítja a COVID-19-betegek ellátását, figyelembe véve a legfrissebb terápiás kézikönyvet is [3]. Az összefoglaló kizárólag a gyógyszeres kezelésre, ezen belül az antivirális és gyulladásgátló szerekre koncentrálnak. Részletesen nem tárgyaljuk az antibakteriális szereket és az antikoagulánsokat. Az ajánlás nem érinti a szupportív és nem farmakológiai eljárásokat (például testhelyzet-változtatás, oxigénterápia, nem invazív és invazív lélegeztetési módok, mesterséges táplálás), a palliatív ellátást, a rehabilitációt, a vakcinációt (mint megelőzést), valamint a

járványügyi intézkedéseket és megfontolásokat. Az anyag rövid és tömör összefoglalót tartalmaz, hiszen részletes terápiás kézikönyv [3] és WHO klinikai ajánlás [4] rendelkezésre áll.

Ez az ajánlás az általános elveket tükrözi, melyekhez a helyi adottságoknak és a gyógyszerekhez való hozzáférésnek a lehetőségeit igazítani kell. Ám mindenképpen fontos, hogy a COVID-19-beteget kezelő összes centrum hozzájuthasson a terápiás lehetőségekhez. Megjegyezzük, hogy az ajánlás a 2021. február–márciusi állapotot tükrözi, a közlemények és evidenciák napról napra változnak.

A COVID-19 stádiumai és jellemzői

A COVID-19 lefolyását időben három stádiumra osztják. Az I. szakasz a korai fertőzés időszakát lázzal, légúti vagy gastrointestinalis 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 multiszisztémás gyulladás (MIS) szakasza, amelynek hátterében az ún. citokinvihar áll, de az ún. endothelitis, a coagulopathia is szerepet játszik a kialakuló sokszervi károsodásban (1. ábra; 1. táblázat) [1, 2, 5]. A diagnosztika alapjai: a klinikum, a vírusdiagnosztika (PCR, antigén), a képalkotók és a laboratóriumi biomarkerek (1. táblázat) [1, 2, 5–7]. A biomarkerek külön-



1. ábra

A COVID-19 szakaszai, klinikuma és általános kezelési elvei [1, 2]

ARDS = akut légzési distressz szindróma; COVID-19 = koronavírus-betegség 2019; CRP = C-reaktív protein; GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz; IL6 = interleukin-6; LDH = laktátdehidrogenáz; MIS = multiszisztémás inflammatorikus szindróma; NT-proBNP = N-terminális pro-B-típusú natriureticus peptid; SIRS = szisztémás immunválasz szindróma

1. táblázat | A COVID-19 fázisai, felismerése és terápiás alapelvei [1, 2, 5–7]

Fázis	Jellemzők	Diagnosztika	Terápiás alapelvek
I. A korai fertőzés fázisa	– Vírusinokuláció + korai fertőzés	– Klinikai: tünetmentes vagy hőemelkedés ($<37,5^{\circ}\text{C}$), gyengeség, köhögés, hasmenés, anosmia, ageusia, conjunctivitis – Vírus: SARS-CoV-2-PCR/antigénteszt – CT: negatív vagy lokalizált subpleurális GGO – Labor: enyhe lymphopenia, normálvér-gáz és egyéb laborok	– <i>Otthoni kezelés</i> – Kis dózisú ASA – Antivirális (favipiravir, szelektált esetekben bamlanivimab) – Reconvalens plazma (szelektált esetekben) – Korábbi immunszuppresszió csökkentése/ leállítása (az alapbetegség szerint)
IIA Pulmonalis fázis hypoxia nélkül	– Tüdőérintettség hypoxia nélkül	– Klinikai: láz ($>37,5^{\circ}\text{C}$), köhögés, hasmenés, fejfájás, arthralgia, myalgia – CT: GGO, reticulatio, szervülő pneumonia – Vér-gáz: $\text{SaO}_2 \geq 92\%$; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 300$ Hgmm – Labor: lymphopenia \uparrow , enyhe LDH \uparrow , PCT, CRP, ferritin és D-dimer mérs. \uparrow	– <i>Otthoni/kórházi kezelés</i> – Antivirális (favipiravir vagy remdesivir, szelektált esetekben bamlanivimab) – LMWH-profilaxis – Reconvalens plazma (szelektált esetekben) – Korábbi immunszuppresszió csökkentése/ leállítása (az alapbetegség szerint) (A), kis dózisú kortikoszteroid megfontolandó (B)
IIB Pulmonalis fázis hypoxiával	– Tüdőérintettség hypoxiával	– Klinikai: láz ($>37,5^{\circ}\text{C}$), légzési nehezítettség, hypoxia, arrhythmia – CT: GGO, reticulatio, szervülő pneumonia („crazy paving”) – Vér-gáz: $\text{SaO}_2 < 92\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ Hgmm – Labor: lymphopenia \uparrow , thrombocytopenia, GOT \uparrow (transaminitis), LDH \uparrow , CRP, ferritin, IL6 és D-dimer tovább \uparrow , cTn és NT-proBNP mérs. \uparrow	– <i>Kórházi kezelés</i> – Antivirális (remdesivir, szelektált esetekben bamlanivimab) – Convalens plazma (szelektált esetekben) – Kis dózisú ASA megfontolandó – LMWH-profilaxis – Kortikoszteroid (1. dexametazon, 2. metil- prednizolon) a tüdőérintettségtől függően
III. MIS-fázis	– Multiszisztémás gyulladás és több szervi érintettség*	– Klinikai: láz ($>38,5^{\circ}\text{C}$), légzési elégtelenség, ARDS, szívelégtelenség, hipotenzio/sokk, makrofágaktivációs szindróma, vérzékenység, MOF (tüdő, szív, máj, vese, idegrendszer, csontvelő) – CT: fehér tüdő – Labor: ferritin ≥ 700 $\mu\text{g/l}$; lymphopenia, neut- rophilia, D-dimer ≥ 1500 $\mu\text{g/l}$, CRP ≥ 150 mg/l , LDH ≥ 400 U/l , GOT ≥ 100 U/l , IL6 ≥ 15 pg/ml , vesefunkció-romlás, cTn és NT-proBNP tovább \uparrow , PCT \uparrow (bakteriális szuperinfekció)	– <i>Kórházi/ITO-kezelés</i> – Kortikoszteroid (1. dexametazon, 2. metil- prednizolon) – Ha kortikoszteroidra nem reagál a beteg: citokingátlók (tocilizumab, anakinra, baricitinib, sarilumab) – kombináció: baricitinib + remdesivir – hIVIG

*MIS: az összes eset 2%-a, a súlyos esetek 8–11%-a.

ARDS = akut légzési distressz szindróma; ASA = acetilszalicilsav; CRP = C-reaktív protein; CT = számítógépes tomográfia; cTn = cardialis troponin; FiO_2 = a belégtetett oxigén koncentrációja; GGO = tejüvegyszerű homály; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; hIVIG = humán intravénás immunglobulin; IL6 = interleukin-6; ITO = intenzív terápiás osztály; LDH = laktátdehidrogenáz; LMWH = kis molekulatömegű heparin; MIS = multiszisztémás inflammatorikus szindróma; MOF = sokszervi elégtelenség; NT-proBNP = N-terminális pro-B-típusú natriureticus peptid; PaO_2 = parciális oxigénnyomás; PCR = polimeráz-láncreakció; PCT = prokalcitonin; SaO_2 = oxigéntelítettség; SARS-CoV-2 = súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2

nösen fontosak, szükségesek a MIS igazolására [5, 6], és a fontosabb biomarkerek (például CRP, IL6, D-dimer) szintje összefügg az ITO-ellátás szükségességével és a kimenetellel (túlélés) is [8, 9]. A kiindulási IL6-szint mérése nem kötelező, ez a biomarker számos intézményben nem érhető el, ez esetben elegendő a CRP, ferritin és D-dimer meghatározása. Nagyon fontos, hogy citokinvihar csak a betegek 2%-ában, a súlyos betegek 8–11%-ában alakul ki. A betegek többségében nem emelkedett a citokinszint [10], és általában a cytokinaemia COVID-19-ben kevésbé kifejezett, mint non-COVID-ARDS-ben [10–12]. A citokinek (például IL6) szintjét összefüggésbe hozták a betegség súlyosságával, az ITO-ba helyezés szükségességével és a kimenetellel [9–11]. A citokinvihart/MIS-t tehát igazolni kell, mert – mint lát-

ni fogjuk – az immunszuppresszív terápiák is csak ebben a betegcsoportban hatékonyak [2, 5, 7, 9, 10]. Végül, a prokalcitonin (PCT) mérése szükséges lehet a bakteriális szuperinfekció igazolására (1. táblázat).

A COVID-19 kezelésére alkalmazott gyógyszerek

Az algoritmus alapját képező bizonyítékok (vázlatosan)

Leszögezzük, hogy azokból a magas értékű, randomizált, kontrollált vizsgálatokból, amelyeket a gyógyszerek törzskönyvezéséhez használnak, igen keveset végeztek.

A legtöbbször nem kontrollált vagy kisebb vizsgálatok érhetők el, néhány kivétellel (például RECOVERY). Ismeretes azonban, hogy a COVID-19-ben a sürgető tényezők miatt sürgősségi használati engedélyeztetés (emergency use authorization, EUA) is történik, ezért a jó minőségű, de alacsonyabb evidenciaszintű vizsgálatok eredményeit is figyelembe kell vennünk. Ajánlásunk tehát bizonyítékokon és szakértői véleményen (expert opinion) alapszik. A készítményeket ajánlott, megfontolható és nem javasolt szerekre osztottuk.

Ajánlott készítmények

Az antivirális szerek első vonalába tartozó szintetikus készítmények (*favipiravir*, *remdesivir*) más típusú vírusfertőzésekben bizonyítottak, és COVID-19-ben is sikerrel alkalmazhatók a korai szakaszban (I–IIB). A remdesivir csökkentette a gyógyulási időt [13, 14]. Vannak adatok *lopinavir*–*ritonavir* kezeléssel kapcsolatban is, de egy nagyobb vizsgálatban (RECOVERY) ez a kezelés nem csökkentette a 28 napos halálozást és a kórházi ápolás idejét [15]. Késői szakaszban azonban a remdesivir nem volt hatásos önmagában a standard kezeléshez képest [16]. A remdesivir az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatalától (FDA) EUA-engedélyt kapott [17], és az Európai Gyógyszerhatóság is törzskönyvezte.

A biológiai (fehérje) típusú antivirális szerek közül hatékonynak bizonyult a tüskefehérje-ellenes (anti-spike protein) antitest *bamlanivimab* (LY-CoV555), mely gátolja a vírus sejtbe jutását, és neutralizálja azt. Enyhe és középsúlyos COVID-19-ben (I–IIA) csökkentette a vírusterhelést [18, 19]. Ezek alapján a bamlanivimab EUA-engedélyt kapott [17]. A bamlanivimab azon felnőtteknek és 12 éves vagy annál idősebb, legalább 40 kg-os fiatal felnőtteknek javasolt enyhe vagy közepesen súlyos tünetek esetén, a tünetek megjelenését követő 10 napon belül, akiknél fennáll a progresszió lehetősége és/vagy a kórházi kezelés kockázata (például krónikus társbetegségek) [20].

A gyógyult betegből nyert *reconvalescens plazma* vírusellenes antitesteket tartalmaz, ezért antivirális kezelésként fogható fel. Korábban számos fertőzőes állapotban alkalmazták sikerrel (például SARS-CoV-1, MERS) [21]. Használata azon a megfontoláson alapszik, hogy COVID-19-betegekben a SARS-CoV-2 elleni IgG magasabb plazmaszintje alacsonyabb halálozással járt együtt [22]. Viszonylag limitált mennyiségű adat alapján klinikai vizsgálatokban csökkentette a vírusterhelést, javította az oxigenizációt, a radiológiai képet és esetenként a túlélést [21, 23]. Enyhe fertőzőes esetekben, idősekben, korán alkalmazva megátolta a betegség progresszióját [24]. Súlyos, előrehaladott COVID-19-pneumóniában azonban nem javította a klinikai statust és a mortalitást [25]. A *reconvalescens plazma* is megkapta az FDA EUA-engedélyt [17]. Az Európai Reumatológiai Társaság (EULAR) immunglobulin-deficiens betegekben

különösen ajánlja ezt a kezelési módot [11]. Korai szakaszban (I–IIA) a leghatékonyabb, míg hypoxiával járó pneumonia eseteiben (IIB–III.) már kevésbé hatékony.

A *gyulladásgátló, immunszuppresszív szerek* a fokozódó szisztémás gyulladás, citokinvihar/MIS esetén vehetők be. Ezeket a szereket gyulladásos reumatológiai kórképek kezelésére (is) alkalmazzák, onnan kerültek átvételre (repurposing) [1, 5, 11, 26]. Kórházi kezelést nem igénylő (I. stádium) és/vagy kórházban kezelt, de oxigénterápiát nem igénylő (IIA stádium) betegekben az immunszuppresszív kezelés jelenleg nem ajánlott [11]. A tartós immunszuppressziót igénylő esetekben (például szerv- és szövettranszplantáltak) az immunszuppresszió csökkentése a centrumok protokollja szerint javasolt.

A *kortikoszteroidok* az I–IIA fázisban nem javasoltak, mert retrospektív, autoimmun betegeken végzett vizsgálatokban a korábbi tartós kortikoszteroidkezelés fokozta a COVID-19 iránti fogékonyságot és a betegség súlyosságát [27]. A RECOVERY-vizsgálatban az oxigénterápiát nem igénylő al csoportban a dexametazon még rontotta is a túlélést [28]. A már kialakult COVID-19 súlyosabb eseteiben (IIB–III. stádium) azonban a dexametazon szignifikánsan csökkentette a 28 napos halálozást. A hatékonyság jobb volt azokban, akiket invazívan kellett lélegeztetni. Enyhébb hatást észleltek azokban, akik enyhe-középsúlyos pneumonia miatt nem invazív oxigénterápiát kaptak [11, 28]. A kórházi halálozást és a klinikai kimenetelt a metilprednizolon is javította a CHIC-vizsgálatban azokban, akikben kifejezett CRP-, D-dimer- és ferritinemelkedés volt (1. táblázat) [29]. Végeredményben a kortikoszteroidot a legtöbb protokoll ajánlja középsúlyos, oxigéninhalációt igénylő (IIB) és súlyos, ITO-n lélegeztetett (III.) betegekben is [11]. Kis dózisú metilprednizolon a IIA stádiumban is megpróbálható. A IIB–III. stádiumban egyelőre nincs bizonyíték, hogy különböző kortikoszteroidadagolás lenne szükséges az alacsonyabb (1–2 l/perc), illetve a magasabb (3–15 l/perc) oxigénterápia mellett [11]. A dexametazon is megkapta az FDA EUA-engedélyt [17].

Az IL6-receptor (IL6R)-gátló *tocilizumab* több vizsgálatban hatékonynak bizonyult, különösen, amikor IIB–III. stádiumban (súlyos, ITO-kezelést igénylő esetek) alkalmazták [8, 29–32]. Az ideális időablak a tünetek kezdetétől legalább 7 nap, de a súlyosbodástól legfeljebb 14 nap [1, 26, 33]. A tocilizumab javította a túlélést és az ITO-ról, valamint a kórházból való elbocsátás esélyét [31], ezen belül csökkentette a lázat, a CRP-t, javította az oxigenizációt és a vérképet (lymphopenia) [30]. A REMAP-CAP-vizsgálatban az ITO-ra utalást követő két napon belül, hamar alkalmazva a tocilizumabot a szer annyira hatékony volt, hogy a vizsgálatot idő előtt fel lehetett függeszteni [34]. „Mellékhatásként” a tocilizumab a vérben átmenetileg növelte a szabad IL6-szintet, ezért az IL6-szint meghatározása csak kiinduláskor javasolt [8]. A CHIC-vizsgálatban a kezdetben kortikoszteroiddal kezelt, de arra nem megfelelően reagáló betegekben a tocilizumab hozzáadott (add-on) terápiaként javí-

totta a klinikai képet és a túlélést [29]. 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 kortikoszteroidot 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 respirátorkezelés szükségességét [35]. A tocilizumab hazai betegekben is hatékonynak bizonyult [33]. Ezzel szemben a szponzor által végzett nagy, COVACTA III. fázisú vizsgálatban az elsődleges (klinikai javulás) és a másodlagos (halálozás) végpont nem teljesült, csupán mérsékelt javulást észleltek a kórházi elbocsátás tekintetében [36, 37]. Megjegyzendő, hogy a bevonás a COVID-19 ténye és az oxigenizáció alapján történt, időablakot és biomarkereket nem alkalmaztak [37]. Több másik vizsgálatban pneumoniás, oxigént vagy igénylő, vagy nem, de ITO-kezelést nem igénylő, enyhe-középsúlyos betegekben (IIA–IIB stádium) a tocilizumab szintén nem csökkentette a mortalitást [38–40]. Míg az ilyen középsúlyos betegek egyharmadában a gyógyszer csökkentette az invazív lélegeztetés szükségességét (CORIMUNO-19-vizsgálat) [49]. Összességében a tocilizumab rutinszerű alkalmazását a IIB–III. stádiumban nem javasolják, de kortikoszteroidra nem reagáló, igazolt MIS-ben szenvedő betegcsoportokban igen [11, 29]. Ilyenkor a kortikoszteroid folytatása mellett kombinációban javasolt hozzáadni a tocilizumabot [11, 29]. A tocilizumabbal ezen célzott, homogén betegcsoportokban további randomizált, kontrollált tanulmányok végzése szükséges [11].

A Janus-kináz (JAK)-gátlók közül a *baricitinib* a JAK1 és JAK2 izoformákat gátolja, emiatt több citokin (például IL2, IL4, IL6, interferon- γ) szignalizációját gátolja [41, 42]. Antivirális hatása révén a vírus sejtbe történő penetrációját is gátolja [43]. Kisebb vizsgálatokban COVID-19-ben csökkentette az IL6-szintet, valamint normalizálta a lymphocytaszámot, ezen belül a CD4⁺ és CD8⁺ T-sejt-, valamint B-sejt-számot [42]. A baricitinib remdesivirrel kombinációban súlyos, respirátorkezelést igénylő (IIB–III. stádiumú) betegekben szignifikánsan javította a klinikai statust, és csökkentette a gyógyulásig eltelt időt. Enyhe-középsúlyos, illetve moribund betegekben nem észleltek hatékonyságot [44]. Az FDA ez alapján EUA-engedélyt adott a kombináció használatára súlyos COVID-19-ben (IIB–III.) [17, 45], és az EULAR is ajánlja ezt a kombinációt a IIB–III. stádiumban [11]. (Önmagában csak az egyéb alkalmazható készítmények közé sorolható.)

A több szervben létrejövő microthrombusok és a COVID-19-cel összefüggő thromboembolia rizikója miatt [46] a betegeknek acetilszalicilsavat (aszpirin 100 mg, kis molekulatömegű heparint (LMWH) vagy új típusú orális antikoaguláns (NOAC) javasolt adagolni legalább profilaktikus dózisban kiegészítésként [3]. Az an-

tithromboticus és antikoaguláns kezelés részletes ismertetése nem ezen ajánlás feladata. Ezeket a szereket a profilaxis mellett, kialakult thromboemboliás állapotban, terápiásan is alkalmazzák és monitorozzák a szakma szabályai szerint.

Egyéb alkalmazható készítmények

Az *antivirális antitestek* közül a bamlanivimabon túl kifejlesztették az etesivimab 'anti-spike' antitestet, mely bamlanivimabbal kombinációban igen hatékony volt [19]. Ezek alapján az etesivimab és további két, egymással kombinációban alkalmazandó 'anti-spike' antitest (REGEN-COV: casirivimab és imdevimab) EUA-engedélyt kapott [17]. Ezek a szerekek az ajánlás írásakor egyelőre nem érhetőek el.

Az ún. autoinflammatio (NLRP3-inflammaszóma-aktiváció, IL1 β -termelés) szerepét is igazolták COVID-19-ben. Az IL1-receptor-antagonista (IL1Ra) *anakinra* súlyos betegségben (IIB–III. stádium) szintén javította a túlélést [47]. Az anakinra pneumoniás, kórházban kezelt betegekben korán alkalmazva, kortikoszteroid nélkül vagy kortikoszteroiddal kombinálva, szintén hatékonynak bizonyult [48]. Ezzel szemben az említett CORIMUNO-19-vizsgálatban, akiknél hypoxia volt, de a betegek nem szorultak lélegeztetésre (IIB stádium), az anakinra nem mutatott hatékonyságot [49]. Középsúlyos esetekben az anakinra szintén hatástalannak bizonyult [11]. Korai vizsgálatok történtek az anti-IL1 β -antitest *canakinumab*bal is [50], de a futó randomizált, kontrollált tanulmányok eredményeit még nem publikálták. Mindenesetre nagyobb, randomizált, kontrollált tanulmányok hiányában ezen szereket egyelőre rutinszerűen nem javasolják. A kifejezett MIS eseteiben a tocilizumab hatástalansága esetén alkalmazása megfontolandó [11].

A szintén IL6R-gátló *sarilumab* III. stádiumú betegekben szintén javította a túlélést, valamint az ITO-ról és a kórházból való elbocsátás esélyét [31, 34]. 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 standard kontrollal szemben. A betegek kevésbé súlyosak voltak, és relatíve alacsonyabb életkoruk és IL6- és D-dimer-szintjük volt, ami magyarázhatta a hatástalanságot [51]. A szponzor által folytatott nagy, III. fázisú vizsgálatban a sarilumab ugyancsak nem teljesítette a kitűzött végpontokat, csupán numerikusan javult a kórházi elbocsátás aránya [52]. A sarilumabot szintén tovább kell vizsgálni célzott, homogén betegcsoportokban [11].

A JAK-gátlók közül a már említett *baricitinib* remdesivirrel ajánlott [42, 43]. Egyébként ebbe a csoportba tartozik a *ruxolitinib* JAK2-gátló is, melyet hematológiai malignitások kezelésére alkalmaznak. Kisebb klinikai vizsgálatokban mérsékelt hatékonynak bizonyult

COVID-19-ben is, elsősorban tocilizumabra nem reagáló esetekben [53, 54].

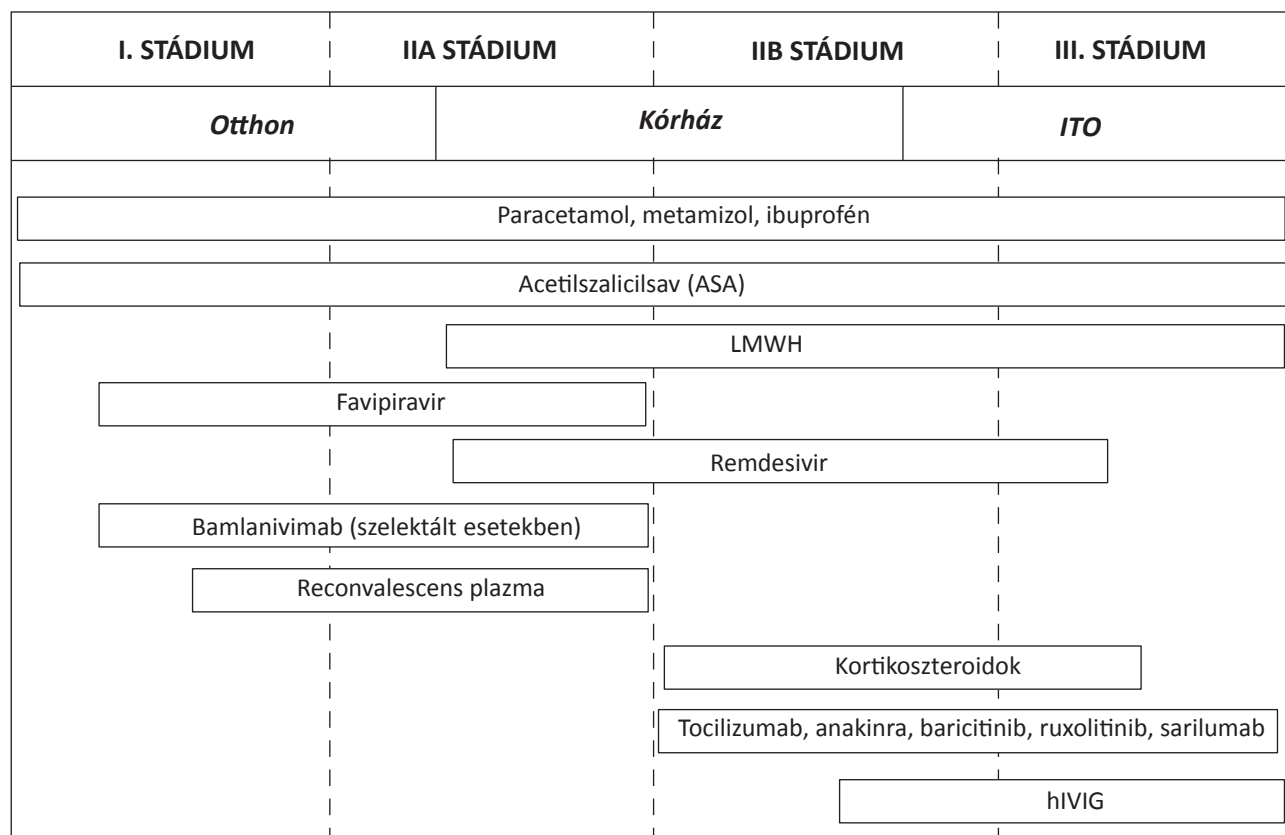
A nagy dózisé, humán intravénás immunglobulin (hIVIG) COVID-19-ben történő alkalmazására vonatkozóan nagyon kevés megbízható vizsgálat történt. Egy 59 betegen történt kontrollált tanulmányban a kezdeti kezelés sikertelensége után alkalmazott hIVIG klinikai javulást eredményezett [55], de egy hasonló tervezésű vizsgálatban a hIVIG más antivirális szerekkel kombinálva nem volt hatékony [56]. A hIVIG alkalmazása immunmoduláns hatása révén elsősorban a MIS fázisában jöhet szóba, de igen drága, és hatékonysága nem vetekszik a kortikoszteroidéval, illetve citokingátlókéval. Emellett potenciálisan védhet a bakteriális felülfertőződés ellen [1, 26]. Ultimum refugiumként, kritikus esetekben megpróbálható [1, 26]. A hIVIG-terápia megkezdése előtt nem szükséges immunglobulinszintet nézni.

Nem javasolt készítmények

Korábban több más szer (azitromicin, hidroxiklorokin, interferonok, leflunomid, ciklosporin A, ecilizumab, ivermektin, melatonin, fluvoxamin, N-acetil-cisztein, kvercetin, BCG stb.) esetében felvetődött hatás, de valódi bizonyítékok híján, illetve mellékhatásaik miatt (például hidroxiklorokin, ivermektin) ezek egyelőre, hiteles

evidenciák hiányában nem javasoltak [4, 11]. A jövőben további kontrollált vizsgálatok szükségesek, ha bármelyik fenti szer hatását igazolni kívánják. Külön kiemelendő, hogy a korábban favorizált hidroxiklorokin több randomizált, kontrollált tanulmányban hatástalan volt enyhe-középsúlyos esetekben. Súlyos esetekben pedig kifejezetten rontotta a prognózist [11, 57]. A korábban szinte rutinszerűen alkalmazott azitromicinről is kiderült a RECOVERY-vizsgálatban, hogy a COVID-19-re hatástalan, így csak bakteriális szuperinfekció esetén javasolják, más antibiotikumokhoz hasonlóan [58]. Külön kiemelendő, hogy a – helytelenül – gyakran profilaktikusan alkalmazott antibiotikumkezelés fokozza a bakteriális rezisztenciát és a *Clostridium*-fertőzés rizikóját, ezért nem ajánlott [58].

A terápia meghatározása kiinduláskor, a SARS-CoV-2-fertőzés igazolása mellett, a klinikai tünetek (elsősorban a láz és légúti tünetek), az oxigenizációs index (Horowitz-index: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), a mellkasi képalkotó vizsgálatok, laboratóriumi biomarkerek (vérkép, CRP, D-dimer, ferritin, LDH, GOT, cTn és kiinduláskor, MIS-gyanú esetén IL6-szint, amennyiben elérhető) alapján történik. A terápia a klinikai tünetek, a Horowitz-index, a képalkotó és bizonyos biomarkerek (CRP, D-dimer, vérkép [a lymphopenia mértéke], esetleg ferritin) követésével történjen [1, 2, 5, 7].



2. ábra A COVID-19 gyógyszeres terápiás algoritmus [2, 3, 7, 61]

ASA = acetilszalícilsav; COVID-19 = koronavírus-betegség 2019; hIVIG = humán intravénás immunglobulin; ITO = intenzív terápiás osztály; LMWH = kis molekulatömegű heparin

2. táblázat | A COVID-19 kezelésére alkalmazott gyógyszerek (súlyossági sorrendben)*

Gyógyszer	Hatás	Adagolás	Javallat	Megjegyzés
<i>Ajánlott készítmények</i>				
Favipiravir	Antivirális	<i>Per os</i> 2 × 1600 mg az 1. napon, majd 2 × 600 mg a 2–5. napon (lehet adni 14 napig is)	I–IIA	67/2020 (III. 26.) Korm. rendelet OGYÉI-engedély
Remdesivir	Antivirális	<i>Iv.</i> 200 mg az 1. napon, majd 100 mg a 2–10. napon	II–III.	FDA: hypoxiával járó pneumonia esetén
Bamlanivimab	Antivirális (biologikum)	<i>Iv.</i> 1 × 700 mg	I–IIA	Szelektált esetekben, az elérhetőség függvényében
Reconvalescens plazma	Antivirális (antitesteket tartalmaz)	<i>Iv.</i> 2 E (egység) (400 ml) vagy 1 E (200 ml) ismételve	I–IIB	Megfelelően magas titerű plazmával
Dexametazon	Gyulladásgátló (kortikoszteroid)	<i>Per os/iv.</i> 6 mg (<10 napig)	IIB–III.	
Metilprednizolon	Gyulladásgátló (kortikoszteroid)	<i>Iv.</i> 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	Biologikum (anti-IL6R)	<i>Iv.</i> 4–8 mg/kg, max. 800 mg egy alkalommal, szükség esetén >12 óra múlva egyszer ismételtető	IIB–III.	Igazolt MIS és kortikoszteroid hatástalansága esetén
Baricitinib	JAK-gátló	<i>Per os</i> 4 mg/nap	IIB–III. (remdesivirrel kombinációban ajánlott)	Igazolt MIS és kortikoszteroid hatástalansága esetén
<i>Egyéb alkalmazható készítmények</i>				
Anakinra	Biologikum (IL1Ra)	<i>Sc.</i> INJ 3–4 × 100 mg/nap, max. 15 napig	IIB–III.	Igazolt MIS és kortikoszteroid hatástalansága esetén
Ruxolitinib	JAK-gátló	<i>Per os</i> 2 × 10 mg/nap	IIB–III.	Igazolt MIS és kortikoszteroid hatástalansága esetén
Sarilumab	Biologikum (anti-IL6R)	<i>Iv.</i> 200–400 mg	IIB–III.	Igazolt MIS és kortikoszteroid hatástalansága esetén
hIVIG	Humán immunoglobulin	<i>Iv.</i> 0,5–1 g/kg/nap 5 napig	III. (refrakter esetekben)	Refrakter, szelektált esetekben

*Emellett: azitromicin (bakteriális szuperinfekció esetén [PCT javasolt], 500 mg/nap 5 napig), ASA (napi 100 mg), LMWH (50 IU/kg), szup-portív szerek.

ASA = acetilszalicilsav; FDA = az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala; hIVIG = humán intravénás immunglobulin; IL = interleukin; IL1Ra = interleukin-1-receptor-antagonista; IL6R = interleukin-6-receptor; INJ = injekció; iv. = intravénás; JAK = Janus-kináz; LMWH = kis molekulatömegű heparin; MIS = multiszisztémás inflammatorikus szindróma; OGYÉI = Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet; PCT = prokalcitonin; sc. = subcutan

A COVID-19 enyhe esetekben, akár 2 héten belül meggyógyulhat. A 3 hétnél tovább húzódó betegséget *poszt-COVID-szindrómának*, a COVID-19 és az utóbbi összességét long-COVID-nak hívják. Nincs bizonyíték egyetlen gyógyszer hatékonyságára sem ebben az állapotban. Gondozás, multidiszciplináris követés és tüneti kezelés ajánlott [59, 60].

A bizonyítékokon alapuló lehetséges algoritmus

Az eddig ismertett bizonyítékok és ajánlások alapján javasolt algoritmust [2, 3, 7, 61] a 2. ábra mutatja.

Az 1. és a 2. táblázat mutatja az egyes szakaszok kritériumait és az alkalmazott gyógyszerek ajánlott dózísát. Az egyes COVID-centrumok alkalmazhatnak egyéni protokollokat az általános elvek mentén. Általánosságban még elmondható:

- A láz- és fájdalomcsillapítók és a kis dózisú acetilszalicilsav szedése végig javasolt.
- Az antivirális kezelés a beteg otthonában favipiravirral javasolt az első vonalban.
- Reconvalescens plazma és bamlanivimab elsősorban korán, az I–IIA fázisban javasolt.
- A remdesivir kórházi körülmények között alkalmazandó.
- MIS jelei esetében (1. táblázat) először kortikoszteroid adása javasolt, ezen belül a dexametazon preferált, de metilprednizolon is szóba jön.
- Ha a kortikoszteroid 3–5 nap után nem eléggé hatékony, citokingátló javasolt (elsősorban tocilizumab, ennek hatástalansága esetén anakinra, baricitinib, ruxolitinib) a kortikoszteroid mellett.
- Ha a beteg korábban már kapott remdesivirt, akkor a remdesivir folytatása és baricitinib kombinálása javasolt.
- A hIVIG inkább a fenti szerekre refrakter esetekben javasolt.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Sz. Z.: A hipotézisek kidolgozása, a kézirat megszövegezése. B. K., C. T., F. B., R. É., V. I.: A kézirat megszövegezése. M. V., V.-N. I.: A hipotézisek kidolgozása, a kézirat megszövegezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Szekanecz Z, Bálint P, Balog A, et al. Immunologic and rheumatologic aspects of COVID-19. [A COVID-19 fertőzés immunológiai és reumatológiai vonatkozásai.] Immunol Szle. 2020; 12(2): 5–17. [Hungarian]
- [2] Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant. 2020; 39: 405–407.
- [3] Handbook of prevention and therapy of novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection identified in 2020. [A 2020. évben azonosított új koronavírus (SARS-CoV-2) okozta fertőzések (COVID-19) megelőzésének és terápiájának kézikönyve. 3. kiadás.] Emberi Erőforrások Minisztériuma, Budapest, 2020. december 18. [Hungarian]
- [4] World Health Organization. COVID-19 clinical management: living guidance. WHO, Geneva, Jan 25, 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1> [accessed:].
- [5] Szekanecz Z, Bálint P, Balog A, et al. COVID-19: cytokine storm and beyond. [COVID-19: a citokinviharon innen és túl ...] Immunol Szle. 2020; 12(4): 5–15. [Hungarian]
- [6] Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, et al. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. Lancet Rheumatol. 2020; 2: e754–e763
- [7] Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or moderate COVID-19. N Engl J Med. 2020; 383: 1757–1766.
- [8] Sciascia S, Apra F, Baffa A, 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: 529–532.
- [9] Mojtabavi H, Saghazadeh A, Rezaei N. Interleukin-6 and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Eur Cytokine Netw. 2020; 31: 44–49.
- [10] Mudd PA, Crawford JC, Turner JS, et al. Distinct inflammatory profiles distinguish COVID-19 from influenza with limited contributions from cytokine storm. Sci Adv. 2020; 6: eabe3024.
- [11] Alunno A, Najm A, Machado PM, et al. EULAR points to consider on pathophysiology and use of immunomodulatory therapies in COVID-19. Ann Rheum Dis. 2021 Feb 5. [Online ahead of print]
- [12] Kox M, Waalders NJB, Kooistra EJ, et al. Cytokine levels in critically ill patients with COVID-19 and other conditions. JAMA. 2020; 324: 1525–1527.
- [13] Martinez MA. Clinical trials of repurposed antivirals for SARS-CoV-2. Antimicrob Agents Chemother. 2020; 64: e01101–20.
- [14] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – final report. N Engl J Med. 2020; 383: 1813–1826.
- [15] RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2020; 396: 1345–1352.
- [16] Consortium WHO, Pan H, Peto R, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO Solidarity Trial results. N Engl J Med. 2021; 384: 497–511.
- [17] U.S. Food and Drug Administration. Emergency use authorization. FDA, White Oak, MD, 2020. Available from: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization> [accessed: March 3, 2021].
- [18] Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with COVID-19. N Engl J Med. 2021; 384: 229–237.
- [19] Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA. 2021; 325: 632–644.
- [20] An EUA for bamlanivimab. A monoclonal antibody for COVID-19. Med Lett Drugs Ther. 2020; 62: 185–186.
- [21] Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. J Clin Invest. 2020; 130: 2757–2765.
- [22] Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, et al. Convalescent plasma antibody levels and the risk of death from COVID-19. N Engl J Med. 2021; 384: 1015–1027.
- [23] Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proc Natl Acad Sci USA. 2020; 117: 9490–9496.
- [24] Libster R, Perez Marc G, Wappner D, et al. Early high-titer plasma therapy to prevent severe COVID-19 in older adults. N Engl J Med. 2021; 384: 610–618.
- [25] Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, et al. A randomized trial of convalescent plasma in COVID-19 severe pneumonia. N Engl J Med. 2021; 384: 619–629.
- [26] Ferro F, Elefante E, Baldini C, et al. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. Clin Exp Rheumatol. 2020; 38: 175–180.
- [27] Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, et al. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2021; 80: 384–391.
- [28] RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. Preliminary report. N Engl J Med. 2020; 384: 693–704.
- [29] Ramiro S, Mostard RLM, Magro-Checa C, et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. Ann Rheum Dis. 2020; 79: 1143–1151.
- [30] Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc Natl Acad Sci USA. 2020; 117: 10970–10975.
- [31] Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. Preliminary report. N Engl J Med. 2021 Feb 25. Doi: 10.1056/NEJMoa2100433. [Epub ahead of print]
- [32] Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, 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: 491–495.
- [33] Lakatos B, Gopcsa L, Gondos E, et al. Anti-cytokine therapy in novel coronavirus disease (COVID-19). The first administration of tocilizumab in Hungary at a department of infectology. [Citokinellenes terápia az új típusú koronavírus okozta megbetegedés (COVID-19) kezelésében – tocilizumab elsőként való alkalmazása egy hazai infektológiai osztályon.] Orv Hetil. 2020; 161: 1070–1077. [Hungarian]
- [34] Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. JAMA Intern Med. 2021; 181: 41–51.

- [35] RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv 2021 Feb 11. [Doi: 10.1101/2021.02.11.21249258.]
- [36] F. Hoffmann-La Roche Ltd. Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia (press release). 29 July 2020. Available from: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm> [accessed: March 3, 2021].
- [37] Furlow B. COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2: e592.
- [38] Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 383: 2333–2344.
- [39] Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, 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: 32–40.
- [40] Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2021; 181: 24–31.
- [41] Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66: 2675–2684.
- [42] Bronte V, Ugel S, Tinazzi E, et al. Baricitinib restrains the immune dysregulation in patients with severe COVID-19. *J Clin Invest.* 2020; 130: 6409–6416.
- [43] 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.
- [44] Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021; 384: 795–807.
- [45] U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes drug combination for treatment of COVID-19. FDA, White Oak, MD, Nov 19, 2020. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-drug-combination-treatment-covid-19> [accessed: March 3, 2021].
- [46] Merrill JT, Erkan D, Winakur J, Jet al. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat Rev Rheumatol.* 2020; 16: 581–589.
- [47] Langer-Gould A, Smith JB, Gonzales EG, et al. Early identification of COVID-19 cytokine storm and treatment with anakinra or tocilizumab. *Int J Infect Dis.* 2020; 99: 291–297.
- [48] Pontali E, Volpi S, Signori A, et al. Efficacy of early anti-inflammatory treatment with high doses of intravenous anakinra with or without glucocorticoids in patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Feb 6. S0091-6749(21)00171-8. Doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.024. [Online ahead of print]
- [49] CORIMUNO-19 Collaborative Group. 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; 9: 295–304.
- [50] Landi L, Ravaglia C, Russo E, et al. Blockage of interleukin-1 β with canakinumab in patients with COVID-19. *Sci Rep.* 2020; 10: 21775.
- [51] Della-Torre E, Campochiaro C, Cavalli G, 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: 1277–1285.
- [52] Sanofi. Sanofi provides update on Kevzara® (sarilumab) phase 3 trial in severe and critically ill COVID-19 patients outside the U.S. (press release). Sep 1, 2020. Available from: <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-09-01-07-00-00> [accessed: March 3, 2021].
- [53] Innes AJ, Cook LB, Marks S, et al. Ruxolitinib for tocilizumab-refractory severe COVID-19 infection. *Br J Haematol.* 2020; 190: e198–e200.
- [54] Cao Y, Wei J, Zou L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146: 137–146.e3.
- [55] Gharebaghi N, Nejadrahim R, Mousavi SJ, et al. 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: 786.
- [56] Tabarsi P, Barati S, Jamaati H, 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.
- [57] RECOVERY Collaborative Group. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383: 2030–2040.
- [58] RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021; 397: 605–612.
- [59] Marshall M. The lasting misery of coronavirus long-haulers. *Nature* 2020; 585: 339–341.
- [60] Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ* 2020; 370: m3026.
- [61] Galluccio F, Ergonenc T, Garcia Martos A, et al. Treatment algorithm for COVID-19: a multidisciplinary point of view. *Clin Rheumatol.* 2020; 39: 2077–2084.

(Szekanecz Zoltán dr.,
Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4032
e-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu)