

A COVID-19 immunológiai és reumatológiai vonatkozásai

SZEKANECZ ZOLTÁN^{1*}, BÁLINT PÉTER^{2*}, BALOG ATTILA³, CZIRJÁK LÁSZLÓ⁴, GÉHER PÁL⁵, KOVÁCS LÁSZLÓ³, KUMÁNOVICS GÁBOR⁴, NAGY GYÖRGY⁵, RÁKÓCZI ÉVA¹, SZAMOSI SZILVIA¹, SZŰCS GABRIELLA¹, CONSTANTIN TAMÁS⁶

¹ Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

² Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

³ Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Szeged

⁴ Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Pécs

⁵ Betegápoló Irgalmasrend, Budai Irgalmasrendi Kórház, Reumatológiai Osztály, Budapest

⁶ Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Kínában egy új típusú koronavírus, a SARS-CoV-2 jelent meg a COVID-19-nek nevezett betegséget okozva. Ezen összefoglalóban, a fertőzés reumatológiai és immunológiai vonatkozásait kiemelve, áttekintjük a SARS-CoV-2-fertőzés lényegesebb sejtés és molekuláris mechanizmusait, különös tekintettel az immunológiai és gyulladási folyamatokra. Ezt követően bemutatjuk a COVID-19-hez társuló citokinvihar, klinikailag a macrophagaktivációs szindróma (MAS), illetve szekunder haemophagocytás lymphohistiocytosis (HLH) főbb jellemzőit. Külön szólnunk azon reumatológiai gyógyszerekről, amelyek szerepe lehet a COVID-19 kezelésében. Végül a reumatológiai betegek járvány alatti kezelésének, gondozásának gyakorlati vonatkozásait mutatjuk be. Közleményünkkel szeretnénk a COVID-19 reumatológiai-immunológiai szemléletét erősíteni.

Kulcsszavak: koronavírus, SARS-CoV-19, COVID-19, citokinvihar, macrophagaktivációs szindróma, haemophagocytás lymphohistiocytosis, citokinellenes terápia

IMMUNOLOGIC AND RHEUMATOLOGIC ASPECTS OF COVID-19

In China, a new type of coronavirus named SARS-CoV-2 appeared in the clinical form of COVID-19 disease. In this review, focusing on the rheumatologic and immunologic aspects of this infection, we discuss the most relevant cellular and molecular mechanisms underlying SARS-CoV-2 infection with special focus on immuno-inflammatory processes. Then we present the most important characteristics of COVID-19-associated cytokine storm, which appears in the clinical forms of macrophage-activation syndrome (MAS) or secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). We discuss those anti-rheumatic agents, which have been tested in COVID-19. Finally, we describe the practical aspects of the care of rheumatic patients during the COVID-19 epidemic. By presenting this review, we wish to strengthen the rheumatologic and immunologic aspects of this disease.

Keywords: coronavirus, SARS-CoV-19, COVID-19, cytokine storm, macrophage activation syndrome, haemophagocytic lymphohistiocytosis, anti-cytokine therapy

Bevezetés

Kínában 2019 decemberében új típusú koronavírus, a SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2) ütötte fel a fejét a COVID-19-nek nevezett betegséget (Coronavirus Disease 2019) okozva [1]. A SARS-CoV-2 nagyon hasonló azon egyláncú RNS-t tartalmazó vírusokhoz (SARS-CoV és MERS-CoV), amelyek korábban a SARS, illetve közel-keleti vírúsfertőzést (MERS) okozták. A SARS-CoV-2 és SARS-CoV-1 nukleotidhomológiája 80%, míg a SARS-CoV-2 és a MERS-CoV

esetében 50% az átfedés [2]. Röviden, a vírus a megfertőzendő sejtek, elsősorban a II. típusú alveolaris epithelsejtek felszínén expresszálandó transzmembrán angiotenzinkonvertáz enzim 2 (ACE2) receptorhoz kötődve, endocytosisal jut a sejtbe. Az ACE2 nemcsak e sejteken, hanem myocardium-, vese-, nyelőcső-, gyomor-, bélepitheium, vascularis endothelium sejtek, valamint monocytá/macrophagok felszínén is megjelenik [3–6]. A fertőzést követően a legtöbb beteg tünetmentes marad vagy csak enyhe tünetei jelentkeznek. A fertőzöttek 10–20%-ában azonban, döntően idősekben és

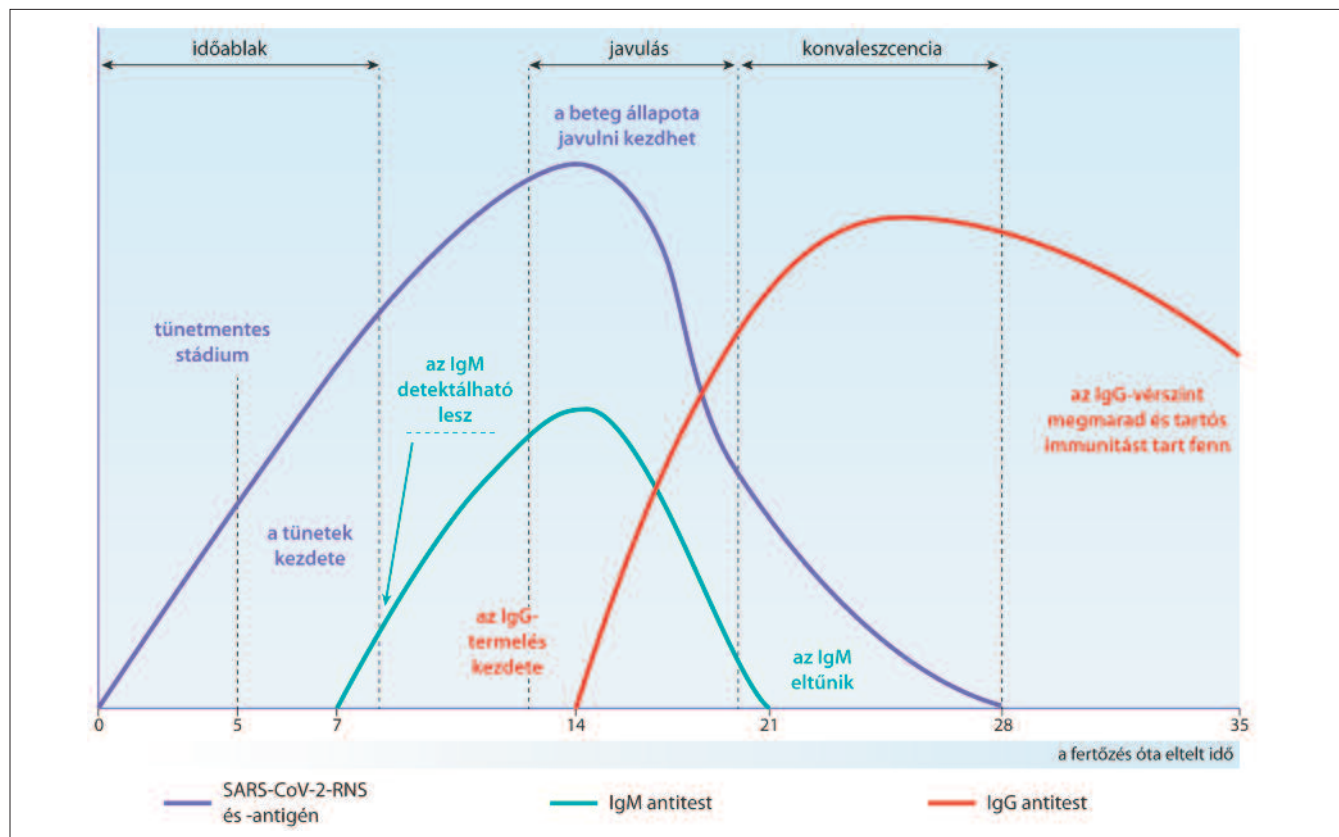
azokban, akik társbetegségekben szenvednek, súlyos állapot, gyorsan kialakuló akut respiratorikus distressz szindróma (ARDS) vagy bakteriális felülfertőződés következtében szepikus shock alakul ki. A klinikai képre a macrophagaktivációs szindróma (MAS) vagy a hasonló haemophagocytás lymphohistiocytosis (HLH) szisztémás gyulladós képe („citokinvihar”) jellemző hyperferritinaemiával, transzaminázeltérésekkel és a diffúz intravasculáris koaguláció (DIC) jeleivel [7–9]. A COVID-19 mortalitása 25 európai országban végzett felmérés alapján 0–385/1 millió lakos [10]. A szisztémás gyulladás meghatározó szerepet játszik a későbbi klinikai szakasz során. Újabb, az antivirális, tüneti és szupportív terápia mellett, egyre több adat látott napvilágot arra vonatkozóan, hogy a reumatológiában is használatos egyes immunosuppresszív/immunmoduláns gyógyszerek előnyösek lehetnek a COVID-19 kimenetele szempontjából. Ugyancsak lényeges kérdés, hogy a már eleve gyulladós-autoimmun reumatológiai kórképben szenvedők mennyire veszélyeztetettek a SARS-CoV-2-fertőzés szempontjából, és az alapbetegség kezelésére alkalmazott terápia folytatható-e az arthritises betegekben a járvány idején.

Összefoglalónkban áttekintjük a SARS-CoV-2-fertőzés immunológiai és reumatológiai vonatkozásait. Röviden szólunk a vírusdiagnosztikáról. Összegezzük lényegesebb sejtes és

molekuláris mechanizmusait, különös tekintettel a gyulladós folyamatokra. Ezt követően bemutatjuk a COVID-19-hez társuló citokinvihar, klinikailag a MAS/HLH főbb jellemzőit. Külön szólnunk azon reumatológiai gyógyszerekről, amelyek szerepe lehet a COVID-19 kezelésében. Végül a reumatológiai betegek COVID-19-járvány alatti kezelésének, gondozásának gyakorlati vonatkozásait tárgyaljuk. A virológiai vonatkozásokat (pl. antivirális szerek), valamint a nem immunológiai jellegű patogenetikai folyamatokat (pl. oxigenizáció és vasanyagcsere) itt nem tárgyaljuk.

A SARS-CoV-19-fertőzés diagnosztikája

A SARS-CoV-2-fertőzés lefolyását sematikus az 1. ábra mutatja. Ahhoz, hogy a fertőzés terjedése időben megakadályozható legyen, illetve a beteg mielőbb a megfelelő kezelésben részesüljön, a korai diagnosztika elengedhetetlen. Jelenleg a standard diagnosztika alapja a naso- és oropharyngealis mintából vírus-RNS kimutatása reverz transzkriptáz kvantitatív polimeráz láncreakcióval (RT-qPCR) [11]. Ismeretes, hogy a tünetek megjelenésének első 3 napjában a nasopharyngealis területről származó mintáknak magasabb a nukleinsavszintje, később az alsó légutak mintái (köpet, bronchoalveolaris lavage) használhatóbbak [1, 7, 11, 12]. Bron-



1. ábra

A vírusserológia alapját képező eltérések

A SARS-CoV-RNS és -antigén, valamint az IgM és IgG antitestek változása a betegség lefolyása során ([102] alapján, adaptálva)

1. táblázat. A SARS-CoV-2 vírusszerológiai leletek értékelése

RT-qPCR	IgM	IgG	Klinikai jelentőség
+	-	-	A beteg a lappangási időn belül lehet (nem detektálható antitest)
+	+	-	A beteg a korai tünetes szakban lehet
+	+	+	A beteg a fertőzés aktív szakában lehet
+	-	+	A beteg a fertőzés késői vagy rekurrens fázisában lehet
-	+	-	A beteg a fertőzés korai szakában lehet, a PCR-lelet álnegatív lehet
-	-	+	A betegnek a múltban lehetett fertőzése, gyógyultnak tekinthető
-	+	+	A beteg a gyógyulási szakban lehet

choszkópia során az aeroszolképződés a kontamináció veszélyével jár, ezért vírusdiagnosztikai célból (kivéve intubált beteg esetén) bronchoszkópia nem javasolt a jelenleg érvényes magyar kézikönyv szerint [11]. Az RT-qPCR specificitása 100%, a nasopharyngealis minták pozitív aránya azonban 53,6 és 73,3% között van [13], ami miatt erős klinikai gyanú esetén 48 óra múlva ismételt mintavétel javasolt [12]. A megfelelő (optimális mennyiségű és minőségű) mintavétel elengedhetetlen. A vírus-RNS mennyisége egyénenként időben is jelentősen változhat. Elegendő RNS hiányában a vizsgálat álnegatív eredményt adhat (1. táblázat). Ezért a mintavételnek, illetve a mintát feldolgozó személyzetnek is felkészültnek kell lennie, validált laboratóriumi háttérrel [14].

Ezek miatt is szükség lehet az antitesteket kimutató szerológiai vizsgálatra. Az IgM és IgG antitestek kevesebb variabilitást mutatnak, és a vérből könnyen meghatározhatók. Mivel a betegek vírusellenes antitest (IgM, IgG) titere viszonylag lassan emelkedik, ezért a jelenleg forgalomban lévő szerológiai tesztekkel a fertőzést követő első napokban nem detektálhatók (1. táblázat). Nagy általánosságban a SARS-CoV-2 elleni antitestek a fertőzést követő legalább 7–10 napon, vagy a tünetek jelentkezését követő 3 napon belül nem adnak pozitívítást (inkubációs periódus vagy „diagnosztikus ablak”) [15]. Hátrányuk továbbá, hogy keresztreakciót adnak más humán koronavírus-proteinekkel [16]. E tesztek fejlesztése azonban kulcsfontosságú lesz a vakcinavizsgálati és epidemiológiai tanulmányokhoz [17].

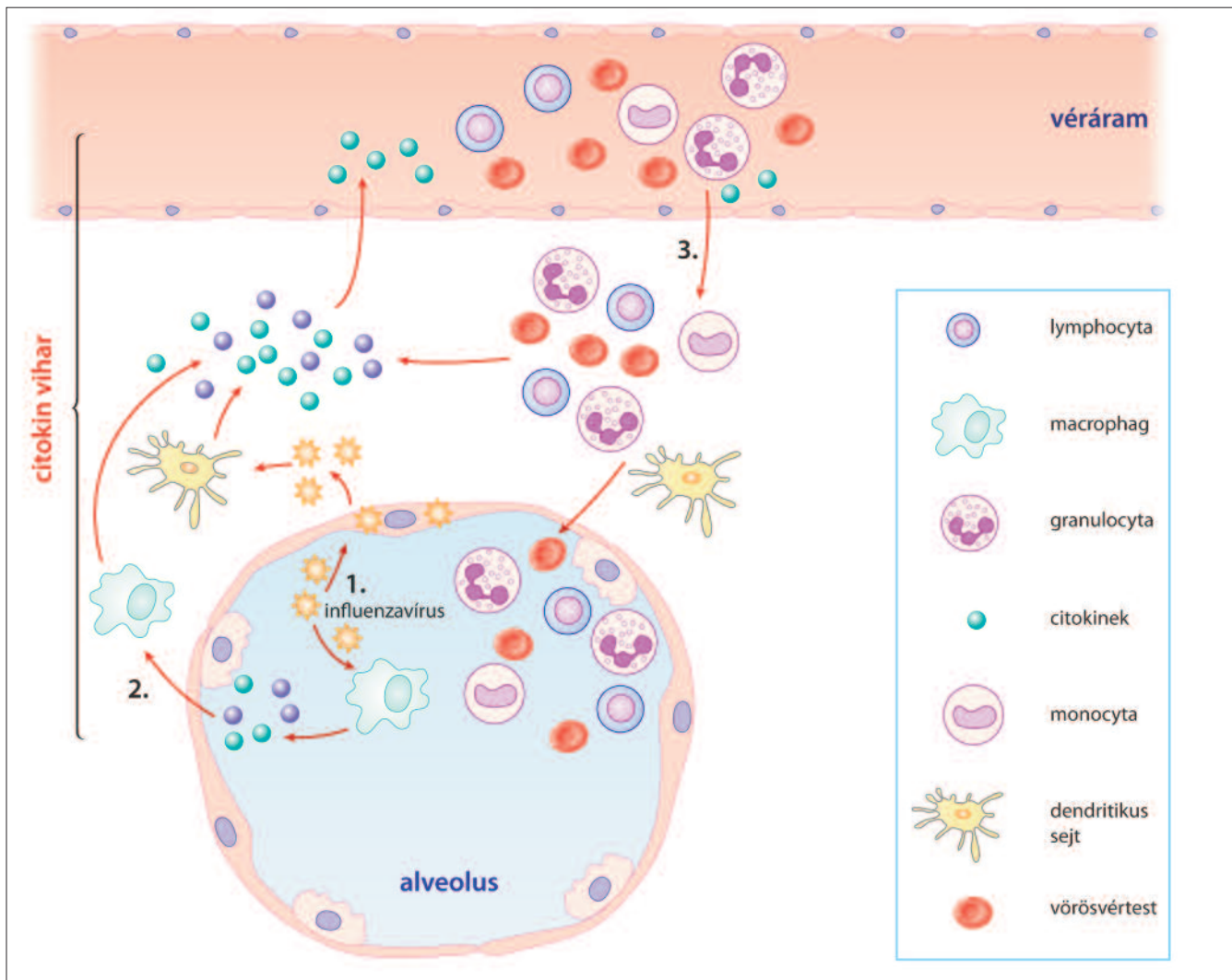
A gyakorlatban sem az RT-qPCR, sem a szerológia nem elégséges önmagában, azonban kombinációjuk jelentősen javítja a szenzitivitást. A két módszer lehetséges leletkombinációit és ezek magyarázatát az 1. táblázatban foglaltuk össze [15, 18]. A fertőzéslefelvétel és a szerológiai eredmények változásának összefüggéseit az 1. ábra szemlélteti. Összességében, az említett és az 1. táblázatban szemléltetett néhány esetben az RT-qPCR és a szerológia lelete nem mindig áll összhangban egymással. Leggyakrabban a fertőzés, illetve a tünetek megjelenése után eltelt idő határozza meg a leletek kimenetelét. Általánosságban elmondható, hogy az RT-qPCR a SARS-CoV-2-fertőzés akut fázisát ismeri fel, míg az IgM/IgG

szerológia a későbbi, krónikus fázis monitorozására szolgál. Mivel a fertőzés pontos kezdete gyakran nem ismert, a gyakorlatban ezért is javasolt a két módszer együttes alkalmazása [15, 18].

A vírusfertőzés immunológiai és gyulladássos patogenetikai aspektusai

Mai tudásunk szerint a SARS-CoV-2 vírus, hasonlóan a többi SARS-CoV vírushoz, spike (S) proteinje révén kötődik az alveolaris és más sejteken expresszálandó ACE2 felszíni receptorhoz. A kötődést az ACE2 glikozilációja segíti, így a vírus-epithelsejt kötődésben az ACE2 szialinsav- és gangliozidreziduuma is részt vesznek [4, 19]. (Ennek a később tárgyalandó terápia szempontjából lesz jelentősége). A SARS-CoV-2-fertőzés immunológiája hasonló a korábbi SARS és MERS járványok kórokozói kapcsán megfigyelt folyamatokhoz [20]. A fertőzött sejt citoplazmájában a vírusból az RNS-genom kiszabadul, ami teret enged a vírusreplikációnak. A sejtől aktív transzport révén kikerülő virális antigén peptideket antigénprezentáló sejtek (APC) prezentálják az MHC molekulák révén. Mindez aktiválja a celluláris és humorális immunválaszokat is. Az előbbieknél az effektor citotoxikus T-sejtek (T_c) nagy mennyiségű gyulladássos mediátort (citokinvihar, lásd később) termelnek. A helper T-sejtek (T_H) aktiválják a B-sejteket és a humorális immunitást, antitestek termelődését kiváltva (2. ábra) [7, 21, 22].

Ami a sejteltéréseket illeti, a vírus az említett szervek mellett az immunsejteket is megfertőzheti. A monocyták/macrophagok is expresszálnak ACE2-t [23]. A korábbi SARS koronavírus S proteinje révén kötődik monocytákhoz és aktiválja az NF- κ B-mediált útvonalat és a kemokintermelést [24]. A vírus stimulálja a monocyták RANKL-expresszióját és az osteoclastogenezist [23]. A pulmonalis epithelsejtek modulálják a tüdőbeli macrophagok és dendritikus sejtek (DC) funkcióját [25]. A lymphopenia gyakran az első laboratóriumi jele a korábbi SARS-CoV- és a jelenlegi SARS-CoV-2-fertőzésnek is. Mind a keringő $CD4^+$, mind a $CD8^+$ T-sejtek száma jelentősen csökken COVID-19 betegségben [26, 27]. A lym-



2. ábra

Citokinvihar az influenza példáján

A vírus a tüdőalveolusba kerülve egyrészt kijut az alveolus falán az interstitialis térbe (1), másrészt megfertőzi az alveolaris macrophagokat (2). Az interstitialis térben levő macrophagok és dendritikus sejtek citokineket termelnek. A citokinek az érpályába jutva, aktiválják az immunsejteket. A monocyták, lymphocyták, granulocyták a véráramból az interstitiumba kerülve (3) a tüdő károsodását idézik elő. Emellett az utóbbi sejtek is termelnek gyulladásos mediátorokat, ezzel egy circulus vitiosus-t indítva el ([22] alapján, adaptálva)

phopenia idősebbekben és súlyos, intenzív ellátást igénylőkben kifejezettebb. Az össz-T-sejtszám $800/\mu\text{l}$, a CD8^+ T-sejtszám $300/\mu\text{l}$ és a CD4^+ T-sejt-szám $400/\mu\text{l}$ alá csökkenése korrelált a halálózással [26, 27]. Nem egyértelmű, de felmerül a vírus direkt hatása ezekre a sejtekre, valamint a nyirokszervekre, így a lépére is. Emellett a fokozott kemotaxis révén a lymphocyták szövetek (pl. tüdő interstitium) felé történő redistribúciója következik be, ezáltal lymphopeniát okozva. Továbbá, a súlyos COVID-19 betegséghez társuló metabolikus folyamatok, a kialakuló laktacidózis szintén gátolja a lymphocytaproliferációt. Végül, mint látni fogjuk, az interleukin-6 (IL-6) és más citokinek gátolják a fiziológiás T-sejt-aktivációt [21, 25, 28, 29]. A T-sejtek SARS-CoV-fertőzésekben fokozott programmed death 1 (PD-1) expressziót mutató, „kimerült” (exhausted), diszfunkcionális fenotípussal rendelke-

nek [26]. Az alveolaris epithelsejtek által termelt IL-6 és IL-8 (lásd később) gátolja az adaptív immunválaszt, így a T-sejtek „priming” funkcióját, valamint a DC-k és macrophagok patogéneket eltakarító képességét [25, 26, 28].

Már a SARS esetében igazolódott, hogy a citokinhálózat zavara alapvető szerepet játszik a klinikai tünetek kialakulásában és a súlyos kimenetelben [30]. Elsődleges az antivirális I. típusú interferonok (IFN- α/β) jelentősen csökkent termelése, amely a TH1 típusú válasz gátlásához vezet [31, 32]. SARS betegekben is nagy mennyiségben termelődtek proinflammatorikus citokinek, elsősorban tumornecrosis faktor- α (TNF- α), IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-18, IL-33, granulocytakolónia-stimuláló faktor (G-CSF), valamint kemokinek (CXCL10/IP-10, CXCL8/IL-8, CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL5/RANTES) [6, 8, 29, 33]. A kemokinek a T-sejteket a vér-

ből a gyulladós szövet felé vonzzák, aminek következtében T-sejt-depléció, és főleg a tüdőben, gyulladás alakul ki [31, 33]. A citokinek közül az IL-6 szerepe kiemelkedő a szisztémás gyulladás és a sokszervi érintettség vonatkozásában. Az IL-6 szerepét más vírusfertőzésekben (pl. RSV) is felvették. A keringő IL-6-szint arányos a fertőzés súlyosságával és a lymphopeniával [27, 29, 32]. Egy tanulmányban a súlyos COVID-19 betegek 76%-ában, az enyhe esetek mindössze egyharmadában észleltek emelkedett IL-6-plazmaszintet [27]. A magas IL-6-szintben szerepet játszik az is, hogy az IL-6 negatív feedback szabályozásában kiemelt szerepet játszó suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS3) termelődése csökkent, ezáltal teret engedve az IL-6 felszabadulásának [31]. SARS betegekben a TNF- α vérszintje is emelkedett, többnyire az IL-6-nál kisebb mértékben [32]. A TNF- α fokozott termelését magyarázza, hogy a virális S-protein modulálja a TNF- α -konvertáló enzim (TACE) expresszióját. Emellett a TNF- α és valószínűleg egyéb citokinek termelését fokozza a sejtfel-színről leváló (shedding) ACE2 is [34]. A COVID-19 kapcsán leírták, hogy az intenzív osztályos kezelést igénylő, súlyosabb állapotú betegekben, az intenzív ellátást nem igénylő enyhébb esetekhez képest, magasabb volt a TNF- α , IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1 és CCL3/MIP-1 α plazmaszintje [7]. Egy másik kínai vizsgálatban a betegség súlyossága a TNF- α , IL-6 és IL-10 szintjével korrelált [26]. Ami pedig a T-sejt-lymphopeniát illeti, a cytopenia mértéke is korrelált a TNF- α , IL-6- és IL-10-plazmaszinttel. A gyógyulási fázisban a betegek TNF- α , IL-6- és IL-10-szintje csökkent, és ez együtt járt a T-sejtek számának normalizálódásával [26].

A sejtes immunitás és a citokinek fent részletesebben tárgyalt szerepe (citokinvihar) mellett néhány más mechanizmust is felvetnek az intenzív szisztémás gyulladás és a következményes szervi károsodások hátterében. Ezek szerepe egyelőre feltételezett, és további megerősítést igényel. Az egyik az autoinflammáció szerepe. Az autoinflammatorikus válasz jól elkülöníthető az autoimmunitástól [35, 36]. Mint a köszvény, felnőttkori Still-kór vagy a szisztémás juvenilis arthritis példájából is tudjuk, az egyik alapvető autoinflammatorikus mechanizmus a pyroptosis, mely nem azonos az apoptosissal, hanem gyulladás során működő sejthalál-mechanizmus. Előbbi során az autoinflammációt kísérő NLRP3 inflammaszóma aktiválódását követően az IL-1-aktiválást is végző kaspáz-1 a gasdermin D-ből levág egy N-terminalis részt, és ez a hasítási rész felelős a pyroptosisért. Az aktív IL-1 β hatására a gasdermin D N-terminalis hasítási részecskéiből a sejtmembránban pyroptoticus pórus keletkezik, a citokinek ezen át szabadulnak ki az extracelluláris térbe. Emellett a pyroptosis pozitív visszacsatolás révén tovább fokozza az IL-1 β és más citokinek termelődését [35, 37]. A pyroptosis szerepét a nagy mennyiségű gyulladásos mediátor felszabadulásban a COVID-19 kapcsán is sikerült igazolni. Ebben a körképben a pyroptosis szerepét felvetik a nagyfokú IL-1 β -termelésben, a lymphopenia kialakulásában [38].

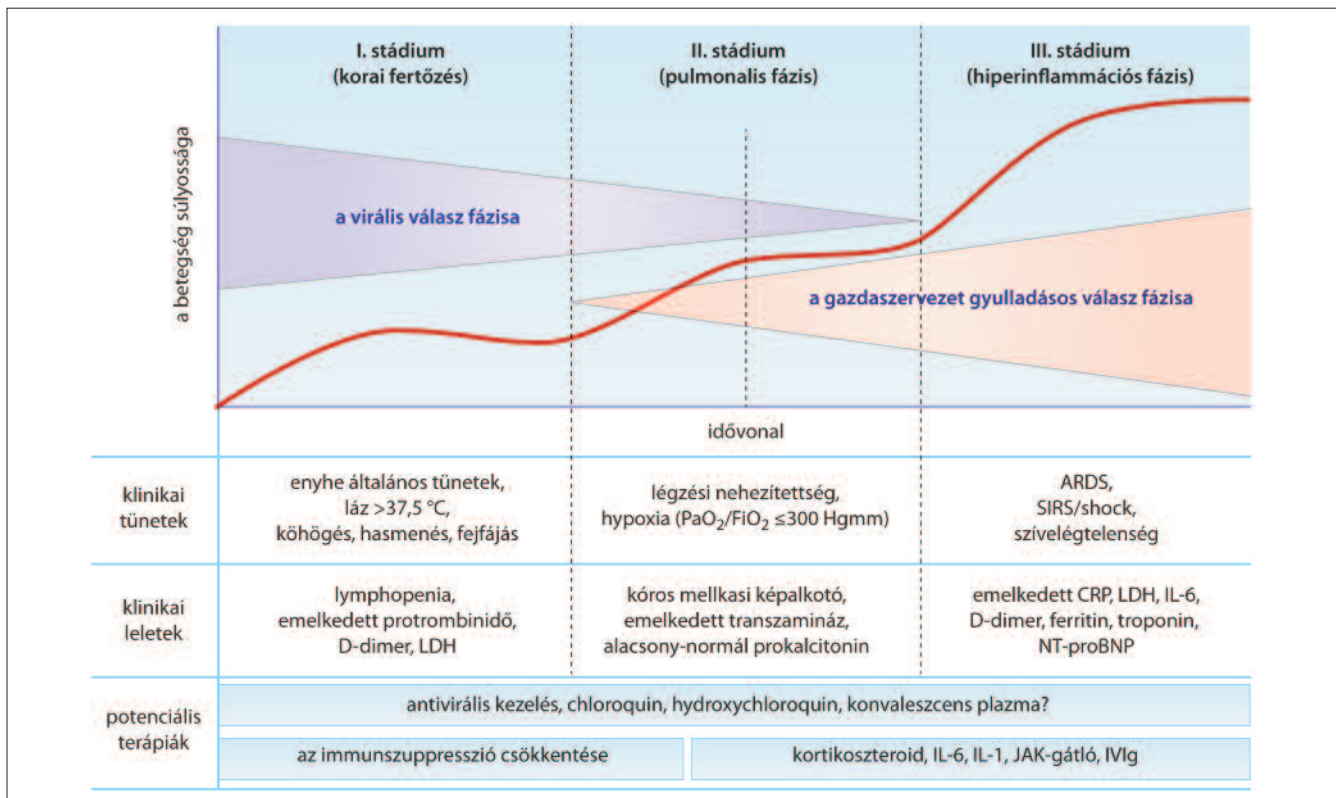
A vírusellenes immunitásnak egyelőre nem tisztázott a pontos szerepe. Mindenesetre anti-S IgG antitestek mutathatók ki a vírus spike proteinjével szemben, amelyek nem védőhatásúak, hanem ellenkezőleg, szerepük lehet az akut tüdőkárosodásban. Állatmodellekben az anti-S antitest a tüdőben súlyos gyulladást váltott ki, és serkentette a CXCL8/IL-8 és CCL2/MCP-2 kemokinek termelődését. A kemokinek fokozták a monocyták/macrophagok szöveti felhalmozódását [39].

Végül, a nemi különbségek miatt hormonális tényezők szerepe is felvetődik. A COVID-19 egyértelműen férfiakban súlyosabb lefolyású: az intenzív osztályon kezelték nagy része férfi. Nőkben feltételezhetően erősebb immunválasz alakul ki a vírus ellen, de természetesen egyéb tényezők (pl. dohányzás) is szerepet játszhatnak a kimeneteli súlyossággal összefüggő nemi különbségekben [40].

A citokinviharhoz kapcsolódó klinikai szindrómák

Újabbán a COVID-19 lefolyását időben három stádiumra osztják. (Ez nem azonos a súlyosságra jellemző hármassal, enyhe – középsúlyos – súlyos felosztással.) Az I. szakasz a korai fertőzés időszaka változó légúti vagy akár gastrointestinalis tünetekkel, lázzal, lymphopeniával. A II. szakasz a pulmonalis fázis, amikor pneumonia alakul ki. Ezt két alszakaszra osztják, a IIa a nem hypoxiás, míg a IIb a hypoxiás fázis. Ebben a fázisban az antivirális kezelés elsődleges. Végül, a III. fázis a szisztémás hiperinflammáció szakasza, amire a fenti leírt immunsejt-elváltozások, a citokinvihar és egyéb laboratóriumi eltérések (lásd később) jellemzőek (3. ábra) [41].

Úgy tűnik, hogy egyfajta konvergencia figyelhető meg a fertőzések, daganatok, autoimmun betegségek sokszervi károsodásban (multiorgan failure, MOF) megnyilvánuló végkimenetelében, ami az előzőek alapján a COVID-19 III. fázisát jelenti [41]. Az évtizedek alatt számos elnevezés született arra a szisztémás gyulladós tünetegyüttesre, amelyet a fent leírt citokinvihar, a sejtes immunitás aktiválódása okoz. Legrégebben, elsősorban a bakteriális szepszishez kapcsolódóan, a SIRS (systemic inflammatory response syndrome) elnevezés terjedt el. Évekkel ezelőtt magunk is leírtuk egy endotoxinszepszisben szenvedő beteg esetét, akiben malignus, fatális arrhythmia alakult ki, és a ritmuszavart a TNF- α és IL-10 plazmaszintjének drámai növekedése kísérte [42]. Az ilyen profúz gyulladós folyamatok hátterében később a monocyta/macrophag rendszer széles körű aktiválódását igazolták, így született a MAS (macrophagaktivációs szindróma) elnevezés [43]. Ismét később, amikor a hisztopatológiai folyamatokat is sikerült feltárni, megszületett a HLH (haemophagocytic lymphohistiocytosis) terminológia [44]. A HLH-nak létezik genetikai defektuson alapuló primer formája, de a szekunder HLH (SHLH) az, amit manapság a MAS és a citokinvi-



3. ábra

A COVID-19 időbeni szakaszai

A lefolyás első felében a virális, a második felében a gazdaszervezet gyulladós válasza dominál. Az ábra alján olvashatók a klinikai és leleteltérések, valamint a javasolt reumatológiai terápiák ([41] alapján, módosítva)

har szinonimájaként emlegetnek [43]. A felnőttkori HLH vírusfertőzések (pl. EBV, CMV), autoimmun kórképek (szisztémás lupus erythematosus [SLE], Kawasaki-kór, felnőttkori Still-kór, rheumatoid arthritis [RA] stb.), malignus hematológiai betegségek, allogén csontvelő-transzplantáció, daganatok checkpoint-inhibitor kezelése következtében is kialakulhat [44–47]. Végül, a hematológiai daganatok CAR-T immunterápiája során jelentkező, az IL-6 központi szerepével járó, igen hasonló tünetegyüttest CRS-nek (cytokine release syndrome) nevezik [48]. A citokinvihar következtében kialakuló HLH/MAS/CRS tehát valószínűleg azonos, vagy legalábbis nagyon hasonló klinikai entitást jelöl [43, 48].

A citokinvihar következtében kialakuló klinikai szindrómára láz, egy vagy több sejtort érintő cytopenia, hepatosplenomegalia (ez a három tünet alapvető), valamint hyperferritinaemia, magas CRP-, D-dimer-, cardiacis troponin (cTn-), NT-proBNP-szint, több említett proinflammatorikus citokin (TNF- α , IL-2, IL-6, IL-7, G-CSF, kemokinek) magas plazmaszintje a jellemző. A szérumprokalcitonin COVID-19 betegségben normális vagy enyhén emelkedett, ami segítségünkre lehet a bakteriális felülfertőződés, septikaemia elkülönítésében [41, 49, 50]. A markerek közül a pneumoniának, ARDS kialakulásának és a kimenetel szempontjából az együttesen emelkedett IL-6-nak (>24,3 pg/ml) és D-dimernek (>0,28

µg/l) volt a legjobb prediktív értéke (szenszitivitás: 93,3%, specificitás: 96,4%) [6, 7]. Végeredményben az előrehaladott sokszervi betegségre az általános tünetek (láz, fáradékony-ság, anorexia) mellett légzőszervi (tachypnoe, hypoxia, légzési elégtelenség), keringési (tachycardia, hypotensio, arhythmia, akut szívelégtelenség, emelkedett cTn), gastrointestinalis (hányás, hasmenés, hepatomegalia, transzamináz-emelkedés), renalis (akut veseelégtelenség), idegrendszeri (fejfájás, görcsök, confusio, delirium, aphasia), vérképzőszervi (cytopeniák, véralvadási zavar, lázas neutropenia, DIC, splenomegalia) és egyéb szervi manifesztációk (bőrkiütés, arthralgia, myalgia, oedemaképződés) jellemzők [49]. A HLH diagnosztikai kritériumai közé a láz, splenomegalia, cytopenia, hypertrigliceridaemia, csontvelőben haemophagocytosis, alacsony vagy hiányzó NK-sejt-aktivitás és emelkedett szolubilis CD25 (IL-2-receptor α -lánc) tartoznak [51]. A laboratóriumi értékek közül az IL-6-szint optimális határértéke 25 pg/ml. Enyhe esetekben 10, súlyosabb esetben akár 35 pg/ml feletti vérszint is mérhető. A D-dimer enyhe esetekben 0,2, súlyos betegekben 0,5 mg/l, az 1 mg/l feletti érték fatális kimenetelt jelenthet. A ferritin 500 ng/ml feletti, és 10 000 ng/ml feletti szérumszint specificitása közel 100%-nak tekinthető [51]. A csontvelői mintában észlelt haemophagocytosisnak szintén nagyon magas a specificitá-

sa, de tudni kell, hogy definitív HLH esetén is csak a betegek kis százalékában kimutatható, nagyon alacsony szenzitivitású. Értékelése ráadásul speciális felkészültséget, patológiai hátteret feltételez, a romló állapotú beteg terápiás döntésében többnyire nincs is időnk és lehetőségünk a vizsgálatára [51].

A HLH diagnózisára a gyakorlatban is használható a HScore, melynek elemei a láz, hepatosplenomegalia, a cytopenia kapcsán érintett véresejtszámok száma, a szérum triglicerid-, ferritin-, fibrinogén-, GOT-szintje, csontvelői haemophagocytosis és immunszuppresszív kezelés. A 169 feletti pontszám pathognomicus [50].

A COVID-19 betegség előrehaladott stádiumában is jelentkező citokinvihar kimenetelét tekintve, amikor a betegségben elhunyt, illetve gyógyult betegek adatait összevetették, a halálózással összefüggő paraméterek a kor, másodlagos felülfertőződés, cytopeniák, vesefunkciós eltérések, cTn-, CRP- és IL-6-szintek voltak [52].

A mindennapi reumatológiai gyakorlatban használt gyógyszerek és COVID-19-terápia

Az egyes gyógyszerek különböző, a COVID-19 korábban leírt fázisaiban való alkalmazhatóságát a 3. és 4. ábrák szemléltetik [6, 41]. Az I-II. szakaszban tényleges erőteljes immunszuppresszió azért, hogy elkerüljük az esetleges súlyos inflammatorikus kaskádót, kérdéses. Már immunszuppresszív kezelésben részesülő betegek esetében az egyéb infekciókhoz hasonlóan kell kihagyni átmenetileg a kezelést. A kortikoszteroidkezelés önmagában a vírusfertőzés miatt nem ajánlott, irodalmi adatok szerint ronthatja a túlélést [41, 53], ugyanakkor a tartós kis dózisu kortikoszteroiddal kezelt betegeknél indokolt a kezelés folytatása a megvonás okozta mellékhatások lehetősége miatt [54–56].

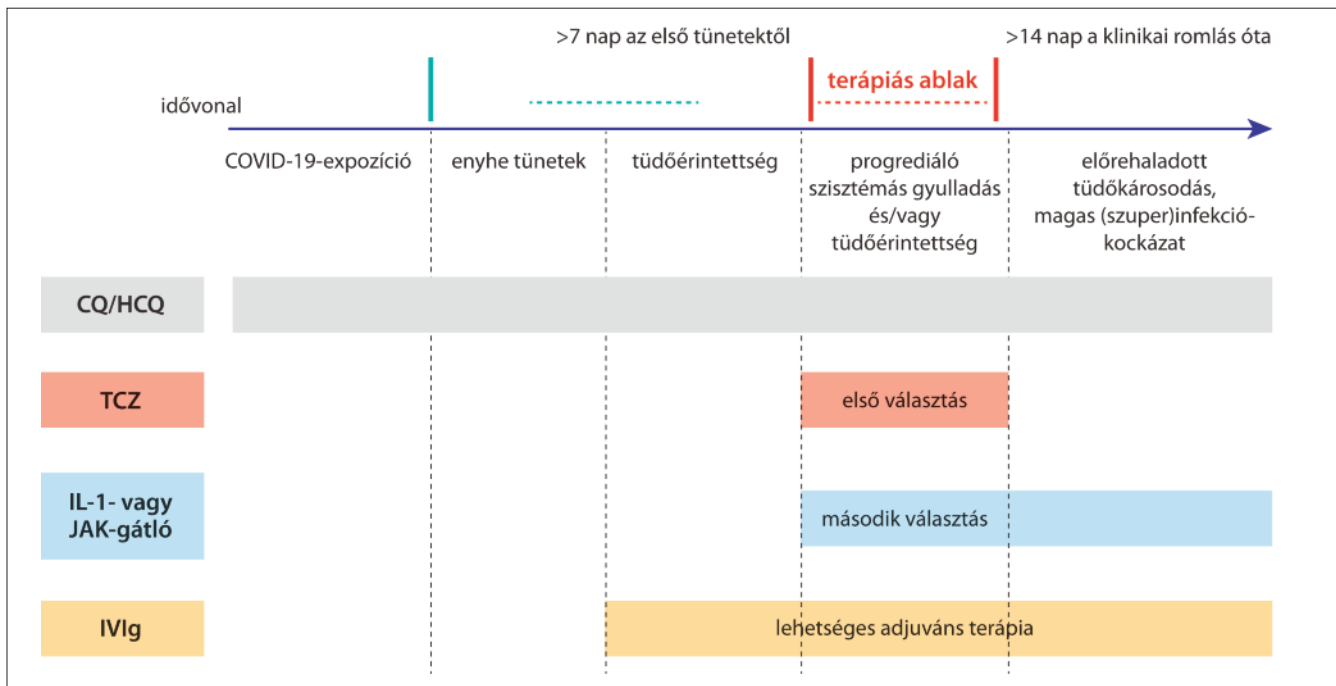
A COVID-19 napi gyakorlati kezelése kapcsán megjegyezzük, hogy a reumatológiai gyakorlatban elterjedt antimaláriás szerek, így a chloroquin (CQ) és hydroxychloroquin (HCQ) immunmoduláns hatásuk mellett antivirális hatásúknak is bizonyultak. A CQ és HCQ egyrészt a lizoszomális pH növelésével gátolják a vírus endocytosisát [57]. Emellett azonban újabban kiderült, hogy a vírus sejtbe jutását az S-protein és a glikozilált ACE2 kölcsönhatásának gátlása révén is akadályozzák [57–61]. Emellett váltanak ki citokingátló, antiinflammatorikus hatásokat is [57–61]. A Kínában 100 betegen végzett [62], valamint jelenleg is folyó klinikai vizsgálatok alapján készített metaanalízis [58] is kiemeli hatékonyságukat. Ezek szerint az antimaláriás kezelés hatására csökkent a pneumonia kiterjedése a képalkotó vizsgálatok alapján, gyorsabban alakult ki szerológiai negativitás (szerokonverzió) (1. ábra), rövidült a hospitalizáció és a gyógyulási idő is [62]. A mellékhatásként jelentkező cardiomyopathia és a feltehetően dózis-

függő hosszú-QT-szindróma miatt szívbetegekben alkalmazása óvatosságot igényel [62]. Mindezek alapján az antimaláriás kezelést a legtöbb ajánlásban a COVID-19 mindhárom szakaszában ajánlják (3., 4. ábra) [6, 8, 9, 41, 62], hazánkban is [11, 59]. A CQ ajánlott dózisa 1(-2) × 500 mg, a HCQ-é 2(-3) × 200 mg [9, 11, 62].

Hasonló a helyzet a reumatológiában az RA kezelésére alkalmazott Janus-kináz- (JAK-) gátló, a baricitinib esetében is. Ez a szer az ún. Numb-asszociált kinázok (NAK), úgy mint az adaptorasszociált kináz 1 (AAK1) és a ciklin-G-asszociált kináz (GAK) gátlása révén szintén interferál a vírus endocytosisával. Emellett a JAK-gátlás révén ismert multicitokin-gátló hatása is van, és a CYP gyógyszer-metabolizáló enzimekkel való kölcsönhatása révén potencírozhatja egyes antivirális szerek hatását is (kombinált kezelés) [8, 9, 41, 59, 63, 64]. A JAK-gátlást a IIb-III. szakaszban, az RA kezelésében megszokott adagban ajánlják (3., 4. ábra) [41, 63]. A baricitinibbel több vizsgálat is folyik COVID-19 betegségben (www.clinicaltrials.gov). Egy másik JAK-gátló, a hematológiában alkalmazott ruxolitib szintén nagy affinitással gátolja az AAK1-et, és ezért ígéretes terápia lehet COVID-19-ben is. Ezzel a szerrel jelenleg folynak vizsgálatok (ChiCTR2000029580; [65]). Megjegyzendő, hogy a daganatterápiában alkalmazott egyéb tirozinkináz-gátlók (pl. sunitinib, erlotinib, fedratinib) is AAK1-gátlók, de e hatásukat igen alacsony affinitással fejtik ki, ezért antivirális hatásuk valószínűleg igen csekély [9, 65].

A III., szisztémás gyulladáscsökkentő szakaszban ugyanakkor a citokingátlók, JAK-gátlók és a nagy dózisu intravénás immunoglobulin (IVIg) ajánlottak, illetve felmerül a gyógyult betegek véréből tisztított konvaleszcens plazma (hiperimmun szérum) alkalmazása is (3., 4. ábra) [6, 8, 9, 41]. A legtöbb ajánlásban az immunszuppressziót ebben a fázisban is antivirális szerekkel és esetleg antibiotikumokkal kombinálják [6, 8, 11, 41]. Jelenleg folynak vizsgálatok anticitokin és a vírusfertőzésre is ható immunmoduláns szerek (pl. HCQ) kombinálásával (www.clinicaltrials.gov; [8, 65]).

A kortikoszteroidokat illetően vírusos pneumoniában alkalmazásuk nem ajánlott (WHO), csak széptikus shockban [6, 66]. Korábbi vírusjárványok (MERS, influenza) kapcsán kortikoszteroidkezelés mellett hosszabb időtartamú lett a hospitalizáció és gyakoribbá váltak a bakteriális és gombás szuperinfekciók [53, 59]. Ezek alapján nincs klinikai evidencia a kortikoszteroidok alkalmazására a SARS-CoV-2 által okozott tüdőbetegség megelőzésére és kezelésére, és adásuk rutinszerűen nem ajánlott [53, 59]. A citokinvihar, a következményes ARDS kezelésére kritikus állapotban elvileg szóba jön, de nincs elegendő adatunk ahhoz, hogy pontos ajánlást fogalmazunk meg [6, 8, 9, 41, 67]. A kortikoszteroidok serkentik az antiinflammatorikus M2 irányú macrophagopolarizációt, stimulálják a T_{REG}-sejteket, csökkentik a SARS-CoV-2-fertőzéssel is együtt járó kemokinek termelődését [68]. A methylprednisolon előrehaladott ARDS-ben javította a tüneteket és a tüdőstátuszt, de a túlélést nem [53, 69, 70]. Az EMMI kézi-



4. ábra

A COVID-19 terápiás ablaka

Antivirális és antiinflammatorikus hatásai miatt az antimaláriás szerek (CQ, HCQ) minden stádiumban szóba jönnek. A citokin- és JAK-gátlókat elsősorban az ábrázolt terápiás ablakban javasolt alkalmazni. Első választásként tocilizumab javasolt, ezt követően jön szóba az IL-1- vagy JAK-gátlók adása. Az IVIg-kezelés adjuvánsként alkalmazható, elsősorban a késői szöveti károsodás idején ([6] alapján, adaptálva)

könyve alapján az ARDS-es, kritikus állapotú, intenzív kezelésre szoruló betegekben a kortikoszteroid adása szóba jön, bár a vírusclearance-t elnyújtja. A kezelés előtt a szuperinfekció ki kell zárni vagy megfelelően kezelni. A kínai protokoll szerint 1-2 mg/ttkg methylprednisolon alkalmazandó 3-5 napon keresztül. Az osztrák protokoll szerint ARDS esetén a diagnózis megszületését követő 24 óránál kezdve 20 mg dexamethason 5 napig, majd 10 mg 5 napig adható [11]. Egy Kínában indított klinikai vizsgálat összeveti a 3 napon át 1-2 mg/ttkg/nap dózisban adott intravénás methylprednisolon hatását a kortikoszteroid nélküli kezeléssel (ChiCTR2000029386; [71]).

A citokinek közül több is (pl. IL-1, IL-6, TNF- α és mások) részt vesz a COVID-19-et kísérő citokinvihar patogenezisében [8, 50]. A legtöbb adat az IL-6 és gátlása kapcsán gyűlt össze. Mint láttuk, az IL-6 (és a CRP) vérszintje patogenetikai és prognosztikai marker a lefolyás során: a súlyosabb esetekben az IL-6 szintje magasabb [8, 27, 50, 72]. Említettük, hogy a súlyos kimenetel szempontjából éppen az IL-6- és D-dimer-szint együttes meghatározása rendelkezik a legmagasabb prediktív értékkel [7]. Láttuk, hogy az intenzív terápiát igénylők háromnegyedében, míg az enyhe esetek egyharmadában volt emelkedett IL-6-szint [27]. A COVID-19-hez társuló citokinviharhoz nagyon hasonló, a malignus hematológiai kórképek CAR-T-sejt kezelése során mellékhatásként jelentkező CRS-ben az IL-6-receptor-gátló tocilizumab törzskönyvezett [48, 73]. Az eddigi egyetlen, 21 betegen Kínában végzett

vizsgálatban tocilizumabkezelés mellett javult a hypoxaemia és a mellkas-CT képe, valamint csökkent a láz és a CRP-szint, miközben szignifikáns mellékhatás nem alakult ki. A lymphocyták aránya a vérben a kiindulási átlagos 15,5%-ról 5 nap után 22,6%-ra nőtt (normál: 20-50%), a CRP átlagosan 75 mg/l-ről 2,7 mg/l-re csökkent (normál: 0-5 mg/l) [74]. Kínában elkezdtek egy randomizált vizsgálatot COVID-19-pneumoniás, magas IL-6-szintet mutató betegeken (ChiCTR2000029765), és számos (>20) más vizsgálat is folyik tocilizumabmal COVID-19 pneumoniás betegeken, HCQ-val és antibiotikummal kombinációban is (www.clinicaltrials.gov; [8]). A szert off-label indikációban használhatjuk COVID-19-ben. Újabbán bekerült a kínai, olasz és más ajánlásokba is [6, 8]. Az olasz ajánlás szerint a tocilizumabot a „terápiás ablakban” kell alkalmazni: legalább 7 nappal az első tünetek jelentkezése után, de legkésőbb a klinikai romlást (hypoxaemia fellépése) követő 14 napon belül (4. ábra) [6]. Ajánlott kritérium még önmagában a magas IL-6-szint vagy együttesen az emelkedett és emelkedő tendenciát mutató CRP-, D-dimer-, ferritin- és fibrinogénszint [6, 8]. A tocilizumab alkalmazhatóságát a hazai EMMI kézi-könyv [11] és más magyar nyelvű szakirodalmak is említik [59]. Az adagolás tekintetében COVID-19-ben nem egyértelmű az álláspont. Mindenestre CRS-ben az alkalmazási előirat alapján a tocilizumab adagja 8 mg/kg, melyet, legalább 8 órás időközökben, legfeljebb háromszor lehet ismételni [75]. A tocilizumab mellett egy másik IL-6-receptor-gátló, a sarilumab is kipróbálás alatt

áll COVID-19-ben. Öt vizsgálatot regisztráltak, köztük olyat is, amelyben a sarilumabot HCQ-val és antibiotikummal kombinálják (www.clinicaltrials.gov; [65]), továbbá az IL-6 elleni antitest siltuximabot is bevonták COVID-19-es vizsgálatokba (www.clinicaltrials.gov; [65]).

Mint említettük, az IL-1 β is szerepet játszik a COVID-19-et kísérő citokinviharban. Mint láttuk, a pyroptosis, autoinflammatorikus mechanizmusok is IL-1-termeléssel járnak, és e folyamatok szerepét is felvetették SARS-CoV-2-fertőzés során [35, 76]. A rekombináns humán IL-1-receptor-antagonista (IL-1RA) anakinra hatékonynak bizonyult MAS-ban [77]. Például a szisztémás JIA szövődményeként kialakuló MAS esetén a elsőként választandó szer az anakinra. Előnyei között kell említeni rövid felezési idejét, illetve, hogy viszonylag ritkán alakul ki neutropenia [78, 79]. COVID-19-ben az IL-1-gátlót is a IIb-III. szakaszban javasolják (3., 4. ábra) [6]. A www.clinicaltrials.gov alapján öt vizsgálat indul(t) anakinrával COVID-19-ben. Teoretikusan az IL-1 β -gátló canakinumab, amelyet szintén autoinflammatorikus kórképek (pl. köszvény, veleszületett láz szindrómák) kezelésére alkalmaznak, szintén szóba jöhet a citokinvihar kezelésére [8, 35, 65].

A TNF- α szerepét elsősorban endotoxin okozta szeptikus shockban igazolták [42, 80]. A reumatológiai gyakorlatban szinte közhely, hogy a TNF- α -gátlók fokozzák a fertőzések iránti fogékonyságot [81]. Ezért is meglepő volt Richter és mtsai 2016-os közleménye, melyben súlyos fertőzésben szenvedő RA-s betegeket anti-TNF szerekekkel kezelve a biológikumokkal kezeltékben ritkábban alakult ki fatális szepszis, mint a hagyományos bázisterápiás készítmény alkalmazása során [80]. COVID-19-ben emelkedett szérum TNF- α -szinteket mértek, és a vérszint korrelált a betegség súlyosságával [8, 82]. Ezek alapján az anti-TNF-kezelés is felvetődik a COVID-19 III. fázisában [8]. Kínában adalimumabbal végzett klinikai vizsgálatot regisztráltak (ChiCTR2000030089; [8]).

A JAK-gátlók közül az antivirális és antiinflammatorikus hatású baricitinibról és a ruxolitinibról már szóltunk [8, 64]. A tofacitinib úgy tűnik, nem gátolja a NAK-molekulákat, ezért nincs jelentős antivirális hatása [63]. Ismert multicitokin-gátló hatásai alapján azonban felmerülhet a COVID-19 III., szisztémás gyulladásos szakaszának kezelésére [8, 41, 63]. A szerrel hamarosan indítanak klinikai vizsgálatot (www.clinicaltrials.gov: NCT04332042).

Az IVIg COVID-19-ben történő alkalmazására vonatkozóan alig érhető el adat [59]. Eddig három beteg kezeléséről számoltak be, akikben javulást értek el. Ezek a betegek azonban viszonylag fiatalabbak voltak és nem szorultak gépi lélegeztetésre, így kérdéses, hogy súlyosabb esetekben az IVIg mennyire hatékony [59]. Mégis felvetődik e kezelés lehetősége COVID-19-ben, mivel a macrophagok Fc γ -receptorai (Fc γ R) mind a vírus internalizációban, mind a MAS létrejöttében szerepet játszanak. Az Fc γ R-jelátvitel aktivációja serkenti a citokinvihar kialakulását [6, 39, 82]. Bár az IVIg-kezelés a célzott terápiákhoz hasonlóan igen költséges, szelektált ese-

tekben alkalmazható az Fc γ R-mediált citokinvihar és a következményes tüdőkárosodás kezelésére [6]. Az IVIg-kezelés potenciálisan védhet a bakteriális felülfertőződés ellen is [6]. Várhatóan az IVIg alkalmazása is a tocilizumab kapcsán leírt időablakban a leghatékonyabb. A romlás utáni két hetet követően, amikor a tüdő károsodása előrehaladott és a szuperinfekció veszélye nagy, tocilizumab már nem ajánlott, de az IVIg, ami fertőzésekre nem hajlamosít, szupportív terápiaként még ekkor is alkalmazható lehet [6].

A gyógyult betegek véréből készített, vírusellenes ellenanyagokat tartalmazó konvaleszcens plazmával is vannak próbálkozások. Ezt, az antimaláriás szerekekhez hasonlóan, a betegség teljes lefolyása alatt alkalmazhatjuk (3. ábra) [41]. Korábban számos fertőzések állapotban alkalmazták sikerrel (pl. SARS-CoV-1, MERS) [83]. Viszonylag limitált mennyiségű, elsősorban kínai adat áll rendelkezésre. Ezek alapján csökkentette a vírusterhelést, javította a radiológiai képet és a túlélést [83]. A kezelésnek vannak mind szabályozással összefüggő, mind logisztikai korlátai: donorkutatás, donorszűrés és maga a transzfúzió is [83]. Egy vizsgálatban például az alkalmazott plazma 1 : 640 titer felett tartalmazott neutralizáló antitesteket. Tíz betegben az antivirális szerekekkel és szupportív terápiával kombinált konvaleszcens plazma kezelés biztonságosnak bizonyult. A klinikai tünetek, ezen belül az oxigenizáció, valamint a leukopenia szignifikánsan javult, a CRP csökkent [84]. Az FDA befogadta a kezelést kritikus állapotban lévő betegek kezelésére [85].

Az egyéb szerekek közül, elsősorban az autoinflammáció szerepét feltételezve, felmerült a colchicin alkalmazhatóságának lehetősége is. Olaszországban nyílt II. fázisú vizsgálat indult a colchicinnel COVID-19-ben (COLVID-19) [6].

Végül meg kell említenünk a híres hálózatkutató, Barabási Albert-László és munkatársai munkáját [86]. Összevetették a SARS-CoV-19 vírus által érintett különböző fertőzött szövetekben megváltozott molekuláris génextpressziós útvonalakat számos potenciális gyógyszer által befolyásolt molekuláris mechanizmusokkal. Ezzel a gyógyszerek újraértelmezését (drug repurposing) végezték el. A potenciális gyógyszereket aszerint rangsorolták, hogy az általuk befolyásolt mechanizmusok mekkora átfedést mutatnak a víruscélpontokkal. Összesen 59 gyógyszert vizsgáltak, köztük antivirális, antibiotikus, antimaláriás, gyulladásgátló, célzott terápiás és más szereket. A hálózati analízis alapján a gyógyszer és a vírus ismert célpontjai között a legnagyobb átfedést, különböző szövetekben, sejtkultúrákban, a carfilzomib, bortezomib, flutamid, mitoxantron és ponatinib onkológiai szerekek adták. A szerekek közül néhány jelenleg klinikai kipróbálás alatt áll COVID-19-ben [86].

Az arthritises betegek ellátása COVID-19-járvány idején

A gyulladós és autoimmun reumatológiai betegségben szenvedők kapcsán elsősorban az merül fel, milyen megközelítést alkalmazunk terápiájuk, gondozásuk során a COVID-19-járvány alatt. Egy másik aspektus lehet a már SARS-CoV-2-fertőzött reumatológiai beteg kérdése, szerencsére ma még igen kevés ilyen beteg van.

Az első téma kapcsán mindenekelőtt le kell szögeznünk, hogy a jelenleg rendelkezésre álló evidenciák alapján betegünk alapbetegségből vagy gyógyszeres kezeléssel adódó immunszupprimált státusza, a kortikoszteroidkezelés kivételével, nem jelent fokozott kockázatot SARS-CoV-2- vagy más légúti vírusfertőzés szempontjából. Korábbi tapasztalatok alapján az immunszuppresszió/immunmoduláció ugyancsak nem függ össze a rossz prognózissal, intenzív ellátás szükségességével vagy a halálózással [6, 9]. A legtöbb vélemény, ajánlás szerint a gyulladós-autoimmun alapbetegség aktivitása, illetve a tartós kortikoszteroidkezelés kockázatosabb ebből a szempontból, mint a konvencionális vagy célzott betegségmódosító gyógyszeres kezelés [6, 9, 54–56]. RA-ban a fokozott gyulladós aktivitás megnöveli a súlyos fertőzések kockázatát [9, 87] és a fertőzés maga is az alapbetegség fellángolását okozhatja [9, 88]. A betegségaktivitás és az infekció tehát circulus vitiosus hozhat létre [9]. Metaanalízisekben az MTX nem növelte a fertőzési rizikót [89]. A célzott terápiák esetében RA-s betegekben megfigyelhető az infekciós kockázat emelkedése. Jelentősen fokozott rizikó azonban csak az ajánlottnál magasabb dózisok mellett volt észlelhető [9, 90, 91]. Influenzaszezonban tett megfigyelések alapján ugyanakkor az anti-TNF-kezelés mellett nem volt több súlyos légúti szövődmény [92]. A JAK-gátlók kapcsán ismeretes a herpes zoster kockázat emelkedése, de más légúti vírusokkal, valamint ezek szövődményével nem hozták összefüggésbe ezeket a gyógyszereket [9, 93].

A gyulladós reumatológiai kórképek kezelés nélkül vagy a dózisok ritkítása miatt fellángolhatnak, ami önmagában fokozott fertőzési rizikót jelent. Mindezek alapján, amint azt nemzetközi ajánlások (EULAR, ACR, brit és olasz reumatológiai társaság) [6, 9, 54, 55, 94–97], itthon pedig az MRE elnökségi állásfoglalása [56] is 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 [54–56]. Nincs ellenjavallata annak sem, hogy újonnan induljon célzott terápiás kezelés, amennyiben azt a betegség aktivitása indokolja [6, 9, 54–56]. Ez esetben a szokásos szűrővizsgálatokat kö-

vetően, a kezelést megelőző kéthetes COVID-19-re vonatkozó tünetmentesség után elindítható az új terápia [6, 9, 95]. Amennyiben valamelyik csDMARD vagy bDMARD gyógyszer esetében ellátási gondok adódnak, ez indoka annak, hogy másik, hasonló csoportba tartozó szerre váltsunk [55]. A NICE ajánlása pedig kiemeli, hogy minimálisra javasolt csökkenteni az orvos-beteg kontaktust. Az infúziós biológiai terápiát javasolja subcutanra cserélni [94].

Az ACR ajánlása szerint szükség esetén alacsony dózisú kortikoszteroid (≤ 10 mg prednisolonekvivalens) is indítható [55]. A kortikoszteroidok hirtelen abbahagyása nem ajánlott [55, 94].

Végül, szóljunk néhány szót az NSAID szerekről. Bár több helyen megjelent, elsősorban állatkísérletekben nyert adatok alapján, hogy az ibuprofen és esetleg más NSAID-ek, paracetamol fokozhatják a vírusreceptor ACE2 expresszióját, ezért az NSAID-kezelés teoretikusan fokozza a vírusfertőzés kockázatát [98, 99]. Erre vonatkozóan azonban megbízható humán tudományos adatok nincsenek. A szakmai szervezetek (Európai Gyógyszerügynökség [EMA], ACR, EULAR, nemzetközi reumatológiai társaságok) sem tekintik ellenjavalltnak az NSAID-kezelést nem fertőzött reumatológiai betegekben [9, 54, 55, 100, 101]. Újonnan kezdődő vagy gyulladós aktivitást mutató betegben NSAID indítható, múltbeli SARS-CoV-2-fertőzés esetén folytatható [54, 55].

Ma még igen kevés tapasztalat áll rendelkezésre a gondozott reumatológiai betegek SARS-CoV-2-fertőzésének kezelésével kapcsolatban [55]. Erre vonatkozóan az ACR adott ki ajánlást. Korábbi SARS-CoV-19-expozíció esetén, COVID-19 klinikai tüneteit nem mutató betegben a CQ/HCQ, sulfasalazin, valamint az NSAID szerek folytathatók. A csDMARD, bDMARD és tsDMARD szerek átmeneti leállítását követően negatív COVID-19-teszt és 2 hetes tünetmentes obszerváció után az újraindítás megfontolható. Aktív COVID-19 esetén az antimaláriás szerek folytathatók, a többi szer leállítása javasolt. A COVID-19 kezelésében is felmerülő gyógyszerek, így az IL-6-receptor-gátlók folytatása egyéni megítélést igényel [55]. Az EULAR nyitott egy adatbázist az ilyen betegek számára (http://eular.org/eular_covid19_database.cfm). Egyes országok saját regisztereket is létrehoztak, Franciaországban például már 140 ilyen esetet tartanak nyilván (www.fai2r.org). Ezekből az adatokból lehet majd megtudni, hogy arthritises és autoimmun reumatológiai betegségben szenvedő pácienseink kapcsán milyen speciális kérdések merülnek fel COVID-19 esetén. Addig, amíg több adattal nem rendelkezünk majd, az ilyen betegeknek a COVID-19 kezelése az elsődleges.

IRODALOM

- [1] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798): 270-3.

- [2] Lu R, Zhao X, Li J, et al: Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395(10224): 565-74.
- [3] Ding Y, He L, Zhang Q, et al: Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol* 2004; 203(2): 622-30.
- [4] Gierer S, Bertram S, Kaup F, et al: The spike protein of the emerging betacoronavirus EMC uses a novel coronavirus receptor for entry, can be activated by TMPRSS2, and is targeted by neutralizing antibodies. *J Virol* 2013; 87(10): 5502-11.
- [5] Qi F, Qian S, Zhang S, et al: Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; Mar 18. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
- [6] Ferro F, Elefante E, Baldini C, et al: COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38(2): 175-80.
- [7] Huang C, Wang Y, Li X, et al: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497-506.
- [8] Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, et al: COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38(2): 337-42.
- [9] Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, et al: COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev* 2020:102523.
- [10] Oksanen A, Kaakinen M, Latikka R, et al: Regulation and trust: COVID-19 mortality in 25 European countries. *JMIR Public Health Surveill* 2020.
- [11] Emberi Erőforrások Minisztériuma. A 2020. évben azonosított új koronavírus (SARS-CoV-2) okozta fertőzések (COVID-19) megelőzésének és terápiájának kézikönyve. 2020.
- [12] Korsós A, Kupcsulik Sz, Lovas A, et al: Diagnosztikus lépések és a betegség prognózisának becslése COVID-19-fertőzött betegeken. *Orv Hetil* 2020; 161: 667-71.
- [13] Yang Y, Yang M, Shen CG: Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. *MedRxiv Epub* 2020; Feb 17. doi: 10.1101/2020.02.11.20021493
- [14] Weaver C: Questions About Accuracy of Coronavirus Tests Sow Worry. *The Wall Street Journal Epub* 2020; Apr 2. <https://www.wsj.com/articles/questions-about-accuracy-of-coronavirus-tests-sow-worry-11585836001>
- [15] Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al: The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020; Mar 10. doi: 10.7326/M20-0504.
- [16] Patrick DM, Petric M, Skowronski DM, et al: An Outbreak of Human Coronavirus OC43 Infection and Serological Cross-reactivity with SARS Coronavirus. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2006; 17(6): 330-6.
- [17] Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, et al: Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus-2: A Narrative Review. *Ann Intern Med* 2020.
- [18] To KK, Tsang OT, Leung WS, et al: Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; Mar 23. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1.
- [19] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al: SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181(2): 271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- [20] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al: Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8(4): 420-2.
- [21] Xu X, Gao X: Immunological responses against SARS-coronavirus infection in humans. *Cell Mol Immunol* 2004; 1(2): 119-22.
- [22] Liu Q, Zhou YH, Yang ZQ: The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. *Cell Mol Immunol* 2016; 13(1): 3-10.
- [23] Obitsu S, Ahmed N, Nishitsuji H, et al: Potential enhancement of osteoclastogenesis by severe acute respiratory syndrome coronavirus 3a/X1 protein. *Arch Virol* 2009; 154(9): 1457-64.
- [24] Dosch SF, Mahajan SD, Collins AR: SARS coronavirus spike protein-induced innate immune response occurs via activation of the NF-kappaB pathway in human monocyte macrophages in vitro. *Virus Res* 2009; 142(1-2): 19-27.
- [25] Yoshikawa T, Hill T, Li K, et al: Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *J Virol* 2009; 83(7): 3039-48.
- [26] Diao B, Wang C, Tan C, et al: Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv* 2020:2020.02.18.20024364.
- [27] Wan S, Yi Q, Fan S, et al: Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv* 2020:2020.02.10.20021832.
- [28] Li G, Fan Y, Lai Y, et al: Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* 2020; 92(4): 424-32.
- [29] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al: Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2002032
- [30] Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, et al: Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361(9371): 1773-8.
- [31] Okabayashi T, Kariwa H, Yokota S, et al: Cytokine regulation in SARS coronavirus infection compared to other respiratory virus infections. *J Med Virol* 2006; 78(4): 417-24.
- [32] Zhang Y, Li J, Zhan Y, et al: Analysis of serum cytokines in patients with severe acute respiratory syndrome. *Infect Immun* 2004; 72(8): 4410-5.
- [33] He L, Ding Y, Zhang Q, et al: Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+ cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. *J Pathol* 2006; 210(3): 288-97.
- [34] Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, et al: Modulation of TNF-alpha-converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF-alpha production and facilitates viral entry. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(22): 7809-14.
- [35] Benkő S, Szamosi Sz, Szekanez Z: Kalandozás az interleukin 1,

- inflammazóma és az autoinflammatorikus betegségek körül. *Immunol Szemle* 2018; 10(1): 20-37.
- [36] Szekanecz Z, Szamosi Sz, Szűcs G: Autoimmun, autoinflammatorikus és immunmediált inflammatorikus betegségek: átfedések és különbségek. *Immunol Szemle* 2019; 11(4): 4-14.
- [37] Szekanecz Z, Szamosi S, Kovacs GE, et al: The NLRP3 inflammasome – interleukin 1 pathway as a therapeutic target in gout. *Arch Biochem Biophys* 2019; 670: 82-93.
- [38] Yang M: Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV Infection. *SSRN Electron J* 2020; Epub 2020 Jan 29.
- [39] Liu L, Wei Q, Lin Q, et al: Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI insight* 2019; 4(4).
- [40] Cai H: Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020; 8(4): e20.
- [41] Siddiqi H, Mehra MR: COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020; Mar 20. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012
- [42] Sipka S, Seres T, Dinya Z, et al. Tumour necrosis factor-alpha and adenosine in endotoxin shockleading related cardiovascular symptoms. *Mediators Inflamm.* 1995; 4(6): 454-5.
- [43] McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, et al: The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev* 2020; Apr 3:102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
- [44] Yildiz H, Van Den Neste E, Defour JP, et al: Adult haemophagocytic lymphohistiocytosis: a Review. *QJM* 2020; doi: 10.1093/qjmed/hcaa011
- [45] Arslan F, Karagoz E, Bekoz HS, et al: Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis presenting with acute sensorineural hearing loss: a case report and review of the literature. *Infer Med* 2017; 25(3): 277-80.
- [46] Dupre A, Michot JM, Schoeffler A, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis associated with immune checkpoint inhibitors: a descriptive case study and literature review. *Br J Haematol* 2020; April 03. <https://doi.org/10.1111/bjh.16630>.
- [47] Sandler RD, Carter S, Kaur H, et al: Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT)-time to reappraise with modern diagnostic and treatment strategies? *Bone Marrow Transplant* 2020; 55(2): 307-16.
- [48] Jin Z, Xiang R, Qing K, et al: The severe cytokine release syndrome in phase I trials of CD19-CAR-T cell therapy: a systematic review. *Ann Hematol* 2018; 97(8): 1327-35.
- [49] Shimabukuro-Vornhagen A, Godel P, Subklewe M, et al: Cytokine release syndrome. *Journal for immunotherapy of cancer* 2018; 6(1): 56.
- [50] Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al: COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395(10229): 1033-4.
- [51] Janka GE: Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med* 2012; 63: 233-46.
- [52] Shi S, Qin M, Shen B, et al: Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; Mar 25. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950
- [53] Russell CD, Millar JE, Baillie JK: Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395(10223): 473-5.
- [54] European League Against Rheumatism. EULAR Guidance for patients COVID-19 outbreak. https://www.eular.org/eular_guidance_for_patients_covid19_outbreakcfm. 2020.
- [55] American College of Rheumatology. COVID-19 Clinical Guidance for Adult Patients with Rheumatic Diseases. <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR-COVID-19-Clinical-Guidance-Summary-Patients-with-Rheumatic-Diseasespdf>. 2020.
- [56] A Magyar Reumatológusok Egyesülete Elnökségének állásfoglalása. Útmutatás a gyulladásos reumatológiai és immunológiai kórképekben szenvedő betegek kezelésével és ellátásával kapcsolatban a koronavírusfertőzés lehetőségének vonatkozásában. *Magyar Reumatol* 2020; 61: 41.
- [57] Schrezenmeier E, Dorner T: Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16(3): 155-66.
- [58] Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, et al: A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 2020; Mar 10. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005.
- [59] Fábrián Á, László I, Juhász M, et al: Farmakoterápiás lehetőségek SARS-CoV-2-fertőzés/COVID-19-betegség esetén. *Orv Hetil* 2020; 161: 685-8.
- [60] Colson P, Rolain JM, Lagier JC, et al: Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020; Mar 04:105932. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932.
- [61] Devaux CA, Rolain JM, Colson P, et al: New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents* 2020; Mar 12:105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938.
- [62] Gao J, Tian Z, Yang X: Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020; 14(1): 72-3.
- [63] Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al: COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(4): 400-2.
- [64] Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al: Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 2020; 395(10223): e30-e1.
- [65] Lu CC, Chen MY, Chang YL: Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *J Chin Med Assoc* 2020; Apr 01. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000318.
- [66] Lamontagne F, Rochweg B, Lytvyn L, et al: Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline. *BMJ* 2018; 362: k3284.
- [67] Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nature reviews Disease primers* 2019; 5(1): 18.
- [68] Wong CK, Lam CW, Wu AK, et al: Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol* 2004; 136(1): 95-103.
- [69] Zhou W, Liu Y, Tian D, et al: Potential benefits of precise corti-

- costeroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. Signal transduction and targeted therapy 2020; 5: 18.
- [70] So LK, Lau AC, Yam LY, et al: Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361(9369): 1615-7.
- [71] Zhou YH, Qin YY, Lu YQ, et al: Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia: protocol of a randomized controlled trial. *Chin Med J (Engl)* 2020; Mar 05. doi: 10.1097/CM9.0000000000000791.
- [72] Chen C, Zhang XR, et al: [Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2020; 36(0): E005.
- [73] Le RQ, Li L, Yuan W, et al: FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. *Oncologist* 2018; 23(8): 943-7.
- [74] Xu X, Han M, Li T, et al: Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *ChinaXiv* 2020:202003.00026.
- [75] RoActemra alkalmazási előírás. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_hupdf. 2013.
- [76] Jiang Y, Li J, Teng Y, et al. Complement Receptor C5aR1 Inhibition Reduces Pyroptosis in hDPP4-Transgenic Mice Infected with MERS-CoV. *Viruses* 2019; 11(1). doi: 10.3390/v11010039.
- [77] Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al: Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med*. 2016; 44(2): 275-81.
- [78] Elseily EM, Weiser P, Crayne CB, et al: Benefit of Anakinra in Treating Pediatric Secondary Hemophagocytic Lymphohistocytosis. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72(2): 326-34.
- [79] Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, et al: The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol* 2019; 10: 119.
- [80] Richter A, Listing J, Schneider M, et al: Impact of treatment with biologic DMARDs on the risk of sepsis or mortality after serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(9): 1667-73.
- [81] Hodinka L, Bálint P, Bender T, et al: Az arthritisek kezelése szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel. *Immunol Szemle* 2015; 7(1): 4-25.
- [82] Fu Y, Cheng Y, Wu Y: Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Viral Sin* 2020; Mar 03. doi: 10.1007/s12250-020-00207-4.
- [83] Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest* 2020; Apr 07. doi: 10.1172/JCI138745.
- [84] Duan K, Liu B, Li C, et al: Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; Apr 06. doi: 10.1073/pnas.2004168117.
- [85] Tanne JH: Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *BMJ* 2020; 368: m1256.
- [86] Gysi DM, Valle DI, Zitnik M, et al: Network Medicine Framework for Identifying Drug Repurposing Opportunities for COVID-19. *arXiv* 2020; 2004.07229v1:Epub 2020 Apr 15.
- [87] Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al: Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002; 46(9): 2287-93.
- [88] Listing J, Gerhold K, Zink A: The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(1): 53-61.
- [89] Ibrahim A, Ahmed M, Conway R, et al: Risk of Infection with Methotrexate Therapy in Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine* 2018; 8(1).
- [90] Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al: Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(6): 1101-36.
- [91] Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al: Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015; 386(9990): 258-65.
- [92] Shale M, Czub M, Kaplan GG, et al: Anti-tumor necrosis factor therapy and influenza: keeping it in perspective. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3(3): 173-7.
- [93] Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al: Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66(10): 2675-84.
- [94] NICE COVID-19 rapid guideline: rheumatological autoimmune, inflammatory and metabolic bone disorders. www.nice.org.uk/guidance/ng167. 2020; Epub 2020 Apr 3.
- [95] ACR announcement: Coronavirus Disease (COVID-19). <https://www.rheumatology.org/announcements>. 2020.
- [96] EULAR. EULAR guidance for patients COVID-19 outbreak. https://www.eular.org/eular_guidance_for_patients_covid19_outbreakcfm. 2020.
- [97] British Society of Rheumatology. COVID-19: guidance for rheumatologists. <https://www.rheumatology.org.uk/news-policy/details/covid19-coronavirus-update-members>. 2020.
- [98] Qiao W, Wang C, Chen B, et al: Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiology*. 2015; 131(2): 97-106.
- [99] Fang L, Karakiulakis G, Roth M: Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020; 8(4): e21.
- [100] EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>. 2020; Epub 2020 Mar 18.
- [101] Day M: Covid-19: European drugs agency to review safety of ibuprofen. *BMJ* 2020; 368: m1168.
- [102] Why Do We Need Antibody Tests for COVID-19 and How to Interpret Test Results. <http://www.diazymecom/covid-19-antibody-tests>. 2020.

(Dr. Szekanez Zoltán, Debreceni Egyetem ÁOK, Reumatológiai Tanszék, Debrecen, Nagyerdei krt. 98. E-mail: szekanez.zoltan@med.unideb.hu)