

Henna Mantere

COVID-19 infektiot reumatautipotilailla

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Syyslukukausi 2020

Henna Mantere

COVID-19 infektiot reumatautipotilailla

Klininen laitos

Syyslukukausi 2020

Vastuhenkilö: Antti Palomäki

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

MANTERE, HENNA: COVID-19 infektiot reumatautipotilailla

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 17s.
Reumatologia
Elokuu 2020

COVID-19 pandemian puhjettua ei ollut tutkittua tietoa siitä, kuinka reumataudit ja niihin käytettävät lääkkeet vaikuttavat infektion ennusteeseen ja sairastumisriskiin.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, onko reumatautipotilailla suurempi riski vakavampaan taudinkuvaan, ja vaikuttaako käytössä oleva reumalääkitys tähän riskiin. Menetelmänä oli kirjallisuuskatsaus, ja lisäksi kerättiin oma aineisto, joka analysoitiin.

Kirjallisuuskatsauksen perusteella reumatautipotilailla on hieman suurempi riski menehtyä COVID-19 infekioon, mutta riski on pienempi kuin suurimmalla osalla muita pitkäaikaissairauksia sairastavilla. Antireumaattisten lääkkeiden käyttö ei lisää riskiä, mutta käytössä oleva glukokortikoidi altistaa vakavammille taudinkuville. Toisaalta vaikeimmissa tapauksissa, joissa potilaan hoito vaatii hengitystukea, deksametasoni on osoittautunut hyödylliseksi.

Omaan tutkimusaineistoon otettiin mukaan kaikki Varsinais-Suomen alueen reumatautipotilaat, joilla diagnosoitiin nenänielunäytteen PCR-testillä COVID-19 infektiota 30.6.2020 mennessä. Tutkimukseen valikoitui lopulta 9 potilasta. Näiden potilaiden sairaskertomuksista kerättiin tarvittavat taustatiedot, tiedot reumasairaudesta ja COVID-19 infektiosta.

Potilaiden keskimääräinen ikä oli 57 vuotta. Naisia oli 5, miehiä 4. Viidellä potilaalla oli käytössään immunomoduloiva lääke ja kolmella glukokortikoidi. Yleisimmät reumasairaudet (2 kutakin) olivat nivelreuma, polymyalgia rheumatica ja aksiaalinen spondyloartropatia. Kuudella potilaalla oli oheissairauksia.

Potilaista viisi hoidettiin sairaalassa ja tehohoitoa vaati 2 heistä. 4 potilasta (44%) sai komplikaation hoidon aikana ja 2 (22%) menehtyi. Komplikaation saaneet tai menehtyneet olivat yli 55-vuotiaita ja oheissairauksia sairastavia. Glukokortikoidia käyttäneistä 33% toipui ilman komplikaatioita, kun glukokortikoidia käyttämättömien ryhmässä osuus oli 67%.

Omat tutkimustulokset ovat yhdensuuntaiset aikaisemman kirjallisuuden kanssa. Reumatautipotilaiden COVID-19 infektion ennusteeseen vaikuttaa etenkin ikä, muut pitkäaikaissairaudet sekä infektiota edeltävä glukokortikoidilääkitys. Muu immunomoduloiva lääke ei näytä huonontavan ennustetta. Tämänhetkisen tiedon perusteella reumalääkärien ei todennäköisesti kannata pidättäytyä tarvittavien reumalääkkeiden määräämisestä COVID-19 epidemian aikana, mikäli näiden avulla saadaan potilaan tarvitsemää glukokortikoidiannosta pienennettyä.

Asiasanat: COVID-19 infektiota, reumataudit, ennuste

Sisällys

1 Johdanto	1
1.1 Tausta	1
1.2 Tutkimuksen tavoite	1
2 Kirjallisuuskatsaus.....	1
2.1 Koronavirukset	1
2.2 Hallitsematon tulehdusreaktio	2
2.3 Kansainvälinen yhteistyö	2
2.4 Hoitosuositukset.....	3
2.5 Riskitekijät	3
2.6 Reumatautipotilaiden ennuste COVID-19 infektiassa	3
2.7 Glukokortikoidit.....	4
2.8 Antireumaattiset lääkkeet COVID-19 infektion hoidossa.....	5
2.8.1 Hydroksiklorokiini	5
2.8.2 Tosilitsumabi.....	6
2.8.3 Anakinra.....	6
3 Aineisto ja menetelmät	6
4 Tulokset	7
4.1 Taustatiedot.....	7
4.2 Ennuste	10
5 Pohdinta	13
Lähteet.....	15

1 Johdanto

1.1 Tausta

Uudenlainen koronavirus, SARS-CoV-2, lähti joulukuussa 2019 leviämään Kiinasta. Tämän koronaviruksen aiheuttama infektio, COVID-19, on yleisvaarallinen tartuntatauti, joka levisi nopeasti maailmanlaajuisesti pandemiaksi. Epidemian puhjettua tutkimustietoa pyrittiin keräämään nopealla tahdilla, sillä uudesta viruksesta tiedettiin hyvin vähän. Iäkkäät ja pitkäaikaissairauksia sairastavat potilaat luokiteltiin huonoimman ennusteen ryhmään (Yang ym. 2020). Taudinkuva ja ennuste vaihtelevat kuitenkin huomattavasti yksilöiden välillä.

Pitkäaikaissairautensa vuoksi reumatauteja sairastavien potilaiden uskottiin olevan COVID-19 infektion riskiryhmässä. Osalla näistä potilaista on lisäksi käytössään immunosuppressiivinen eli immuunivastetta heikentävä lääkitys, minkä arveltiin entisestään altistavan vakavalle taudinkuvalle. Tutkimustietoa tarvittiin selvittämään, onko näillä potilailla suurempi riski sairastua COVID-19 infekioon tai suurempi riski saada vakava taudinkuva.

1.2 Tutkimuksen tavoite

Tämän tutkimuksen tavoitteena on ymmärtää paremmin reumasairauden ja lääkityksen vaikutusta COVID-19 infektion taudinkuvan vakavuuteen. Tieto on tärkeää erityisesti reumatologeille ja COVID-19 infektoita hoitaville lääkäreille potilaiden ohjauksessa ja hoidonvalinnassa. Kirjallisuuskatsauksen ja oman aineiston analyysin perusteella pyrittiin selvittämään erityisesti, altistaako reumasairaus tai siihen käytettävä lääkitys COVID-19 infektion vakavalle taudinkuvalle.

2 Kirjallisuuskatsaus

2.1 Koronavirukset

Koronavirukset ovat positiivissäikeisiä yksijuosteisia RNA-virusia. Ne tunnistettiin jo 1960-luvulla ja nimi virukselle tulee elektronimikroskooppinäkömästä. Koronavirukset voivat infektoida ihmisiä ja tiettyjä eläimiä, kuten lintuja ja nisäkkäitä. (Valentini ja Zmerly 2020). Uusi koronavirus, SARS-CoV-2, on seitsemäs ihmisiä infektoiva koronavirus. Se eroaa aikaisemmista SARS- ja MERS-koronaviruksista. (Zhu ym. 2020). Uuden viruksen mukaan nimetty infektio, COVID-19, aiheuttaa erilaisia taudinkuvia oireettomista vakaviin. Suurin

osa infektoituneista on oireettomia tai ainoastaan lieväoireisia (Horby ym. 2020). Yleisimmät oireet ovat kuume, yskä, väsymys sekä hengenahdistus (Yang ym. 2020). Useimmissa tapauksissa virus infektoi hengitysteitä aiheuttaen keuhkokuumeen eli pneumonian (Ragab ym. 2020). Diagnoosi tehdään yleisimmin nenänielusta otetusta näytteestä polymeerasiketjureaktiolla (PCR).

2.2 Hallitsematon tulehdusreaktio

Viruksesta vaarallisen tekee erityisesti sen kyky aiheuttaa sytokiinimyrskyksi kutsuttu tila (Mehta ym. 2020). Sytokiinit ovat välittäjäaineita, jotka säätelevät ihmisen tulehdusreaktioita ja sytokiinimyrskyssä niiden määrä kasvaa hallitsemattomasti. Seurauksena erilaisia puolustusjärjestelmän soluja, kuten makrofageja ja neutrofiileja, siirtyy verenkierrosta kudoksiin ja puolustusreaktio siellä käynnistyy. Tämän vuoksi sytokiinimyrsky voi saada aikaan tuhoisia vaikutuksia kudoksissa. Tilanne voi pahimmillaan johtaa monielinvaurioon ja potilaan kuolemaan. Sytokiinimyrskyssä merkittävimpiä ovat proinflammatoriset sytokiinit, joista tärkeimmät ovat interleukiini (IL)-1, IL-6 ja TNF- α . (Ragab ym. 2020). Merkittävin kuolleisuutta aiheuttava elinvaurio on ollut keuhkovaurio, jonka vakavin ilmenemismuoto on äkillinen hengitysvajausoireyhtymä ARDS (Mehta ym. 2020, Ragab ym. 2020).

2.3 Kansainvälinen yhteistyö

COVID-19 epidemian myötä alttiutta vakavampiin tautimuotoihin alettiin tutkia laajalti, jotta saataisiin tietoa reumatautipotilaiden hoitolinjoista infektion yhteydessä. Kansainvälinen reumatologian yhteisö loi nopeasti COVID-19 Global Rheumatology Alliance -järjestön. (Gianfrancesco ym. 2020). Järjestön tavoitteena on kerätä kansainvälisenä yhteistyönä tietoa reumatautipotilaiden COVID-19 infektion kliinisistä piirteistä ja ennustetekijöistä, jotta tutkimustietoa potilaiden hoidon parantamiseksi olisi mahdollista saada nopeasti. Järjestö loi internet-sivuilleen lomakkeen, johon terveydenhuollon ammattilaiset voivat täyttää tiedot reumatautipotilaista, jotka ovat saaneet COVID-19 infektion. (www.rheum-covid.org/). Tämä mahdollisti nopean datankeruun ja alustavaa tietoa saatiin jo viikossa lomakkeen luonnista. Euroopan reumayhdistys, EULAR, toimii yhteistyössä COVID-19 Global Rheumatology Alliancen kanssa keräten omalta alueeltaan COVID-19 infekioon sairastuneiden reumatautipotilaiden tiedot ja yhdistää ne osaksi maailmanlaajuisista tutkimusta (www.eular.org).

2.4 Hoitosuositukset

Epidemian puhjettua monet reumatologiset järjestöt antoivat reumatautipotilaille kohdennetut suosituksensa COVID-19 infektion ennaltaehkäisyyn, diagnosoimiseen ja hoitoon. The European League Against Rheumatism (EULAR) suositti jatkamaan antireumaattisia lääkkeitä lähtökohtaisesti (Landewé ym. 2020). American College of Rheumatology suositti virukselle altistumisen yhteydessä tauottamaan antireumaattisista lääkkeistä muut kuin IL-6 inhibiittorit negatiiviseen testitulokseen tai kahden viikon oireettomuuteen saakka (Mikuls ym. 2020). Molempien yhdistysten suosituksissa glukokortikoidin äkillistä lopettamista pyydettiin välttämään, mutta annos suositeltiin vähentämään asteittain alimmalle mahdolliselle reumatautia kontrolloivalle tehokkaalle annokselle. (Landewé ym. 2020, Mikuls ym. 2020). Hoitosuosituksia päivitetään uuden tiedon karttuessa.

2.5 Riskitekijät

Korkeampi ikä on yhteydessä huonompaan ennusteeseen ja suurempaan ARDS:n riskiin COVID-19 infektiossa (Gao ym. 2020, Wu ym. 2020, Zhou ym. 2020). Myös oheissairauksia sairastavat kuuluvat suuremman riskin ryhmään (Gianfrancesco ym. 2020, Misra ym. 2020). Laajimman tähän mennessä julkaistun kohorttitutkimuksen mukaan suurimmassa kuolemanriskissä ovat iäkkäät. Lisäksi miehet, lihavat, diabetesta, syöpää, kroonista hengityselinten sairautta, munuais-, maksa- tai neurologista sairautta sairastavat ja elinsiirron saaneet ovat suuremmissa riskissä. Myös reumasairautta sairastavien suhteellinen riski menehtyä COVID-19 infektiioon oli kohonnut terveisiin verrattuna (hazard ratio 1.19, 95% luottamusväli 1.11-1.27), mutta riski oli pienempi kuin edellä mainittujen riskiryhmien. (Williamson ym. 2020). Lancet Rheumatologyssa julkaistussa artikkelissa COVID-19 infektiion ennusteeseen vaikutti enemmän muut riskitekijät kuin reumaattinen sairaus. Merkittävimmät riskitekijät olivat ikä, verenpainetauti ja lihavuus. (Fredri ym. 2020).

2.6 Reumatautipotilaiden ennuste COVID-19 infektiossa

Antireumaattisten lääkkeiden käytöllä ei ole havaittu altistavaa tai suojaavaa vaikutusta COVID-19 infektiolle (Fredri ym. 2020, Salvarani ym. 2020).

Kiinalaisessa tutkimuksessa hengitysvajaus oli yleisempi reumatautipotilailla kuin ei-reumatautipotilailla (38% vs. 10%, $p < 0.001$). Kuitenkaan eroa kuolleisuudessa ei havaittu. (Ye ym. 2020).

COVID-19 Global Rheumatology Alliance julkaisi ensimmäisen laajan tutkimuksen 600:sta COVID-19 infektiioon sairastuneesta reumatautipotilaasta 40:stä eri maasta. 46% (277) näistä potilaista hoidettiin sairaalassa ja 9% (55) menehtyi. Mediaani oireiden alusta niiden lieventymiseen oli 13 vuorokautta. Sairaalahoidossa oli enemmän iäkkäitä potilaita ja

oheissairauksia sairastavia. Reumasairauden aktiivisuudella ei ollut yhteyttä sairaalahoitoon joutumisessa ($p=0.49$). Glukokortikoidia käyttävillä oli suurempi riski joutua sairaalahoitoon kuin sitä käyttämättömillä (16% vs. 7%, annos $\geq 10\text{mg/d}$, $p=0.01$), mutta antireumaattista lääkitystä käyttävillä riski sairaalahoitoon joutumiseen oli pienempi kuin antireumaattista lääkitystä saamattomalla ryhmällä (odds ratio 0.46, 95% luottamusväli 0.22-0.93; $p=0.03$). Eniten riskiä sairaalahoitoon joutumiselle vähensi TNF- α inhibiittorit (odds ratio 0.40, 95% luottamusväli 0.19-0.81). (Gianfrancesco ym. 2020).

Biologisten lääkkeiden käyttö on osoittautunut turvalliseksi COVID-19 epidemian aikana. Tutkimusten mukaan biologisten lääkkeiden perustason käytöllä ei ole yhteyttä huonompaan ennusteeseen (Haberman ym. 2020). Reumalääkityksen jatkaminen COVID-19 epidemian aikana vaikuttaa olevan perusteltua, jotta vältetään tarpeettomilta reumatautien aktivoitumisilta. (Favalli ym. 2020).

2.7 Glukokortikoidit

Glukokortikoideja käytetään usein reumaa sairastavilla potilailla niiden immunosuppressiivisen vaikutuksensa vuoksi. Glukokortikoidin käytöstä COVID-19 infektion aikana on ollut paljon erilaisia näkemyksiä. Uusimpien reumayhdistysten suositusten mukaan glukokortikoidien äkillistä lopettamista tulee välttää, mutta annosten asteittainen lasku matalimmalle mahdolliselle reumatautia kontrolloivalle tehokkaalle annokselle on suositeltavaa (Landewé ym. 2020, Mikuls ym. 2020). Kiinassa glukokortikoideja on suositeltu vakavissa tapauksissa, sillä niistä voi olla hyötyä ARDS-potilaiden hoitona (Wu ym. 2020). Suositukset päivittyvät uusien tutkimusten myötä.

Glukokortikoidia käyttävät ovat osoittautuneet useammassa tutkimuksessa kuuluvan huonomman ennusteen ryhmään (Gianfrancesco ym. 2020, Haberman ym. 2020, Nuno ym. 2020). Tuoreen Arthritis and Rheumatology -lehden artikkelin mukaan glukokortikoidin käyttö altistaa sairaalaan joutumiselle (37% vs. 4%, $p<0.001$) (Haberman ym. 2020). COVID-19 Global Rheumatology Alliance -yhdistyksen tutkimuksessa glukokortikoidin annoksen noustessa kymmeneen milligrammaan päivässä riski sairaalahoitoon joutumiseen kasvaa (odds ratio 2.05, 95% luottamusväli 1.06-3.96; $p=0.03$) (Gianfrancesco ym. 2020). Habermanin ja työtovereiden (2020) tutkimuksessa riski oli kohonnut myös kymmentä milligrammaa pienemmillä annoksilla. Espanjalaisessa tutkimuksessa reumatautipotilaiden kuolleisuus ei ollut suurempi, mutta huonoin ennuste oli glukokortikoideja käyttävillä potilailla (78.5% vs. 34.2%, $p<0.01$) (Nuno ym. 2020). Kiinalaisessa tutkimuksessa glukokortikoidi ei altistanut infektiolle, käyttö oli yhtäläinen infektiioon sairastuneilla ja sairastumattomilla (odds ratio 1.06, 95% luottamusväli 0.21-5.40; $p=0.72$) (Zhong ym. 2020).

Glukokortikoidista ei ole ollut hyötyä lievien COVID-19 infektioiden hoidossa. Kuitenkin sairaalahoidossa olevat potilaat, jotka tarvitsevat hengityksen tueksi respiraattoria tai lisähappea, näyttävät hyötyvän deksametasonihoidosta. Tuoreessa englantilaisessa

tutkimuksessa todettiin, että invasiivista mekaanista ventilaatiota tarvittaessa hoito deksametasonilla vähensi kuolleisuutta verrattuna potilaisiin, jotka eivät saaneet sitä (kuolleisuus 29.3% vs. 41.4%; rate ratio 0.64, 95% luottamusväli 0.51-0.81). Samansuuntainen tulos oli myös lisähappea saavassa ryhmässä. Kuitenkaan potilailla, jotka eivät tarvinneet lisähappea, deksametasonista ei ollut hyötyä (kuolleisuus 17.8% vs. 14.0%; rate ratio 1.19; 95% luottamusväli 0.91-1.55). (Horby ym. 2020).

2.8 Antireumaattiset lääkkeet COVID-19 infektion hoidossa

Reumataudeissa keskeiset proinflammatoriset sytokiinit, kuten IL-6, TNF- α ja IL-1, ovat useissa tutkimuksissa todettu olevan yhteydessä COVID-19 infektion seurauksena syntyvään monielinvaurioon (Ye ym. 2020). Antireumaattisista lääkkeistä osa on kohdennettu juuri näihin sytokiineihin. Tästä syystä reumataudeissa käytetyillä lääkkeillä voi olla vaikutusta COVID-19 infektion hoidossa ja niiden tehokkuutta testataan parhaillaan monikansallisesti useissa kliinisissä kokeissa (Gremese ym. 2020).

2.8.1 Hydroksiklorokiini

Hydroksiklorokiinia on käytetty jo pitkään malarian ja autoimmuunitautien hoidossa. Vaikutusmekanismista on monia malleja, mutta varmaa mekanismia ei ole tiedossa. (Li ym. 2020). COVID-19 epidemian puhjettua ensimmäisten kuukausien aikana tutkimuksissa raportoitiin hydroksiklorokiinin potentiaalisesta SARS-CoV-2 virusta inhihoivasta vaikutuksesta in vitro -olosuhteissa eli elimistön ulkopuolella, kuten koeputkiolosuhteissa (Wang ym. 2020, Yao ym. 2020). Tulosten myötä lääkettä alettiin käyttää poikkeuksellisesti infektion ennaltaehkäisyssä ja hoidossa, huolimatta sen mahdollisista haittavaikutuksista (Landewé ym. 2020). In vivo -olosuhteissa hydroksiklorokiinin vakuuttavaa vaikutusta ei ole kuitenkaan raportoitu ja tuoreissa tutkimuksissa se ei ole osoittautunut hyödylliseksi COVID-19 infektiossa. The New England Journal of Medicine -lehdessä kesäkuussa julkaistussa laajassa tutkimuksessa hydroksiklorokiinia saavien potilaiden riski intubaatioon tai kuolemaan ei ollut suurempi tai pienempi kuin ryhmässä, joka ei saanut hydroksiklorokiinia (hazard ratio 1.04, 95% luottamusväli 0.82-1.32). (Geleris ym. 2020). Samassa lehdessä heinäkuussa julkaistussa tutkimuksessa hydroksiklorokiinia käyttävällä ryhmällä havaittiin korjatun QT-ajan pitenemistä ja maksaentsyymipitoisuuksien nousua. Tällaista nousua ei havaittu lääkettä saamattomalla ryhmällä. (Cavalcanti ym. 2020). New Yorkissa tehdyssä suuressa tutkimuksessa hydroksiklorokiinia tai hydroksiklorokiinia ja atsitromysiinia käyttävä ryhmä ei eronnut kuolleisuudessa ryhmästä, jolla ei ollut käytössä kumpaakaan näistä lääkkeistä. Molempia lääkkeitä käyttävässä ryhmässä sen sijaan sydänpysähdyksiä ja epänormaaleja EKG-löydöksiä esiintyi enemmän kuin ryhmässä, joka ei saanut kumpaakaan lääkettä. (Rosenberg ym. 2020). Myöskään COVID-19 infektiolle altistumisen jälkeen annettu suuri annos hydroksiklorokiinia ei osoittautunut hyödylliseksi sairastumisen ehkäisyssä

verrattuna placeboa saavaan ryhmään. Sen sjaan haittavaikutuksia oli enemmän hydroksiklorokiinia saavassa ryhmässä. (Boulware ym. 2020).

2.8.2 Tosilitsumabi

IL-6 on yleisimmin koholla oleva sytokiini ja yhteydessä korkeampaan kuolleisuuteen COVID-19 potilailla (Ragab ym. 2020). Tästä johtuen IL-6 kohdennettua humanisoitua monoklonaalista IgG1-luokan vasta-ainetta tosilitsumabia on kokeiltu hoitona patologisissa immuunivasteissa, kuten sytokiinimyrskyssä. Tosilitsumabi on alun perin nivelreuman hoitoon kehitetty biologinen lääke. (Valentini ja Zmerly 2020). Amerikkalaisessa tutkimuksessa tosilitsumabia testattiin potilailla, jotka saivat mekaanista hengitystukea. Tosilitsumabi oli yhteydessä alhaisempaan kuolleisuuteen (hazard ratio 0.54, 95% luottamusväli 0.29-1.00), vaikka potilailla ilmaantui superinfektioita kaksi kertaa useammin kuin lääkettä saamattomalla ryhmällä (54% vs. 26%, $p < 0.001$). (Somers ym. 2020). Italialaisessa tutkimuksessa tosilitsumabia saaneilla potilailla riski invasiiviseen mekaaniseen ventilaatioon tai kuolemaan merkittävästi laski verrattuna perustason hoitoa saaneisiin (hazard ratio 0.60, 95% luottamusväli 0.43-0.84; $p = 0,0030$). Kun huomioitiin sekoittavat tekijät, hoidon vaikutus oli vieläkin suurempi. Tässäkin tutkimuksessa sekundaari-infektioita havaittiin kuitenkin merkittävästi enemmän tosilitsumabia saavassa ryhmässä. (Guaraldi ym. 2020). Menossa on useampia satunnaistettuja tutkimuksia, joista tullaan saamaan lisävalaistusta tosilitsumabin tehosta ja turvallisuudesta vakavan COVID-19 infektion hoidossa.

2.8.3 Anakinra

Ensimmäinen ilmaantuva sytokiini puolustusjärjestelmän yliaktivoituessa on IL-1. TNF- α ja IL-6 ilmaantuvat vasta sen jälkeen. (Valentini ja Zmerly 2020). IL-1 reseptorin antagonistin anakinra on muun muassa nivelreumaan käytetty biologinen lääke, jota tutkitaan kliinisissä kokeissa COVID-19 infektion vakaviin muotoihin. Ranskalaisessa tutkimuksessa mekaanisen ventilaation tarve tai kuolema oli alhaisempi anakinraa saavalla joukolla (hazard ratio 0.22, 95% luottamusväli 0.11-0.41; $p < 0.0001$). Ero säilyi merkittävänä, kun otettiin huomioon sekoittavat tekijät ryhmien välillä. Anakinralla ei ilmaantunut vakavia sivuvaikutuksia. (Huet ym. 2020). Myös anakinran käyttökelpoisuudesta tullaan saamaan tarkempaa tietoa käynnissä olevien tutkimusten valmistuessa.

3 Aineisto ja menetelmät

Tutkimukseen valittiin mukaan Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin (VSSHP) alueella COVID-19 infektiioon sairastuneet reumatautipotilaat. Reumatautipotilaat tunnistettiin kirjattujen ICD-10 koodien avulla (M02-M13, M30-M36, M45, M46, D68). COVID-19

potilaat tunnistettiin positiivisen laboratoriotestituloksen (PCR-tutkimus, CV19NhO) perusteella. Alun perin COVID-19 infektion tunnistamiseen käytettiin ICD-koodeja (U07.1 ja U07.2), joilla sekä varmistetut että epäillyt tapaukset löytyivät. Näillä kriteereillä seulontaan jäi 83 potilasta. Tarkemmassa tarkastelussa vain 12:lla heistä oli PCR-varmistettu COVID-19. Kolmella ei ollut kriteereitä täyttävää reumatautidiagnoosia, joten heidät jätettiin pois tutkimuksesta. Lopulliseen otokseen valikoitui lopulta 9 henkilöä. Otanta suoritettiin 30.6.2020.

Tiedot iästä, sukupuolesta, tupakoinnista, reumasairaudesta, sen aktiivisuudesta ja tähän käytetystä lääkityksestä, liitännäissairauksista, COVID-19 diagnoosihetkestä, tartunnan saamisesta, oireista, infektion hoidosta, laboratoriotuloksista, vaikeusasteesta, komplikaatioista ja kuolleisuudesta kerättiin retrospektiivisesti tutkimukseen valikoituneiden potilaiden sairaskertomuksista. Tiedot tallennettiin pseudonymisoidussa muodossa RedCap-tietokantaan luotuun lomakkeeseen.

Tilastollinen analyysi tehtiin SAS-ohjelmistolla (JMP Pro 13). Kategoriset muuttujat esitettiin numeroina ja prosentteina, jatkuvat muuttujat keskiarvona ja kokonaisvaihteluna. Pienen otoskoon vuoksi ei ollut mielekäästä tehdä muodollisia tilastollisia testauksia, joten tulokset ovat kuvailevia ja suuntaa antavia.

4 Tulokset

4.1 Taustatiedot

Potilaiden keskimääräinen ikä COVID-19 diagnoosihetkellä oli 57 vuotta. Nuorin potilas oli 40-vuotias ja vanhin 86-vuotias. Potilaista naisia oli 5 (56%) ja miehiä 4 (44%). Yleisimmät reumadiagnoosit olivat nivelreuma, polymyalgia rheumatica ja aksiaalinen spondyloartropatia, joita kutakin oli 2 kappaletta (22%). Reaktiivista artriittia, juveniilia artriittia ja kihtiä esiintyi kutakin 1 kappaletta (11%). Reumataudin aktiivisuus arvioitiin sairaskertomuskirjausten perusteella. Näiden mukaan kohtuullinen reumataudin aktiivisuus oli neljällä (44%), minimaalinen tai matala aktiivisuus kolmella (33%) ja yhdellä potilaalla (11%) reumatauti oli remissiossa COVID-19 infektion puhjetessa. Yhden potilaan reumataudin aktiivisuus ei ollut tiedossa puutteellisten sairaskertomuskirjausten vuoksi. Potilaista viidellä (56%) oli käytössään vähintään yksi immunomoduloiva lääkitys ennen COVID-19 infektiota. Neljällä potilaalla (44%) ei ollut yhtään immunomoduloivaa lääkitystä käytössä. Kolmella potilaalla (33%) oli glukokortikoidi käytössä ennen COVID-19 infektiota (Taulukko 1).

COVID-19 infektion yleisimmäksi oireeksi osoittautui yskä (78%) ja toiseksi yleisimpänä oireena oli kuume (56%). Hengenahdistusta ilmeni neljällä potilaalla (44%), päänsärkyä kahdella (22%). Yksi potilas (11%) raportoi makuaistin häiriöstä. Kaksi potilaista (22%) pysyi oireettomana (Taulukko 1).

Potilaista viisi (56%) oli sairaalahoidossa, tehohoitoa vaati heistä kaksi potilasta. Tehohoidossa olleet (22%) saivat hengitystukea CPAP/BiPAP-laitteesta. Glukokortikoidilla hoidettiin yhtä potilasta (11%), samoin hydroksiklorokiinilla. Kuusi potilasta (67%) ei tarvinnut lääkehoitoa tai hengitystukea (Taulukko 1).

Kuudella potilaalla (67%) oli oheissairauksia. Oheissairauksista yleisin oli hypertensio (44%). Kardiovaskulaarisairaus, diabetes ja syöpä olivat hypertension jälkeen yleisimmät oheissairaudet (22% kutakin sairautta). Kolmella potilaalla (33%) ei ollut yhtäkään oheissairautta. Tupakoitsijoita oli vain yksi (11%). Kaksi potilaista (22%) oli aiemmin tupakoinut ja kolme (33%) ei ollut koskaan tupakoinut. Kolmella potilaalla (33%) tupakointihistoriaa ei löytynyt sairaskertomusmerkinnöistä (Taulukko 1).

Taulukko 1

<i>Kaikki potilaat (n=9)</i>	
Ikä (vaihtelu)	57 (40-86)
Sukupuoli	
Nainen	5 (55,6%)
Mies	4 (44,4%)
Varsinaiset reumadiagnoosit	
Nivelreuma	2 (22,2%)
Polymyalgia rheumatica	2 (22,2%)
Aksiaalinen spondyloartropatia	2 (22,2%)
Reaktiivinen artriitti	1 (11,1%)
Juveniili artriitti	1 (11,1%)
Kihti	1 (11,1%)
Reumataudin aktiivisuus ennen COVID-19 infektiota	
Remissio	1 (11,1%)
Minimaalinen tai matala	3 (33,3%)
Kohtuullinen	4 (44,4%)
Vaikea tai korkea	0 (0,0%)
Ei tiedossa	1 (11,1%)
Immunomoduloiva lääkitys ennen COVID-19 infektiota	
Hydroksiklorokiini	2 (22,2%)
Metotreksaatti	2 (22,2%)
Sulfasalatsiini	2 (22,2%)
TNF-inhibiittori	1 (11,1%)
Denosumabi (osteoporoosilääke)	1 (11,1%)
Atsatiopriini	1 (11,1%)
Siklosporiini	1 (11,1%)
Ei lainkaan käytössä	4 (44,4%)
Glukokortikoidi käytössä ennen COVID-19 infektiota	3 (33,3%)

COVID-19 infektion yleisimmät oireet	
<i>Yskä</i>	7 (77,8%)
<i>Kuume</i>	5 (55,6%)
<i>Hengenahdistus</i>	4 (44,4%)
<i>Päänsärky</i>	2 (22,2%)
<i>Makuaistin häiriö</i>	1 (11,1%)
<i>Ei oireita</i>	2 (22,2%)
Sairaalahoidossa olleet	5 (55,6%)
<i>Tehohoitoa vaatineet</i>	2 (22,2%)
COVID-19 hoito	
<i>CPAP/BiPAP</i>	2 (22,2%)
<i>Glukokortikoidit</i>	1 (11,1%)
<i>Hydroksiklorokiini</i>	1 (11,1%)
<i>Ei läikehoitoa tai hengitystukea</i>	6 (66,7%)
Komplikaatiot	
<i>ARDS</i>	1 (11,1%)
<i>Samanaikainen tai sekundaarinen infektio</i>	1 (11,1%)
<i>Trombi</i>	1 (11,1%)
<i>Ei tiedossa olevia</i>	5 (55,6%)
<i>Menehtyneet</i>	2 (22,2%)
Merkittävimmät oheissairaudet	
<i>Hypertensio</i>	4 (44,4%)
<i>Kardiovaskulaarisairaus</i>	2 (22,2%)
<i>Diabetes</i>	2 (22,2%)
<i>Syöpä</i>	2 (22,2%)
<i>Aivoverenkiertohäiriö</i>	1 (11,1%)
<i>Keuhkosairaus</i>	1 (11,1%)
<i>Tehty elinsiirto</i>	1 (11,1%)
<i>Ei mitään</i>	3 (33,3%)
Tupakointihistoria	
<i>Ei koskaan tupakoinut</i>	3 (33,3%)
<i>Aiemmin tupakoinut</i>	2 (22,2%)
<i>Tupakoi nykyään</i>	1 (11,1%)
<i>Ei tiedossa</i>	3 (33,3%)

Taulukossa 2 on vertailtu keskenään naisia ja miehiä. Naisista oireettomana pysyi 2 potilasta (40%), miehistä kaikilla esiintyi jokin oire. Naisista sairaalahoidossa oli 2 potilasta (40%), heidän hoitajaksojen pituudet olivat 12 ja 62 vuorokautta. Molemmat saivat komplikaation hoidon aikana. Toinen sairaalahoidetuista naisista vaati tehohoitoa. Miehistä 3 (75%) oli sairaalahoidossa, hoitajaksojen pituus oli 7 vuorokautta tai vähemmän. Kaksi miehistä menehtyi. Toinen menehtyneistä oli tehohoidossa, toisen hoito oli rajattu tehohoidon ulkopuolelle huonon ennusteen vuoksi.

Taulukko 2

	<i>Nainen (n=5)</i>	<i>Mies (n=4)</i>
Ikä keskimäärin (vaihtelu)	53 (43-70)	62 (40-86)
Oireeton	2 (40%)	0 (0%)
Sairaalahoitoa vaatineet	2 (40%)	3 (75%)
Tehohoidossa	1 (20%)	1 (25%)
Hoitojakson pituus päivissä keskimäärin (vaihtelu)	15 (0-62)	5 (0-7)
Komplikaation saaneita	2 (40%)	2 (50%)
Seuraus		
Täysin toipunut	4 (80%)	0 (0%)
Toipunut, mutta jälkiseuraus	1 (20%)	1 (25%)
Menehtynyt	0 (0%)	2 (50%)
Ei tiedossa	0 (0%)	1 (25%)

Laboratoriotuloksia oli saatavilla vain sairaalahoidossa olleista potilaista (Taulukko 3). Merkittävin ilmiö oli CRP:n nousu yli 100mg/l 80%:lla sairaalahoidetuista potilaista. Myös ALAT-arvo kohosi yli viiterajojen 60%:lla. Merkittävää anemiaa ei esiintynyt yhdelläkään potilaista.

Taulukko 3

Laboratoriotulokset	Sairalahoidetut potilaat (n=5)
CRP > 100 mg/l	4 (80%)
Hb < 92 g/l	0 (0%)
FiDD > 0,5 mg/l	1 (20%)
Ferrit > 2000 µg/l	0 (0%)
Leukosyytit < 5,0 E9/l	1 (20%)
ALAT koholla	3 (60%)
Trigly > 2,6 mmol/l	1 (20%)

4.2 Ennuste

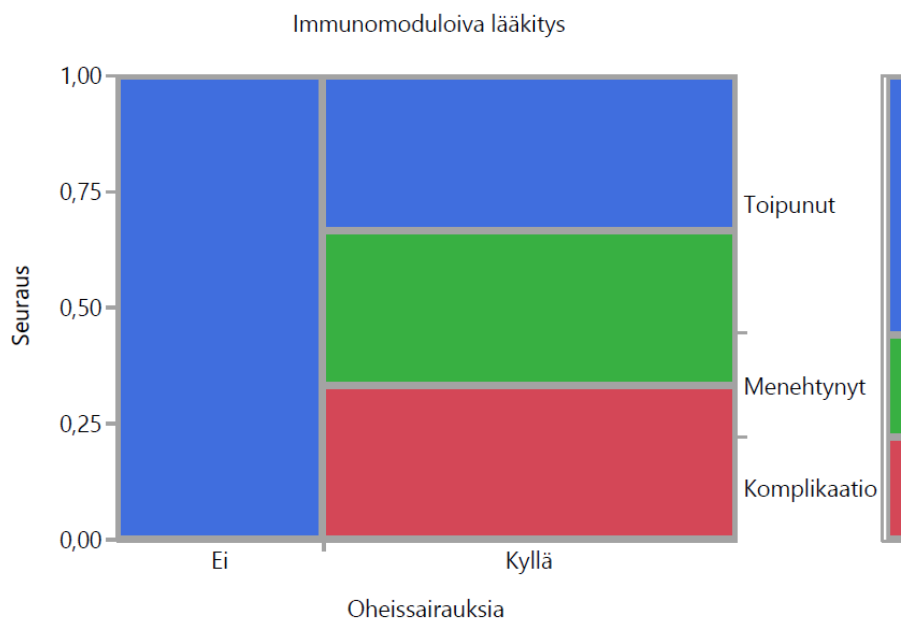
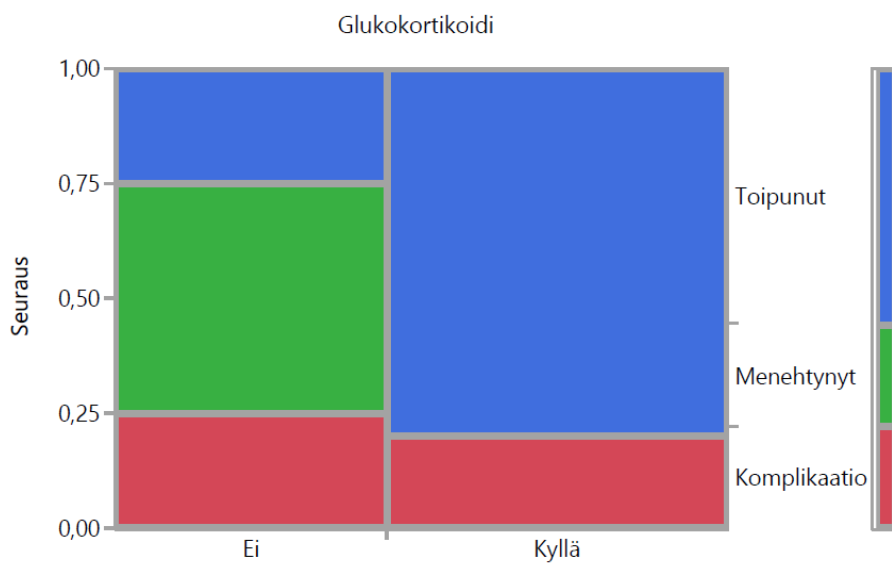
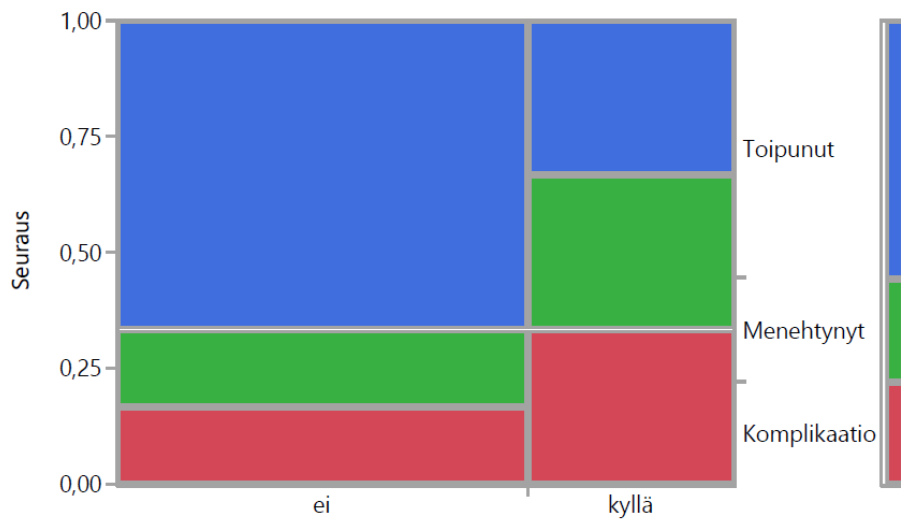
COVID-19 infektion komplikaatioina ilmeni yksi (11%) ARDS, yksi (11%) samanaikainen tai sekundaarinen infektio ja yksi (11%) trombi. Viidellä potilaalla (56%) ei ollut tiedossa olevia komplikaatioita. Kaksi potilasta (22%) menehtyi COVID-19 seurauksena (Taulukko 1). Menehtyneet olivat yli 65-vuotiaita miehiä ja molemmilla oli useampia oheissairauksia. Toisella heistä oli reumasairautena polymyalgia rheumatica 15mg prednisoloniannoksella ja toisella kihti, mutta ei lääkitystä tähän.

Glukokortikoidia käyttäneistä potilaista yksi (33%) toipui ilman komplikaatiota, kun glukokortikoidia käyttämättömien ryhmässä osuus oli 67%. Kuolleisuus oli glukokortikoidia käyttävässä ryhmässä 33% ja glukokortikoidia käyttämättömässä ryhmässä 17%, yksi potilas kummastakin ryhmästä menehtyi. Sairaalahoittoa tarvitsi kaksi glukokortidia käyttäneistä potilaista (67%), kun glukokortikoidia käyttämättömien ryhmässä osuus oli 50%. Tehohoitoa tai hengitystukea ei saanut yksikään glukokortikoidia käyttäneistä potilaista.

Immunomoduloivaa lääkitystä käyttäneistä 75% toipui ilman komplikaatiota, kun immunomoduloivaa lääkitystä käyttämättömien ryhmässä vain 25% potilaista jäi henkiin tai toipui ilman komplikaatiota.

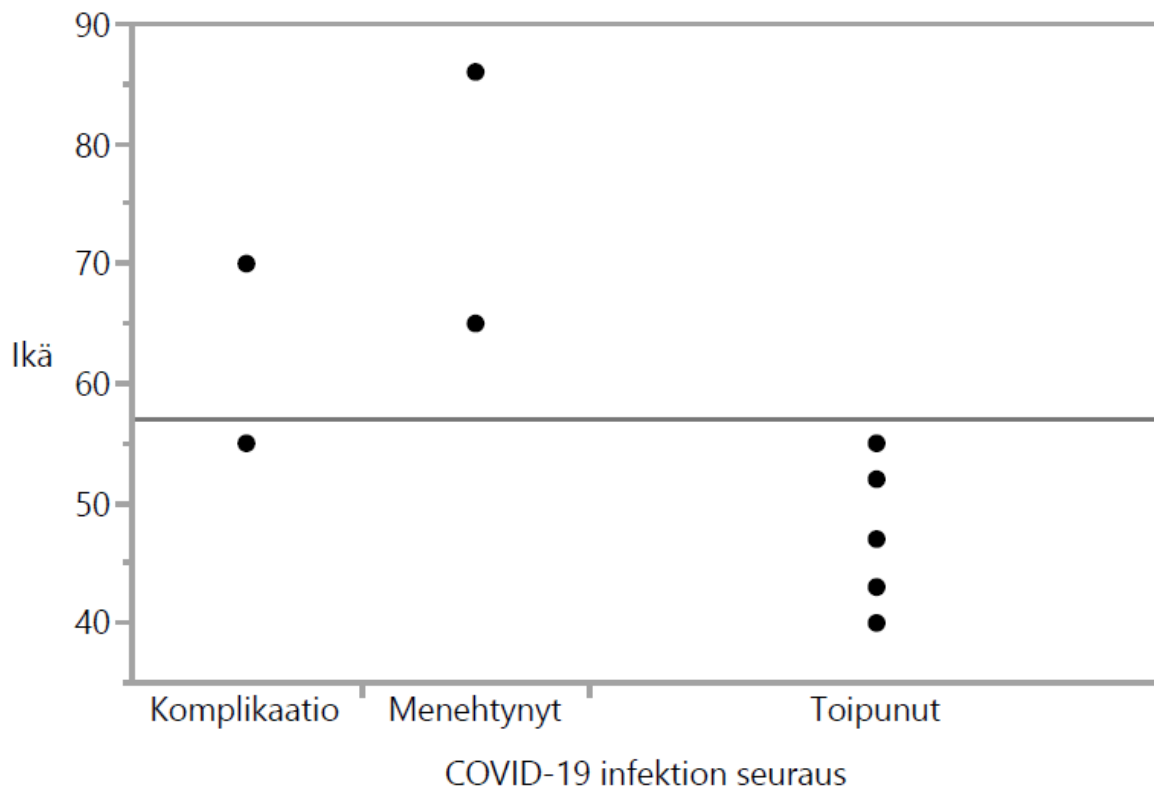
Oheissairauksia sairastavista potilaista 2 (33%) menehtyi ja 2 (33%) sai komplikaation. Kaikki potilaat, joilla ei ollut oheissairauksia, toipuivat hyvin (Kuva 1).

Sekä naisten että miesten ryhmässä komplikaation sai 2 potilasta, mutta miesten ryhmässä molemmat komplikaation saaneista (50%) menehtyivät. Ilman komplikaatioita toipuneita oli naisten ryhmässä 3 (60%) ja miesten ryhmässä 2 (50%).



Kuva 1: Glukokortikoidin, immunomoduloivan lääkityksen ja oheissairauksien vaikutus COVID-19 infektion seuraukseen.

Ikä oli myös riskitekijä vakavammalle COVID-19 taudinkuvalle. Toipuneista kaikki olivat 55 vuotta tai alle, kun taas menehtyneistä tai komplikaation saaneista kaikki olivat 55 vuotta tai yli (Kuva 2).



Kuva 2: Iän vaikutus COVID-19 infektion seuraukseen.

5 Pohdinta

Tulosten perusteella voidaan todeta, että reumasairauksia sairastavilla potilailla riski sairastua COVID-19 infektion vakavaan taudinkuvaan vaikuttaa olevan riippuvainen iästä, muista pitkäaikaissairauksista ja infektiota edeltävästä glukokortikoidihoidosta. Otokoko jäi hyvin pieneksi, joten muodollista tilastollista testausta ei ollut mielekäs lähteä tekemään, eikä pelkästään tämän tutkimuksen perusteella voida tehdä pidemmälle meneviä johtopäätöksiä.

Tulokset ovat kuitenkin hyvin yhdensuuntaiset aikaisempien tutkimusten kanssa, jotka ovat osoittaneet, että reumatauteja sairastavilla potilailla huono ennuste liittyy infektiota edeltävään glukokortikoidiannokseen, mutta muu immunomoduloiva lääkitys ei vaikuta ainakaan huonontavan ennustetta (Gianfrancesco ym. 2020, Haberman ym. 2020, Salvarani ym. 2020). Immunomoduloivia lääkityksiä tutkitaan vakavan COVID-19 infektion

sytokiinimyrskyn hoidossa, mutta tämän tutkimuksen perusteella ei voida vetää johtopäätöksiä siitä, oliko lääkityksellä todella suojaavaa vaikutusta näillä potilailla.

Myös korkeampaan ikään ja oheissairauksiin liittyvä huonompi ennuste on linjassa aikaisempien tutkimusten kanssa (Fredri ym. 2020, Gianfrancesco ym. 2020, Williamson ym. 2020). Vaikka reumatautipotilaat ovat immuunipuutteisia lääkityksensä takia ja suuremmassa riskissä infektioille, reumatauti vaikuttaa olevan pienempi riskitekijä vakavalle COVID-19 infektiotaudinkuvalle kuin monet muut pitkäaikaissairaudet (Fredri ym. 2020, Williamson ym. 2020). Tässäkin tutkimuksessa muiden pitkäaikaissairauksien merkitys oli reumasairautta suurempi.

Tutkimuksen heikkoutena oli pieni otoskoko. Valikoitumista vaikeampiin taudinkuviin on, sillä oireettomia ja vähäoireisia potilaita testataan hyvin vähän. Tämän tutkimuksen oireettomat potilaat olivat testattu ainoastaan tiedossa olleen altistuksen vuoksi. Myös reumataudin aktiivisuutta oli melko vaikeaa luokitella potilaiden sairaskertomusmerkinnöistä. Samoin COVID-19 infektiota parantumisen määrittely osoittautui hankalaksi, sillä merkintöjä sairaalasta kotiutumisen jälkeen ei välttämättä ollut ollenkaan. Useammalla potilaalla jälkiseurauksena jäi väsyminen pienessäkin rasituksessa. Toipuminen infektiosta kestää pitkään ja tästä syystä kaikki potilaat eivät ole vielä täysin toipuneet. Kaikki tutkimuksen potilaat ovat sairastuneet maalisi- tai huhtikuun aikana COVID-19 infektiota.

Johtopäätöksenä kirjallisuuskatsauksen ja omien tulosten perusteella antireumaattinen lääkitys ei näytä huonontavan reumatauteja sairastavien potilaiden COVID-19 infektiota ennustetta. Sen sijaan ennusteeseen vaikuttaa etenkin ikä, muut pitkäaikaissairaudet sekä infektiota edeltävä glukokortikoidilääkitys. Tulosten perusteella vaikuttaa siltä, että reumalääkärien ei kannata pidättäytyä tarvittavien reumalääkkeiden määräämisestä COVID-19 epidemian aikana, mikäli näiden avulla saadaan potilaan käyttämään glukokortikoidiannosta pienennettyä.

- Boulware, D. R., Pullen, M. F., Bangdiwala, A. S., Pastick, K. A., Lofgren, S. M., Okafor, E. C., Skipper, C. P., Nascene, A. A., Nicol, M. R., Abassi, M., Engen, N. W., Cheng, M. P., LaBar, D., Lothar, S. A., MacKenzie, L. J., Drobot, G., Marten, N., Zarychanski, R., Kelly, L. E., ... Hullsiek, K. H. (2020). A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 1–9. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2016638>
- Cavalcanti, A. B., Zampieri, F. G., Rosa, R. G., Azevedo, L. C. P., Veiga, V. C., Avezum, A., Damiani, L. P., Marcadenti, A., Kawano-Dourado, L., Lisboa, T., Junqueira, D. L. M., de Barros E Silva, P. G. M., Tramuja, L., Abreu-Silva, E. O., Laranjeira, L. N., Soares, A. T., Echenique, L. S., Pereira, A. J., Freitas, F. G. R., ... Coalition Covid-19 Brazil I Investigators. (2020). Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *The New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019014>
- Favalli, E. G., Monti, S., Ingegnoli, F., Balduzzi, S., Caporali, R., & Montecucco, C. (2020). Incidence of COVID- 19 in patients with rheumatic diseases treated with targeted immunosuppressive drugs: what can we learn from observational data? *Arthritis & Rheumatology*, 0–3. <https://doi.org/10.1002/art.41388>
- Fredi, M., Cavazzana, I., Moschetti, L., Andreoli, L., Franceschini, F., Airò, P., Bazzani, C., Crisafulli, F., Filippini, M., Frassi, M., Gerardi, M. C., Gorla, R., Lazzaroni, M. G., Lini, D., Nalli, C., Panaro, S., Piantoni, S., Regola, F., Taglietti, M., ... Zingarelli, S. (2020). COVID-19 in patients with rheumatic diseases in northern Italy: a single-centre observational and case–control study. *The Lancet Rheumatology*, 9913(20), 1–8. [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(20\)30169-7](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30169-7)
- Gao, S., Jiang, F., Jin, W., Shi, Y., Yang, L., Xia, Y., Jia, L., Wang, B., Lin, H., Cai, Y., Xia, Z., & Peng, J. (2020). Risk factors influencing the prognosis of elderly patients infected with COVID-19: a clinical retrospective study in Wuhan , China. *Ageing*, 12, 1–13.
- Geleris, J., Sun, Y., Platt, J., Zucker, J., Baldwin, M., Hripcsak, G., Labella, A., Manson, D. K., Kubin, C., Barr, R. G., Sobieszczyk, M. E., & Schluger, N. W. (2020). Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *New England Journal of Medicine*, 382(25), 2411–2418. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410>
- Gianfrancesco, M. A., Hyrich, K. L., Gossec, L., Strangfeld, A., Carmona, L., Mateus, E. F., Sufka, P., Grainger, R., Wallace, Z., Bhana, S., Siroch, E., Liew, J., Hausmann, J. S., Costello, W., Robinson, P., Machado, P. M., & Yazdany, J. (2020). Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registries. *The Lancet Rheumatology*, 2(5), e250–e253. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30095-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30095-3)
- Gianfrancesco, M., Hyrich, K. L., Hyrich, K. L., Al-Adely, S., Al-Adely, S., Carmona, L., Danila, M. I., Gossec, L., Gossec, L., Izadi, Z., Jacobsohn, L., Katz, P., Lawson-Tovey, S., Lawson-Tovey, S., Mateus, E. F., Rush, S., Schmajuk, G., Simard, J., Strangfeld, A., ... Robinson, P. C. (2020). Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(7), 859–866. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217871>
- Gremese, Elisa; Ferraccioli, Edoardo Sean; Alivernini, Stefano; Tolusso, Barbara; Ferraccioli, G. (n.d.). Basic Immunology may lead to translational therapeutic rationale:: SARS-CoV-2 and Rheumatic Diseases. *European Journal of Clinical Investigation*, e13342. <https://doi.org/10.1111/eci.13342>
- Guaraldi, G., Meschiari, M., Cozzi-Lepri, A., Milic, J., Tonelli, R., Menozzi, M., Franceschini, E., Cuomo, G., Orlando, G., Borghi, V., Santoro, A., Di Gaetano, M., Puzzolante, C., Carli, F., Bedini, A., Corradi, L., Fantini, R., Castaniere, I., Tabbì, L., ... Mussini, C. (2020). Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*, 9913(20), 1–11. [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30173-9)
- Haberman, Rebecca; Axelrad, Jordan; Chen, Alan; Castillo, Rochelle; Yan, Di; Izmirly, Peter; Neimann, Andrea; Adhikari, Samrachana; Hudesman, David; Scher, J. U. (2020). Covid-19 in Immune-Mediated

Inflammatory Diseases — Case Series from New York. *New England Journal of Medicine*, 8–10. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2009567?articleTools=true>

- Haberman, Rebecca; Castillo, Rochelle; Chen, Alan; Yan, Di; Ramirez, Deborah; Sekar, Vaish; Lesser, Robert; Solomon, Gary; Niemann, Andrea; Blank, Rebecca; Izmirly, Peter; Webster, Dan; Ogdie, Alexis; Troxel, Andrea; Adhikari, Samrachana, Scher, J. (n.d.). COVID-19 in Patients with Inflammatory Arthritis: A Prospective Study on the Effects of Comorbidities and DMARDs on Clinical Outcomes. *Arthritis and Rheumatology*, 0–3. <https://doi.org/10.1111/ajt.15869>
- Horby, Peter; Lim, Wei Shen, Emberson, J. R. et al. (2020). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *The New England Journal of Medicine*, 1–11. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- Huet, T., Beaussier, H., Voisin, O., Jouveshomme, S., Dauriat, G., Lazareth, I., Sacco, E., Naccache, J. M., Bézie, Y., Laplanche, S., Le Berre, A., Le Pavec, J., Salmeron, S., Emmerich, J., Mourad, J. J., Chatellier, G., & Hayem, G. (2020). Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *The Lancet Rheumatology*, 393–400. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30164-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30164-8)
- Landewé, R. B. M., Landewé, R. B. M., MacHado, P. M., Kroon, F., Bijlsma, H. W. J., Burmester, G. R., Carmona, L., Combe, B., Galli, M., Gossec, L., Gossec, L., Iagnocco, A., Isaacs, J. D., Mariette, X., Mariette, X., McInnes, I., Mueller-Ladner, U., Openshaw, P., Smolen, J. S., ... Schulze-Koops, H. (2020). EULAR provisional recommendations for the management of rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(7), 851–858. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217877>
- Li, X., Wang, Y., Agostinis, P., Rabson, A., Melino, G., Carafoli, E., Shi, Y., & Sun, E. (2020). Is hydroxychloroquine beneficial for COVID-19 patients? *Cell Death & Disease*, 11(7), 512. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2721-8>
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, 395(10229), 1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Mikuls, T. R., Johnson, S. R., Fraenkel, L., Arasaratnam, R. J., Baden, L. R., Bermas, B. L., Chatham, W., Cohen, S., Costenbader, K., Gravallesse, E. M., Kalil, A. C., Weinblatt, M. E., Winthrop, K., Mudano, A. S., Turner, A., & Saag, K. G. (2020). American College of Rheumatology Guidance for the Management of Adult Patients with Rheumatic Disease During the COVID-19 Pandemic. *Arthritis and Rheumatology*, 0(0), 1–12. <https://doi.org/10.1002/art.41301>
- Misra, D. P., Agarwal, V., Gasparyan, A. Y., & Zimba, O. (2020). Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clinical Rheumatology*, 39(7), 2055–2062. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05073-9>
- Nuno, L., Novella Navarro, M., Bonilla, G., Franco-Gomez, K., Aguado, P., Peiteado, D., Monjo, I., Tornero, C., Villalba, A., Miranda-Carus, M.-E., De Miguel, E., Bogas, P., Castilla-Plaza, A., Bernad-Pineda, M., Garcia-Lorenzo, E., Rodriguez-Araya, T., & Balsa, A. (2020). Clinical course, severity and mortality in a cohort of patients with COVID-19 with rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 0(0), 8–10. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218054>
- Ragab, D., Salah Eldin, H., Taeimah, M., Khattab, R., & Salem, R. (2020). The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Frontiers in Immunology*, 11(June), 1–4. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>
- Rosenberg, E. S., Dufort, E. M., Udo, T., Wilberschied, L. A., Kumar, J., Tesoriero, J., Weinberg, P., Kirkwood, J., Muse, A., Dehovitz, J., Blog, D. S., Hutton, B., Holtgrave, D. R., & Zucker, H. A. (2020). Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin with In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 in New York State. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(24), 2493–2502. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630>
- Salvarani, C., Salvarani, C., Bajocchi, G., Mancuso, P., Galli, E., Muratore, F., Boiardi, L., Catanoso, M., Pipitone, N., Cassone, G., Girolimetto, N., Croci, S., Cimino, L., Gradellini, F., Beltrami, M., Di Lernia, V., Dolci, G., Massari, M., Marata, A. M., ... Giorgi Rossi, P. (2020). Susceptibility and severity of COVID-19 in patients treated with bDMARDs and tsDMARDs: A population-based study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(7), 986–988. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217903>

- Somers, Emily C; Eschenauer, Gregory A; Troost, Jonathan P; Golob, Jonathan L; Gandhi, Tejal N; Wang, Lu; Zhou, Nina; Petty, Lindsay; Baang, Ji Hoon; Dillman, Nicholas O; Frame, David; Gregg, Kevin S; Kaul, Dan R; Nagel, Jerod; Patel, Twisha S; Zhou, Shiw, J. M. (2020). Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*, 54, 1–54. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa839>
- Valentini, M., & Zmerly, H. (2020). Antirheumatic drugs for COVID-19 treatment based on the phases of the disease: Current concept. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology = Journal de La Therapeutique Des Populations et de La Pharmacologie Clinique*, 27(S Pt 1), e14–e25. <https://doi.org/10.15586/jptcp.v27iSP1.689>
- Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., & Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, 30(3), 269–271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- Williamson, E. J., Walker, A. J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C. E., Curtis, H. J., Mehrkar, A., Evans, D., Inglesby, P., Cockburn, J., McDonald, H. I., MacKenna, B., Tomlinson, L., Douglas, I. J., Rentsch, C. T., Mathur, R., Wong, A. Y. S., Grieve, R., ... Goldacre, B. (2020). OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
- Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., ... Song, Y. (2020). Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*, 180(7), 934–943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- www.eular.org
- www.rheum-covid.org
- Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., Ji, R., Wang, H., Wang, Y., & Zhou, Y. (2020). Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 94, 91–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
- Yao, X., Ye, F., Zhang, M., Cui, C., Huang, B., Niu, P., Liu, X., Zhao, L., Dong, E., Song, C., Zhan, S., Lu, R., Li, H., Tan, W., & Liu, D. (2020). In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, Xx, 1–8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
- Ye, C., Cai, S., Shen, G., Guan, H., Zhou, L., Hu, Y., Tu, W., Chen, Y., Yu, Y., Wu, X., Chen, Y., Zhong, J., & Dong, L. (2020). Clinical features of rheumatic patients infected with COVID-19 in Wuhan, China. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1–7. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217627>
- Zhong, J., Shen, G., Yang, H., Huang, A., Chen, X., Dong, L., Wu, B., Zhang, A., Su, L., Hou, X., & Song, S. (2020). COVID-19 in patients with rheumatic disease in Hubei province, China: a multicentre retrospective observational study. *The Lancet Rheumatology*, 9913(20), 1–8. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30227-7](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30227-7)
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>