

SARS-CoV-2-fertőzés és annak megelőzése gyermekkori krónikus szisztémás autoimmun betegségekben

Constantin Tamás dr.¹ ■ Kulcsár Andrea dr.²
Krivácsy Péter dr.³ ■ Mészner Zsófia dr.⁴ ■ Ponyi Andrea dr.¹
Tóth Attila dr.⁵ ■ Ónozó Beáta dr.⁶ ■ Szekanecz Zoltán dr.⁷

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

²Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

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

⁴Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Budapest

⁵Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

⁶Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház,

Velkey László Gyermekkegészségügyi Központ, Miskolc

⁷Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

A krónikus autoimmun betegségben szenvedőkben a súlyos COVID-19 kialakulásának kockázata magasabb, a SARS-CoV-2-fertőzés pedig a krónikus alapbetegség progressziójához, fellángolásához vezethet. A COVID-19 elkerülésének legbiztonságosabb, legköltséghatékonyabb módszere a vakcináció, illetve az emellett alkalmazott higiénés szabályok betartása, a megfelelő maszk viselése. A hiedelemmel ellentétben önmagában az autoimmun megbetegedés nem jelent oltási ellenjavallatot, sőt a rizikóállapot miatt ezek a betegek az elsők között oltandók. A COVID-19 elleni vakcina alkalmazásának egyetlen egyértelmű kontraindikációja az anamnézisben szereplő súlyos allergiás reakció (anafilaxia) a vakcina valamelyik alkotórészével szemben. A betegek oltathatóságát többek között befolyásolja az aktuális betegségaktivitás és az alkalmazott kezelés. Az immunizáció idejét a legbiztonságosabban a gondozó orvos tervezheti meg. Az autoimmun betegek immunizációja során észlelhető oltási reakciók és szövődmények incidenciája megegyezik az egészséges populációban is tapasztalt előfordulási gyakorisággal. Orv Hetil. 2022; 163(11): 415–423.

Kulcsszavak: gyermekek, reumatológia, COVID-19, védőoltás

SARS-CoV-2 infection and its prevention in pediatric autoimmune diseases

The risk of developing severe COVID-19 is higher in patients with autoimmune diseases, and SARS-CoV-2 infection can lead to progression and exacerbation of the underlying chronic disease. The safest and most cost-effective way to avoid COVID-19 is to be vaccinated, to follow the hygiene rules and to wear an appropriate mask. Contrary to belief, autoimmune disease alone is not a contraindication to vaccination and, in fact, patients should be among the first to be vaccinated because of the risk. The only clear contraindication to the use of COVID-19 vaccine is a history of severe allergic reaction (anaphylaxis) to any of the components of the vaccine. Indication of vaccination might be influenced by, among other things, the current disease activity and the treatment applied. The timing of immunization can be the most safely planned by the attending physician. The incidence of vaccination reactions and complications during immunization in autoimmune patients is similar to that seen in the healthy population.

Keywords: children, rheumatology, COVID-19, vaccination

Constantin T, Kulcsár A, Krivácsy P, Mészner Zs, Ponyi A, Tóth A, Ónozó B, Szekanecz Z. [SARS-CoV-2 infection and its prevention in pediatric autoimmune diseases]. Orv Hetil. 2022; 163(11): 415–423.

(Beérkezett: 2021. november 26.; elfogadva: 2021. december 23.)

Rövidítések

ACR = (American College of Rheumatology) Amerikai Reumatológusok Kollégiuma; bDMARD = biológiai DMARD; CDC = (Centers for Disease Control and Prevention) Járványügyi és Betegségmegelőzési Központ (USA); CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; CRP = C-reaktív protein; csDMARD = konvencionális szintetikus DMARD; DMARD = (disease-modifying antirheumatic drug) betegség-lefolyást módosító reumaellenes szer; EMA = (European Medicines Agency) Európai Gyógyszerügynökség; EULAR = (European League Against Rheumatism) Európai Reumaellenes Liga; FDA = (U.S. Food and Drug Administration) az USA Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala; IL = interleukin; MIS-C = (multisystem inflammatory syndrome in children) gyermekkori sokszervi gyulladásos szindróma; mRNS = (messenger) hírvívő ribonukleinsav; NHS = National Health Service (Egyesült Királyság); NICE = (National Institute for Health and Care Excellence) Az Egészség és Klinikai Kiválóság Nemzeti Intézete (Egyesült Királyság); OR = (odds ratio) esélyhányados; PERN = (Pediatric Emergency Research Networks) Gyermekgyógyászati Sürgősségi Kutatási Hálózatok; PRES = (Paediatric Rheumatology European Society) Európai Gyermekreumatológiai Társaság; RMD = (rheumatic and musculoskeletal disease) reumatikus és mozgásszervi betegség; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2; SLE = szisztémás lupus erythematosus; TNF = tumor nekrozis-faktor; tsDMARD = célzott szintetikus DMARD

Az európai felnőtt- és gyermekgyógyászati tudományos társaságok több nemzetközi regiszterben is vizsgálják a gyermekkori SARS-CoV-2-fertőzés hatásait. Egyelőre sajnos nagyon kevés adat érhető el, emiatt számos kérdésben a felnőttkorban tapasztaltakat kell figyelembe vennünk a gyermekgyógyászati ajánlások megfogalmazásakor. Ezért röviden áttekintjük a gyulladásos mozgásszervi betegségben szenvedő felnőttek COVID-19-ével és -oltásával kapcsolatban megfogalmazott legfontosabb megállapításokat is.

A jelen tanulmányban kizárólag a gyermekkori alkalmazásra engedélyezett mRNS-oltásokat tárgyaljuk. Nem részletezzük külön a járványügyi védekezés lehetőségeit, de felhívjuk a figyelmet a helyes maszkhasználat, a kézhygiénia és a szociális távolságtartás fontosságára.

Az mRNS-vakcinák

Lipid nanoparticulumba épített, a tüskefehérjét kódoló RNS-t tartalmaznak, amely bejut a vakcinált egyén sejtjeibe, és ott az általa közvetített információ átíródik a sejt plazma riboszómáiban (mivel laikusok között általánosan elterjedt tévhit, hangsúlyozni kell, hogy az mRNS nem jut be a sejtmagba, csak a sejt plazmáig). Az információ alapján az oltott egyén sejtjeiben történik az úgynevezett tüskefehérje felépítése. A tüskefehérje a SARS-CoV-2 receptorhoz kötődésében játszik szerepet. Az ellene termelődött neutralizáló ellenanyagok akadályoz-

zák optimális esetben a fertőződést, a súlyos betegség kialakulását.

Forgalomban lévő és licenccel rendelkező készítmények:

- Comirnaty, BNT162b2 (Pfizer/BioNTech; New York, NY, USA, illetve Mainz, Németország),
- Spikevax mRNS-1273 (Moderna; Cambridge, MA, USA).

Hatékonyaság

A sokkal fertőzőképesebb és súlyosabb betegséget okozó delta-variáns elterjedésével egyértelmű lett, hogy az mRNS-vakcinák hatékonysága a súlyos betegség és a kórházba kerülés megelőzésében az oltást követően fél évvel is viszonylag stabilan magasnak mondható, de a fertőződéssel szembeni védelem az idő előrehaladtával csökken. Bár meg kell jegyezni, hogy hatékonyságuk még így is meghaladja az FDA által elvárt 50%-os értéket.

Az Egyesült Királyságban végzett vizsgálat eredményei alapján a Pfizer/BioNTech vakcinájának a tünetes fertőzéssel kapcsolatos hatékonysága a második dózis beadását követően mért 90%-os hatékonysági értékről 5 hónappal később 70%-ra esett [1]. Kisebb mértékben, de a védelem hasonló tendenciát mutató csökkenését írták le a Moderna vakcinája esetében is [1]. Az Egyesült Államokban és Kanadában az összes fertőződés kockázatát vizsgálva nagyon hasonló eredményekre jutottak [2, 3]. Mind az angol, mind a kanadai tanulmány megerősítette, hogy hónapokkal az oltást követően is magas, 90% feletti a kórházi kezelés megelőzésében mért hatékonysági mutató [1, 3]. 65 éves életkor felett a hatékonyság csökkenésének nagyobb jelentősége lehet, hiszen esetükben a kórházba kerülés kockázata még magasabb [4]. A védőoltásokkal kialakított védelem idővel csökken, az immunrendszernek megerősítésre, emlékeztető (booster) oltásra van szüksége ahhoz, hogy a korábban létrejött immunválasz megerősödjön. Nem történik ez másképp a COVID-19 elleni védőoltásokkal sem. A jó hír, hogy a korai izraeli adatok alapján, ahol az emlékeztető oltást a legkorábban vezették be, a harmadik oltással ebben a korosztályban is sikeresen csökkenteni lehetett a súlyos betegség és a kórházba kerülés kockázatát [5]. Az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) és az USA Járványügyi és Betegségmegelőzési Központja (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) minden 18 év feletti személy esetében megfontolandónak tartja emlékeztető oltás alkalmazását.

Biztonságosság

A vakcináció kapcsán egészségesekben nem merül fel komolyabb probléma. Egyedül az oltóanyag komponensei, például a Pfizer-vakcina esetén a polietilén-glikol elleni ismert allergia az abszolút ellenjavallat. Korábbi, más ágens (például védőoltás, gyógyszer, élelmiszer) bevitelét

követő anafilaxia nem jelent ellenjavallatot, de ebben az esetben a védőoltást biztonságos, ellenőrzött környezetben kell beadni. Bár a COVID-19-vakcinák mellett valamelyest gyakoribb az anafilaxia, mint az influenzaoltások esetén vagy például az Egyesült Államok lakosságának összes oltási statisztikáját tekintve, de ezekben a vizsgálatokban a résztvevők között krónikus betegséggel élő személyek is szerepelnek, ami ezt az adatot befolyásolhatja.

A COVID-19 a reumatikus betegségben szenvedő felnőttekben

A betegség hatásai

Az autoimmun betegségben szenvedők között a COVID-19 előfordulási gyakorisága szignifikánsan nagyobb, mint az átlagpopulációban (OR: 2,19, 95% CI: 1,05–4,58, $p = 0,038$) [6]. Ismertek vizsgálatok, melyek eredményei alapján a reumatikus és mozgásszervi betegség (rheumatic and musculoskeletal disease, RMD) esetében a hospitalizáció kockázata nem nő SARS-CoV-2-fertőzésben [7]. Mások szerint, bár a hospitalizáció aránya és a mortalitás nem különbözik, az RMD-betegek esetében gyakoribb a COVID-19 súlyos formája, és nagyobb arányban szorulnak intenzív terápiás kezelésre [8]. Többségében azonban a kórházba kerülés kockázatának enyhe növekedését írták le. A krónikus gyulladásos betegségben szenvedők körében a kórházi kezelést igénylő COVID-19 kockázata 1,32-szeres az átlagpopulációval összehasonlítva (0,76% vs. 0,58%) [9]. *Jovani és mtsai* a hospitalizáció becsült esélyhányadosát 2,61-nek találták, ugyanakkor az egészségesekkel összehasonlítva a súlyos COVID-19 kialakulásában nem találtak kockázatnövekedést [10]. Egy dán tanulmány szerint a hospitalizáció és a súlyos kórlefolyás kockázata is magasabb RMD-ben [11]. 600 felnőtt beteg esetében a hospitalizáció (46%) és a halál (9%) kockázata magasabb volt, elsősorban a vasculitisben (érgyulladásban) és a szisztémás autoimmun betegségben szenvedő betegek körében [9, 12]. SLE esetében egymással ellentétes adatokat közöltek: volt, aki enyhén emelkedett rizikót írt le, más vizsgálat ezzel ellentétes állítást közölt [9]. Összességében úgy tűnik, hogy az SLE-betegek kockázata a SARS-CoV-2-vel történő fertőződésre nem nagyobb. Meg kell ugyanakkor jegyezni, hogy az autoimmun betegek egészségtérte és egészségtudatossága általában magasabb az átlagnál, vagyis hatékonyabban kerülhetik el a fertőzést, mint az egészséges és ezért kockázatos magatartásra hajlamosabb polgártársaik [13].

Az életkor és bizonyos társbetegségek jelenléte (úgy mint cardiovascularis betegségek – magas vérnyomás –, krónikus tüdőbetegség) a súlyos COVID-19 fontos rizikófaktorai az RMD-betegek esetében is [12, 14]. Az alapbetegség diagnózisánál fontosabb rizikófaktoroknak tűnik a betegség aktivitása. A közepes és magas betegségaktivitás rontotta a COVID-19-hez köthető halálozás kockázatát (1,27 vs. 2,77) [14].

A kezelés hatásai

A glükokortikoidterápia és a konvencionális, szintetikus betegségmódosító kezelések (DMARD, csDMARD) növelték a súlyos kórlefolyású COVID-19 rizikóját [6]. Több vizsgálat is igazolta a TNF-gátlók védőhatását, különösen monoterápiában alkalmazva. Az ilyen kezelésben részesülő betegek esetében kevesebb volt a súlyos kórlefolyás, és kevesebben szorultak kórházi kezelésre [6].

A gyulladásos 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) kiemelik, nem javasolt az alkalmazott immunszuppresszív/immunmoduláns kezelés leállítása, 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. Az ACR ajánlása szerint szükség esetén alacsony dózisú glükokortikoid (≤ 10 mg prednizolon-ekvivalens) is indítható, és folytatása a lehető legkisebb dózisban javasolt [15]. A glükokortikoidok hirtelen abbahagyása nem ajánlott még súlyos fertőzés esetén sem [15]. Nincs ellenjavallata annak sem, hogy újonnan induljon biológiai, illetve célzott (bDMARD vagy tsDMARD) terápiás kezelés, amennyiben azt a betegség aktivitása indokolja. Kizárólag a lázas, akut COVID-19 képezheti a csDMARD-, bDMARD- és tsDMARD-kezelés felfüggesztésének indikációját.

Mindezek alapján az autoimmun gyulladásos reumatológiai betegekben a SARS-CoV-2-fertőzés rizikója összességében nagyobb, de az alapbetegség önmagában valószínűleg nem jelent rosszabb kimenetelt. A kórházi kezelés szükségessége és a halálozás azonban összefügghet a korábbi gyógyszeres kezeléssel.

Tapasztalatok felnőtt RMD-betegek oltásával kapcsolatban

Biztonságosak-e a védőoltások autoimmun betegségben?

Az EULAR COVID-19-vakcina (COVAX)-regiszterének segítségével 1500, gyulladásos mozgásszervi betegségben szenvedő, COVID-19 ellen oltott felnőtt beteg adatait elemezték. Nem tapasztaltak több vagy súlyosabb mellékhatást, ez mindenképpen megnyugtató. A legtöbb mellékhatás ugyanaz volt, mint az általános populációban: nem súlyos és rövid távú (többnyire 7 napon belül jelentkező), helyi és szisztémás tünetekkel járt az oltás. Mindösszesen csak az oltott betegek 0,1%-a számolt be súlyos mellékhatásokról.

Teoretikusan felmerül, hogy az oltást követően az alapbetegség fellángolhat. Szerencsére a legtöbb beteg

jól tolerálta az oltást, ritkán jelentették az alapbetegség fellángolását: összesen az oltottak 5%-ában írták le a betegségaktivitás romlását, a romlás mértékét pedig csak 1,2%-ban minősítették súlyosnak [16]. Ezzel egybecseng egy közel 3000 beteg részvételével készült online felmérés eredménye: 5%-ban számoltak be az alapbetegség olyan fokú romlásáról, amely a kezelés (átmeneti) módosítását tette szükségessé [17]. Egy másik, nagy elemszámú vizsgálatban szintén arról számoltak be, hogy a betegek többségében a vakcina után az alapbetegség aktivitása nem változott [18].

Hatékonyaság

Egy prospektív, több központú vizsgálat során a COVID-19-oltás immunogenitását, hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálták 686 felnőtt, autoimmun gyulladásos beteg bevonásával. Az oltás megfelelő immunológiai választ eredményezett elfogadható biztonsági profillal a legtöbb RMD-ben szenvedő betegnél. A rituximab súlyosan, míg a metotrexát enyhén rontotta az immunogenitást [18].

Egy tanulmány 264 felnőtt reumás beteg humorális válaszát vizsgálta az oltást követően (egyetlen beteg esetében sem szakították meg az alapbetegség terápiáját). 86%-ban jó humorális választ láttak, mindösszesen kisebb oltással kapcsolatos mellékhatásokat tapasztaltak, és az oltás nem volt hatással a reumás betegségre – egyetlen esetben sem következett be a betegség fellángolása. A betegek életkora nem befolyásolta a szignifikáns immunválasz kialakulásának valószínűségét, bár az idősebb betegekben az ellenanyagszintek alacsonyabbak voltak. Ami befolyásolta az oltás hatékonyságát, az az alkalmazott immunmoduláns terápia minősége: a B-sejt-gátlás, a mikofenolát-mofetil- (a szervtranszplantáltakban tapasztaltakhoz hasonlóan) és az abataceptkezelés szignifikánsan rontotta a humorális immunválaszt, különösen idősebb betegekben [19]. A metotrexátkezelés mellett a betegek jó szerokonverziót mutattak, bár a neutralizáló antitestek szintje kissé alacsonyabb volt a metotrexátkezelésben nem részesülő betegekben mérténél [19]. Valamennyi, TNF-gátló, anti-IL6-, anti-Janus-kináz-gátló kezelésben és a legtöbb, belimumabterápiában részesülő betegben szignifikáns mértékű ellenanyagszintet detektáltak több vizsgálatban is [19].

Ezek a vizsgálatok megerősítik, hogy a legtöbb DMARD biztonságosan folytatható az oltás alatt. Megfontolandó lehet a mikofenolát-mofetil- és az abataceptkezelés felfüggesztése, különösen, ha metotrexáttal kombinálva alkalmazzuk.

Ajánlások

A nemzetközi és a hazai ajánlások minden krónikus autoimmun-reumatológiai betegnek javasolják a SARS-CoV-2 elleni védőoltás beadását. A védőoltás előnyei jóval meghaladják az elmaradásból következő veszélye-

ket; az oltás megfelelő idő eltelte után a COVID-19-en átesetteknek is javasolt. A kis dózisu glükokortikoidok, csDMARD-, bDMARD- és tsDMARD-szerek többsége esetén a vakcinák biztonságosan alkalmazhatók, és a vakcináció miatt a legtöbb gyógyszer alkalmazását nem kell felfüggeszteni. A ciklofoszfamidkezelést 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.

A COVID-19 gyermekkorban

Általánosságban elmondható, hogy a reumatikus betegséggel élő gyermekek esetében a COVID-19 előfordulási gyakorisága és kórlefolyása nem különbözik az átlag-gyermekpopulációtól. A legfontosabb rizikótényező az esetlegesen társuló cardiovascularis betegség.

Akut COVID-19

A gyermekkori esetek az összes koronavírus-fertőzés körülbelül 13–16%-át és a COVID-19-betegek körülbelül 1%-át teszik ki [20]. A COVID-19 incidenciája magasabb az adolescens korosztályban (12–17 éves életkor között) [21]. Az Amerikai Egyesült Államokból ismertek szeroprevalencia adatok, a CDC információi szerint az 5–11 éves korosztályban 30% körüli az átfertőzöttség, a 12–18 évesben pedig 20%.

Gyermekkorban szerencsére a SARS-CoV-2-fertőzés a fertőzöttek döntő többségében (>90%) tünetmentesen vagy enyhe formában (hőemelkedés, alacsony láz, száraz köhögés, gyengeség) zajlik [22]. Az Egyesült Államokban az összes SARS-CoV-2-fertőzött gyermek 0,1–2,0%-a kerül kórházi felvételre, és a kórházi kezelésre szoruló betegek körülbelül 10%-a igényel intenzív terápiás kezelést. Egy nagyobb európai kohorsz adatait elemezve hasonló arányokat találtak: a kórházban kezelt betegek 8%-a került intenzív osztályra, 4%-uk igényelt gépi lélegeztetést [23]. Az Egyesült Államokban a COVID-19 miatti összes elhunyt 0,26%-a volt gyermekkorú; az összes gyermekkorú fertőzött között a halálozás 0,00–0,03%. A betegség okozta halálozás tehát alacsony (kb. 0,03%), de az is jól látható, hogy a betegség – sajnos – nem kíméli meg ezt az életkori csoportot sem [20]. Sőt akár korábban egészséges gyermekek is szorulhatnak szupportív kezelésre. Ugyanakkor elmondható, hogy a felnőttekkel összehasonlítva a kórlefolyás általában sokkal enyhébb.

A hospitalizáció aránya a 0–4 éves korosztályban a legmagasabb, amit a 12–18 éves korosztály követ [24]. A kórházba kerülés és az intenzív terápiás kezelés egyik legfontosabb rizikófaktora a megelőző komorbiditás (beleértve az obesitást) és az alacsony szocioökonómiai státusz [25]. A kórházban kezelt gyermekeknek az esetek 25–50%-ában valamilyen társbetegségük is van [20].

Az obesitást bizonyos vizsgálatok önálló rizikófaktor-ként azonosították, más tanulmányok ezzel ellentétes megfigyelésekről számoltak be. Az biztos, hogy az obesitást befolyásolja a deprivatio is, így összefüggésben lehet a szegénységgel is. Ennek fontos szociopédiatriai tanulságai vannak: a szegénységben, mélyszegénységben élő gyermekek vélhetően fokozott rizikónak vannak kitéve. Ezt például az oltási program prioritásainak meghatározásakor is javasolt figyelembe venni. Összefoglalva, súlyos körlefolyást vetít elő a kórházi felvételnél a fiatal életkor, az obesitas, a magas CRP-érték, a leukocytosis, bilaterális infiltrátumok jelenléte a mellkasröntgen-felvételen [26].

Szubakut szövődmények

A sokszervi gyulladás (MIS-C) nagyon ritka, de súlyos szövődménye a gyermekkori SARS-CoV-2-fertőzésnek. Kawasaki-betegségre emlékeztető tünetekkel vagy szepszissre, toxikus sokk-szindrómára hasonlító állapottal indulhat. Fontos tudni, hogy az előbbiekhöz képest gyakoriak és félrevezetőek lehetnek a hasi tünetek: gastroenteritis vagy akár akut appendicitis tüneteit utánozhatják. Éppen ezért egyéb eltérések megléte esetén (magas láz, extrém gyulladásos értékek a laboratóriumi eredményekben, illetve egyéb, nem hasi tünetek) gondolni kell a sokszervi gyulladásra is [27]. A laboratóriumi vizsgálatok során a vérképben anaemiát, leukocytosist, neutrophiliát és lymphocytopeniát észlelhetünk. Jellemző a relatív thrombopenia. Érdekes módon a nagyon magas CRP mellett a ferritinszint csak mérsékelten emelkedik.

A MIS-C-betegek 1–4%-a igényel gépi lélegeztetést [26]. Halálozásuk 1,7–1,8%, ami bár alacsonynak mondható, mégis magasabb, mint a koronavírus-fertőzés gyermekkori mortalitása, amely 0,09%-nak bizonyult. A szövődmények között kell felsorolni az előbb már említett koszorúér-tágulatot, illetve az akut myocarditis következtében potenciálisan kialakuló, hegesezés okozta ritmuszavarokat [27].

Krónikus szövődmények/poszt-COVID-tünetek

Krónikus COVID-19-szindrómát írtak le gyermekekben, a felnőttekhez hasonlóan. Egy olasz regiszter adatai alapján a COVID-19-ből felépülő gyermekek több mint felének volt legalább egy tünete 120 nappal a betegség után, és 43%-uk tapasztalt tüneteket a napi tevékenységek során. A fő tünetek a fáradtság, a mozgásszervi fájdalom, a fejfájás, az álmatlanság, a légzési nehézség és a szívdobogás voltak, a felnőtt populációban tapasztaltakhoz hasonlóan [28]. Az Egyesült Királyságból származó adatok azt mutatják, hogy a 2–11 éves gyermekek 13%-ának és a 12–16 éves gyermekek 14%-ának voltak tünetei 5 héttel az elsődleges COVID-19 után. Ez azt jelenti, hogy minden 7–8, COVID-19-es gyermekből 1-nek folyamatos tünetei voltak [29]. Egy multicentrikus, nemzetközi megfigyeléses prevalenciavizsgálat (PERN-

study) részeredményei alapján a hospitalizált gyermekek esetében kétszer olyan gyakran fordultak elő hosszú-COVID-19-tünetek (9,8% vs. 4,6%) [30].

Pszichoszociális hatások

A járvány félelmet és szorongást kelt: gyermek, felnőtt egyaránt megélte a jövő bizonytalanságát, kiszámíthatatlanságát. Vannak gyermekek, akik elveszítették hozzátartozójukat, vagy akiknek először kellett szembesülniük a családban súlyos betegséggel. Sok családot fenyeget az anyagi bizonytalanság, a szülők kiszolgáltatottsága és tehetetlensége további nehézséggé nehezíthet a gyermekekre. A pandémiához köthető traumák és gazdasági instabilitás aránytalanul sújtja a szegénységben élő gyermekeket, akiknek a táplálása, pszichológiai és egészségügyi jólléte jelentős mértékben függ az iskolák által nyújtott szolgáltatásoktól. Az iskolák és óvodák bezárása, a szociális izoláció jelentős pszichoszociális terheket és nevelési károkat okozott a gyermekeknek és serdülőknek, ideértve a szorongást, az evészavarokat, a viselkedésváltozásokat, a tanulási és koncentrációs képesség csökkenését, valamint az erőszakos vagy önkárosító és bűnöző viselkedés növekedését. A gyermekek ellen elkövetett, családon belüli erőszakos cselekmények száma is növekedett. A gyermekek fejlődésében bekövetkező zavaroknak hosszú távú hatásai lehetnek, az elkövetkező években a most elszenvedett traumák negatívan befolyásolhatják az önkontrollt, a szociális kompetenciákat és számos kognitív képességet [31].

A COVID-19 gyermekkori autoimmun betegségekben

A betegség hatásai

Az EULAR COVID-19-regiszterében 376 beteg adatait gyűjtötték össze, többségük juvenilis idiopathiás arthritissben, 164 polyarticularis, 115 oligoarticularis körlefolyásban szenved. 20 betegből mindössze 1 szorult kórházi felvételre, és a teljes vizsgálati csoportban 1 gyermeket veszítettek el a COVID-19 következtében fellépő szövődményekben. Mivel a betegeknek csak kis részét jelentik a regiszterbe, még ezek a relatíve alacsony számok is valószínűleg felülbecsülik a valóságot. A SARS-CoV-2-fertőzés kimenetele az autoimmun betegségben szenvedő gyermekek esetében is jónak mondható, többségük enyhe tünetekkel vészeli át a betegséget (Young Investigator Meeting, PRES, 2021).

Hasonló tapasztalatokról számoltak be a német gyermekreumatológia-regiszter adatai alapján. A COVID-19 az esetek többségében enyhe formában zajlott, csak egyetlen gyermek esetében alakult ki klasszikus COVID-pneumonia. A 76, igazolt SARS-CoV-2-fertőzésben szenvedő gyermekből mindössze 2 szorult kórházi felvételre, egyiküket elveszítették. Az igazolt fertőzött gyer-

mekek 76%-a mutatott tüneteket (24%-ukban a fertőzés tünetmentes volt). Érdekes, hogy az autoinflammatoricus betegségben és szisztémás juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő valamennyi gyermek tüneteket mutatott, míg a juvenilis idiopathiás arthritis egyéb formáiban a gyerekek 27%-a és a collagenosissal kezelték 50%-a tünetmentes fertőzésen esett át [32].

Egy törökországi multicentrikus vizsgálatban 113, immunosuppresszív (DMARD- és/vagy biológiai terápia) kezelés alatt álló, igazolt COVID-19-fertőzött, reumatológiai betegségben szenvedő gyermek közül 37,2% tünetmentes volt, míg 62,8% mutatott legalább egy, a COVID-19-fertőzésre jellemző tünetet. A gyermekkori betegek közül 24 (21%) igényelt kórházi kezelést, 5 betegnél MIS-C-t diagnosztizáltak [33].

A kezelés hatásai

Szintén az EULAR COVID-19-regiszterének adataiból tudjuk, hogy gyermekek esetében a hospitalizáció rizikóját nem befolyásolta az alkalmazott immunmoduláns kezelés (sem a glükokortikoidok, sem a konvencionális betegségmódosító kezelések, sem a biológiai terápiák) (személyes közlés, Young Investigator Meeting, PRES, 2021).

A német regiszter adatai alapján *Sengler és mtsai* arról számoltak be, hogy a SARS-CoV-2-fertőzés az RMD-betegségben szenvedő gyermekek döntő többségében enyhe tünetekkel zajlott, és ezt nem befolyásolta, hogy immunmoduláns kezelésüket megszakították vagy folytatták az infekció igazolását követően (76% DMARD-, 41% biológiai és 11% szisztémás glükokortikoidkezelésben részesült) [32].

A törökországi vizsgálatban a biológiai terápiák nem befolyásolták a COVID-19 lefolyását [33].

A COVID-oltás biztonságossága és hatékonysága gyermekkorban

A klinikai vizsgálati eredmények és az izraeli (minden oltott személyre vonatkozó) adatok is azt mutatták, hogy a 16 éves és idősebb fiatalokban az oltás biztonságos, és kiváló hatékonysága van: 90–95%-ban megelőzte a tünetes betegséget [34].

Egy 2260 serdülő részvételével végzett multinacionális, placebokontrollált vizsgálatban a 12–15 éves gyermekeknek a BNT162b2-vakcinációt követően (Comirnaty – Pfizer/BioNTech-vizsgálat) megfigyelt szerokonverzió meghaladta a fiatal felnőttek esetében tapasztaltakat, a klinikai hatékonysági és biztonsági adatok pedig hasonlóak voltak azokhoz (a vakcina hatékonyságát 100%-osnak találták – 95% CI: 75–100). A mellékhatások többségükben enyhék voltak, elsősorban helyi reakciókat jelentettek (fájdalom az injekció beadásának helyén). A szisztémás mellékhatások – gyengeség, fejfájás és hidegrázás – enyhék voltak, és többnyire 24–48 órán belül

1. táblázat | Az ajánlásokat az 5 évesekre vonatkozó EMA-engedélynek megfelelően módosítottuk

A SARS-CoV-2-fertőzés kockázata és morbiditása reumás betegségben szenvedőkben az egészséges gyermekekéhez hasonló.

Az új COVID-19-vakcinákat a különböző egészségügyi hatóságok az Egyesült Államokban és az Európai Unióban 5 éves és idősebb betegek számára engedélyezték, és autoimmun betegségben szenvedő gyermek betegek számára is ajánlják.

Az 5 éves és idősebb, alacsony betegségaktivitású vagy remisszióban lévő, metotrexáttal és biológiai terápiával kezelt betegek oltása javasolt.

20 mg/nap feletti vagy 0,5 mg/ttkg/nap feletti prednizon alkalmazása esetén forduljon reumatológusához.

Javasoljuk, hogy konzultáljon gyermekreumatológusával, hogy értékelje betegsége aktivitását és gyógyszereit, mielőtt dönt az oltásról.

Fontos, hogy a reumás gyermekbetegségben szenvedő betegek COVID-19-vakcináinak hatékonyságára, immunogenitására és biztonságosságának vizsgálatára regisztereket hozunk létre.

A PRES oltási vizsgálati csoport egy folyamatban lévő vizsgálatának célja a COVID-19-vakcinák biztonságosságának és immunogenitásának értékelése a gyermekkori RMD-betegek körében. Az eddig rendelkezésre álló adatok alapján nem merültek fel biztonsági aggályok.

A vakcina nagy valószínűséggel megvédi a COVID-19 súlyos lefolyásától, de továbbra is lehetséges, hogy a beoltott emberek hordozhatják a vírust, és fertőzhetnek másokat. Ezért a beoltott betegeknek továbbra is maszkot kell viselniük, és fizikai távolságtartást kell gyakorolniuk a helyi egészségügyi irányelveknek megfelelően.

A COVID-19-ből felépült gyermek a teljes felépülés napjától számított legalább 3 hónapon belül megkaphatja az oltást. Ez az első vakcinaadagra és a második adagra is érvényes. Azokban a helyzetekben, amikor egy gyermek az első adag beadása után COVID-19-fertőzött, a második adag a teljes gyógyulás napját követően legalább 3 hónappal adható.

A MIS-C-t követően javasolt a helyi egészségügyi hatóságok javaslatának megfelelően megfontolni az oltást.

COVID-19 = koronavírus-betegség 2019; EMA = Európai Gyógyszerügynökség; MIS-C = gyermekkori sokszervi gyulladásos szindróma; PRES = Európai Gyermekreumatológiai Társaság; RMD = reumatikus és mozgásszervi betegség; SARS-CoV-2 = súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2

megszűntek. Nem jelentettek súlyos mellékhatásokat [35].

A mRNS-1273 vakcinával (Moderna) végzett placebokontrollált vizsgálatban a 12–17 éves korosztály (n = 3732, 2 : 1) esetében a vakcina biztonságossági profilja és immunogenitása hasonló volt a 18–25 éves korosztályban tapasztaltakhoz. A leggyakrabban észlelt oltási reakciók a lokális fájdalom a beadás helyén, fejfájás és fáradtságérzés volt. Súlyos, oltást követő nemkívánatos reakciót nem észleltek [36].

Egy izraeli valóélet-vizsgálatban közel 95 000, 12–18 éves oltott fertőzöttségi adatait hasonlították össze oltatlan kontrollcsoporttal abban az időszakban, amikor a delta-variáns volt domináns az országban. A BNT162b2 hatékonysága 90%-os volt a dokumentált COVID-19-fertőzés megelőzésében, míg 93% felettinek bizonyult a

tünetes COVID-19-fertőzés megelőzésében a második oltást követő 7–21 napon belül [37, 38].

A COVID-19 megelőzése mellett a vakcina 80–90%-os hatékonysággal megelőzte a tünetmentes fertőzést is [39], és csökkentette a vírusterhelést is [40]. Ez azt jelenti, hogy amellet, hogy kiváló betegségszökkentő hatása van, a vakcina korlátozza a vírus fertőzőképességét is.

2268, 5–11 éves gyermek BNT162b2-vakcinációját követően (Comirnaty, Pfizer/BioNTech) az oltást biztonságosnak, immunogénnek és 90%-os (90,7%; 95% CI, 67,7–98,3) hatékonyságúnak találták ebben a korosztályban is. A klinikai vizsgálat során a felnőtt dózis egyharmada is elegendőnek bizonyult ahhoz, hogy megfelelő antitestválaszt váltson ki [41].

Bár ez a korosztály kevésbé veszélyeztetett, a súlyos COVID-19 kockázata nem hanyagolható el. A pandémia során az Egyesült Államokban 2021 októberéig 8300 gyermeket kellett kórházban, egyharmadukat pedig intenzív osztályon kezelni, és 94 gyermeket veszítettek el a SARS-CoV-2-fertőzés szövődményeiben. Az enyhe tüneteket mutató gyermekek 10%-ának lehetnek elhúzódó panaszai. 2300 gyermeket kezeltek MIS-C miatt. Számításaik szerint 1 millió oltás 58 ezer gyermek betegségét és 226 gyermek kórházi kezelését képes megelőzni.

A felnőttekkel és az adolescens korosztállyal összehasonlítva az 5–11 éves korosztályban több lokális reakciót tapasztaltak (15–19% vs. 5–7%) az oltást követően, viszont kevesebb szisztémás eseményt (láz: 3–7%, vs. 1–20%, hidegrázás: 5–10% vs. 6–42%) jelentettek [42].

Mivel a gyermekek potenciálisan a vírus rezervoárjává és ezáltal újonnan megjelenő variánsok forrásaivá válhatnak, nem hanyagolható el a kisgyermekkorosztály oltásának járványra gyakorolt indirekt hatásai sem [42].

Klinikai vizsgálatok alapján az Európai Unió, az Egyesült Királyság és az Egyesült Államok gyógyszerügyi hatóságai is engedélyezték a Pfizer/Biontech vakcinájának alkalmazását először 12, majd az FDA 2021 októberétől, az EMA pedig 2021 novemberétől 5 éves életkortól.

Mivel tudjuk, hogy a védettség idővel gyermekekben is csökken, elképzelhető, hogy a későbbiek során ebben a korosztályban is szükség lesz emlékeztető oltásra [43]. Az emlékeztető oltásokat felnőttkorban először Izraelben vezették be. Sajtóhírek alapján az izraeli Egészségügyi Minisztérium 2021 novemberében bevezette a 12 éven felüliek emlékeztető oltását, amelyet az alapimmunizálás után 5 hónappal fognak alkalmazni.

COVID-oltás és myocarditis

Több közleményben is beszámoltak a szívizomgyulladás megnövekedett kockázatáról az oltást követően [44]. Tekintettel arra, hogy már több 100 millió dózis vakcinát alkalmaztak, ez nagyon ritka mellékhatásnak tekinthető. Izraelben – ahol több mint 2,4 millió személy oltását követően a nemzeti oltási program adatait elemezték

– 100 ezer oltásra 1–5 myocarditis esetet írtak le. Megvizsgálták azt is, hogy ennek a szövődménynek mennyi a rizikója SARS-CoV-2-infekció esetén: az incidencia 11/100 ezernek adódott. Tudjuk, hogy a SARS-CoV-2-fertőzés számos más súlyos (az oltást követő myocarditis klinikai relevanciáját messze meghaladó) cardiovascularis betegség rizikóját is növeli (arrhythmia: 166/100 ezer, tüdőembólia: 61,7/100 ezer, mélyvénás thrombosis: 43/100 ezer, myocardialis infarktus: 25,1/100 ezer) [45]. Elsősorban férfi serdülők és fiatal felnőttek körében tapasztalták (átlagéletkor: 26 év), gyakrabban a második adag beadása után, és jellemzően néhány napon, egy héten belül a COVID-19-vakcina beadását követően jelentkeztek a tünetek. A legtöbb beteg kiválóan reagált a kezelésre és a pihenésre. Az esetek 95%-ában a tünetek enyhék voltak, és gyorsan megszűntek [46].

A CDC szerint az Egyesült Államokban 1 millió teljes oltási sorozat mellett jelentettek körülbelül 40 myocarditis esetet, és a beoltott 20 millió serdülő és fiatal felnőtt között összesen körülbelül 300 myocarditis és pericarditis esetet dokumentáltak [47].

Az EMA EudraVigilance adatbázisa alapján szintén 2021. május 31-ig, 177 millió Comirnaty és 20 millió Spikevax adását követően, hasonló arányban jelentettek myocarditis (Comirnaty: 145, Spikevax: 19) és pericarditis eseteket (Comirnaty: 138, Spikevax: 19 eset), ezért mindkét mRNS-platformú vakcina alkalmazási előiratában lehetséges mellékhatásként megjelent erről egy figyelmeztetés.

Az esetek 95%-ában a tünetek enyhék, és gyorsan megszűnnek. A gyógyszerügyi hatóságok és szakmai szervezetek továbbra is ajánlják a COVID-19 elleni védőoltást minden, 5 évesnél idősebb személy számára [48].

Alapimmunizálás és emlékeztető oltás immunszupprimáltakban

Az angol National Health Service (NHS) és a CDC átlásfoglalása alapján a 12 év feletti, közepes és súlyos immunszupprimált állapotú betegek COVID-19 elleni alapimmunizálása 3 alapoltásból áll. A reumatológia területén ideértendő a hidroxiklorokinen kívül minden immunszuppresszív és immunmoduláns kezelés. Az első két oltás 21 nap különbséggel javasolt, majd a 3. oltás az amerikai ajánlás alapján 28, míg az angol ajánlás alapján 56 nap múlva. A három alapoltással oltott immunszupprimált betegek emlékeztető oltása szintén szükséges, legkorábban 6 hónappal a 3. oltás után. Az oltások szükségességét nem befolyásolja az időközben elvégzett szerológiai vizsgálatok egyike sem. Az oltási sorozat közben elszennvedett fertőzés után a megkezdett oltási sort be kell fejezni, illetve az addig oltatlan páciens szükséges teljes oltási sorral immunizálni. Tekintettel arra, hogy a visszafertőződés esélye három hónapon belül

szinte lehetetlen, az oltás a klinikai gyógyulást követő három hónap elteltével javasolt.

Az idővel gyengülő protektivitás miatt 18 év felett az alapimmunizálást követően 4–6 hónap múlva emlékeztető oltás felvétele is szükségessé válik. A 18 év alatti, egészséges gyermekek esetén jelenleg nem rendelkezünk klinikai adatokkal és nemzetközi tapasztalattal az emlékeztető oltás alkalmazásáról. Így a jelenlegi vizsgálati eredmények alapján a nemzetközi ajánlások szerint a 18 évesnél fiatalabb korosztály emlékeztető oltása kizárólag súlyos immunsérüléssel járó megbetegedés esetén szükséges a 3 alapoltást követően 6 hónappal. Ahogy korábban írtuk [27], hivatkozva az izraeli hírekre, ez később változhat, ott ugyanis megkezdték a 12 éven felettiek emlékeztető oltását.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A szerzők egyenlő mértékben vettek részt a kézirat elkészítésében. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdeklőségek: A szerzőknek nincsenek érdeklőségeik.

Irodalom

- [1] Andrews N, Tessier E, Stowe J, et al. Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK. *Medrxiv* 2021; 2021.09.15.21263583.
- [2] Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet* 2021; 398: 1407–1416.
- [3] Skowronski DM, Setayeshgar S, Febriani Y, et al. Two-dose SARS-CoV-2 vaccine effectiveness with mixed schedules and extended dosing intervals: test-negative design studies from British Columbia and Quebec, Canada. *medRxiv preprint* 2021; 2021.10.26.21265397.
- [4] Rosenberg ES, Dorabawila V, Easton D, et al. COVID-19 Vaccine effectiveness by product and timing in New York State. *medRxiv* 2021; 2021.10.08.21264595.
- [5] Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection of BNT162b2 vaccine booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med*. 2021; 385: 1393–1400.
- [6] 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.
- [7] Haberman R, Axelrad J, Chen A, et al. Covid-19 in immune-mediated inflammatory diseases. Case series from New York. *N Engl J Med*. 2020; 383: 85–88.
- [8] D'Silva KM, Serling-Boyd N, Wallwork R, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: a comparative cohort study from a US 'hot spot'. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79: 1156–1162.
- [9] Pablos JL, Abasolo L, Alvaro-Gracia JM, et al. Prevalence of hospital PCR-confirmed COVID-19 cases in patients with chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79: 1170–1173.
- [10] Jovani V, Calabuig I, Peral-Garrido ML, et al. Incidence of severe COVID-19 in a Spanish cohort of 1037 patients with rheumatic diseases treated with biologics and JAK-inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun 25. Doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218152. [Epub ahead of print]
- [11] Cordtz R, Lindhardsen J, Soussi BG, et al. Incidence and severity of COVID-19 hospitalization in patients with inflammatory rheumatic disease: a nationwide cohort study from Denmark. *Rheumatology* 2021; 60(SI): SI59–SI67.
- [12] Gianfrancesco M, Yazdany J, Robinson PC. Epidemiology and outcomes of novel coronavirus 2019 in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2020; 32: 434–440.
- [13] Fernandez-Ruiz R, Paredes JL, Niewold TB. COVID-19 in patients with systemic lupus erythematosus: lessons learned from the inflammatory disease. *Transl Res*. 2021; 232: 13–36.
- [14] Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2021; 80: 930–942.
- [15] Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, 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: e1–e12.
- [16] Machado PM, Lawson-Tovey S, Strangfeld A, et al. Covid-19 vaccine safety in patients with rheumatic and musculoskeletal disease. *Ann Rheum Dis*. 2021 Dec 31. Doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221490. [Epub ahead of print]
- [17] Sattui SE, Liew JW, Kennedy K, et al. Early experience of COVID-19 vaccination in adults with systemic rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Vaccine Survey. *RMD Open* 2021; 7: e001814.
- [18] Furer V, Eviatar T, Zisman D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2021; 80: 1330–1338.
- [19] Braun-Moscovici Y, Kaplan M, Braun M, et al. Disease activity and humoral response in patients with inflammatory rheumatic diseases after two doses of the Pfizer mRNA vaccine against SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis*. 2021; 80: 1317–1321.
- [20] Swann OV, Holden KA, Turtle L, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with Covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ* 2020; 370: m3249.
- [21] Leeb RT, Price S, Sliwa S, et al. COVID-19 trends among school-aged children – United States, March 1–September 19, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69: 1410–1415.
- [22] Castagnoli R, Votto M, Licari A, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr*. 2020; 174: 882–889.
- [23] Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4: 653–661.
- [24] DeBiasi RL, Song X, Delaney M, et al. Severe COVID-19 in children and young adults in the Washington, DC Metropolitan Region. *J Pediatrics* 2020; 223: 199–203.e1.
- [25] Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr*. 2020; 174: 868–873.
- [26] Fernandes DM, Oliveira CR, Guerguis S, et al. SARS-CoV-2 clinical syndromes and predictors of disease severity in hospitalized children and youth. *J Pediatr*. 2021; 230: 23–31.e10.

- [27] Constantin T, András N, Ponyi A, et al. Diagnosis and treatment of paediatric inflammatory multisystem syndrome. [A gyermek-koronavírus-fertőzést követő sokszervi gyulladás diagnosztikája és kezelése.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 652–667. [Hungarian]
- [28] Buonsenso D, Munblit D, Rose CD, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr.* 2021; 110: 2208–2211.
- [29] Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr.* 2021; 110: 914–921.
- [30] Funk AL, Florin TA, Dalziel SR, et al. Prospective cohort study of children with suspected SARS-CoV-2 infection presenting to paediatric emergency departments: a Paediatric Emergency Research Networks (PERN) Study Protocol. *BMJ Open* 2021; 11: e042121.
- [31] Townsend E. Debate: the impact of school closures and lockdown on mental health in young people. *Child Adolesc Ment Health* 2020; 25: 265–266.
- [32] Sengler C, Eulert S, Minden K, et al. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infections in children and adolescents with rheumatic musculoskeletal diseases: data from the National Paediatric Rheumatology Database in Germany. *RMD Open* 2021; 7: e001687.
- [33] Sozeri B, Ulu K, Kaya-Akça U, et al. The clinical course of SARS-CoV-2 infection among children with rheumatic disease under biologic therapy: a retrospective and multicenter study. *Rheumatol Int.* 2021 Sep 27; 1–7. Doi: 10.1007/s00296-021-05008-w. [Epub ahead of print]
- [34] Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med.* 2021; 384: 1412–1423.
- [35] Frenck RW Jr, Klein NP, Kitchin N, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents. *N Engl J Med.* 2021; 385: 239–250.
- [36] Ali K, Berman G, Zhou H, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adolescents. *N Engl J Med.* 2021; 385: 2241–2251.
- [37] Reis BY, Barda N, Leshchinsky M, et al. Effectiveness of BNT162b2 vaccine against delta variant in adolescents. *N Engl J Med.* 2021; 385: 2101–2103.
- [38] Lopez Bernal JL, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of Covid-19 vaccines against the B.1.617.2 (Delta) variant. *N Engl J Med.* 2021; 385: 585–594.
- [39] Tande AJ, Pollock BD, Shah ND, et al. Impact of the COVID-19 vaccine on asymptomatic infection among patients undergoing pre-procedural COVID-19 molecular screening. *Clin Infect Dis.* 2022; 74: 59–65.
- [40] Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, et al. Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine. *Nat Med.* 2021; 27: 790–792.
- [41] Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in children 5 to 11 years of age. *N Engl J Med.* 2022; 386: 35–46.
- [42] Goldman E. How the unvaccinated threaten the vaccinated for COVID-19: a Darwinian perspective. *Proc Natl Acad Sci.* 2021; 118: e2114279118.
- [43] Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, et al. Waning immunity after the BNT162b2 vaccine in Israel. *N Engl J Med.* 2021; 385: e85.
- [44] Snapiri O, Rosenberg Danziger C, Shirman N, et al. Transient cardiac injury in adolescents receiving the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2021; 40: e360–e363.
- [45] Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting. *N Engl J Med.* 2021; 385: 1078–1090.
- [46] Witberg G, Barda N, Hoss S, et al. Myocarditis after Covid-19 vaccination in a large health care organization. *N Engl J Med.* 2021; 385: 2132–2139.
- [47] Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, et al. Use of mRNA COVID-19 vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: update from the advisory committee on immunization practices – United States, June 2021. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2021; 70: 977–982.
- [48] Haaf P, Kuster GM, Mueller C, et al. The very low risk of myocarditis and pericarditis after mRNA COVID-19 vaccination should not discourage vaccination. *Swiss Med Wkly* 2021; 151: w30087.

(Constantin Tamás dr.,
Budapest, Tűzoltó u. 7–9.; 1094
 e-mail: tamas.constantin@gyermekreumatologia.com)