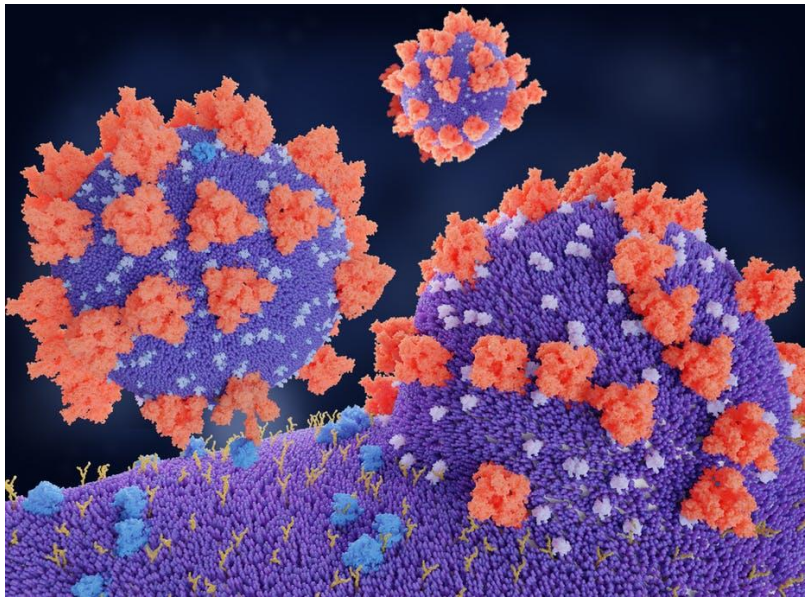
Revmatologický ústav

COVID-19 a revmatologie



Jiří Vencovský
Revmatologický ústav, Praha

Přednáška připravovaná pro 64. sjezd českých a slovenských revmatologů. Srpen 2020.

COVID-19

Nejčastější příznaky

- Horečka (82 %), kašel (61 %), bolesti svalů, kloubů a únava (shodně 36 %), dušnost (26 %).
- Bolesti hlavy (12 %), bolesti v krku (10 %) a gastrointestinalni obtiže (9 %).
- Ztráta čichu (anosmie) či chuti (dysgeuzie) (32%).

Průběh

- Bezpříznakový
- Mírné až střední obtíže
- Závažná pneumonie (15%)
- ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), septický šok a/nebo multiorgánové selhání, koagulopatie

Upraveno podle Trojánek M et al. *Čas. Lék. čes. 2020; 159: 55–66.*

Jen další chřipka?

Počet zemřelých:

9,5x až 44,1x vyšší nežli týdenní vrchol zemřelých na chřipku během posledních 7 chřipkových sezón v USA. Průměrné zvýšení je 20,5x více (95%CI, 16,3-27,7).

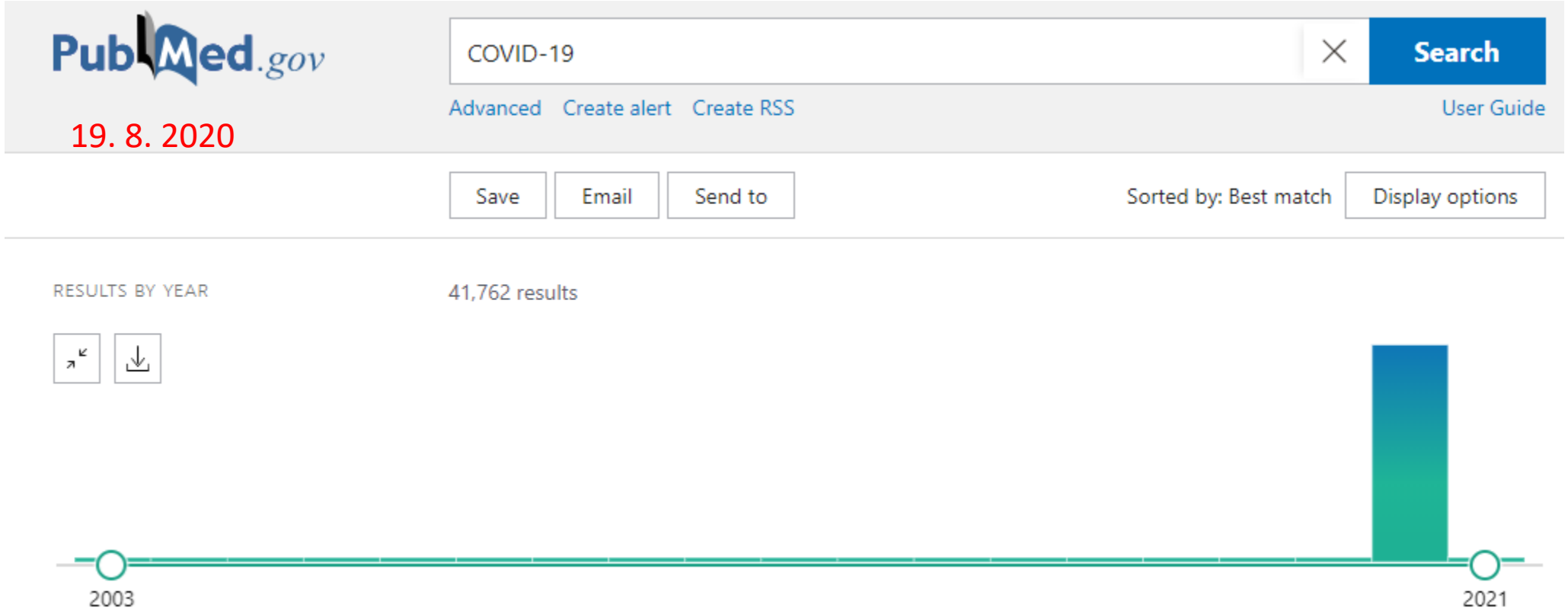
VIEWPOINT

Assessment of Deaths From COVID-19 and From Seasonal Influenza

Faust JS, Del Rio C. Assessment of Deaths From COVID-19 and From Seasonal Influenza [published online ahead of print, 2020 May 14]. ***JAMA Intern Med*.** 2020;10.1001/jamainternmed.2020.2306. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2306

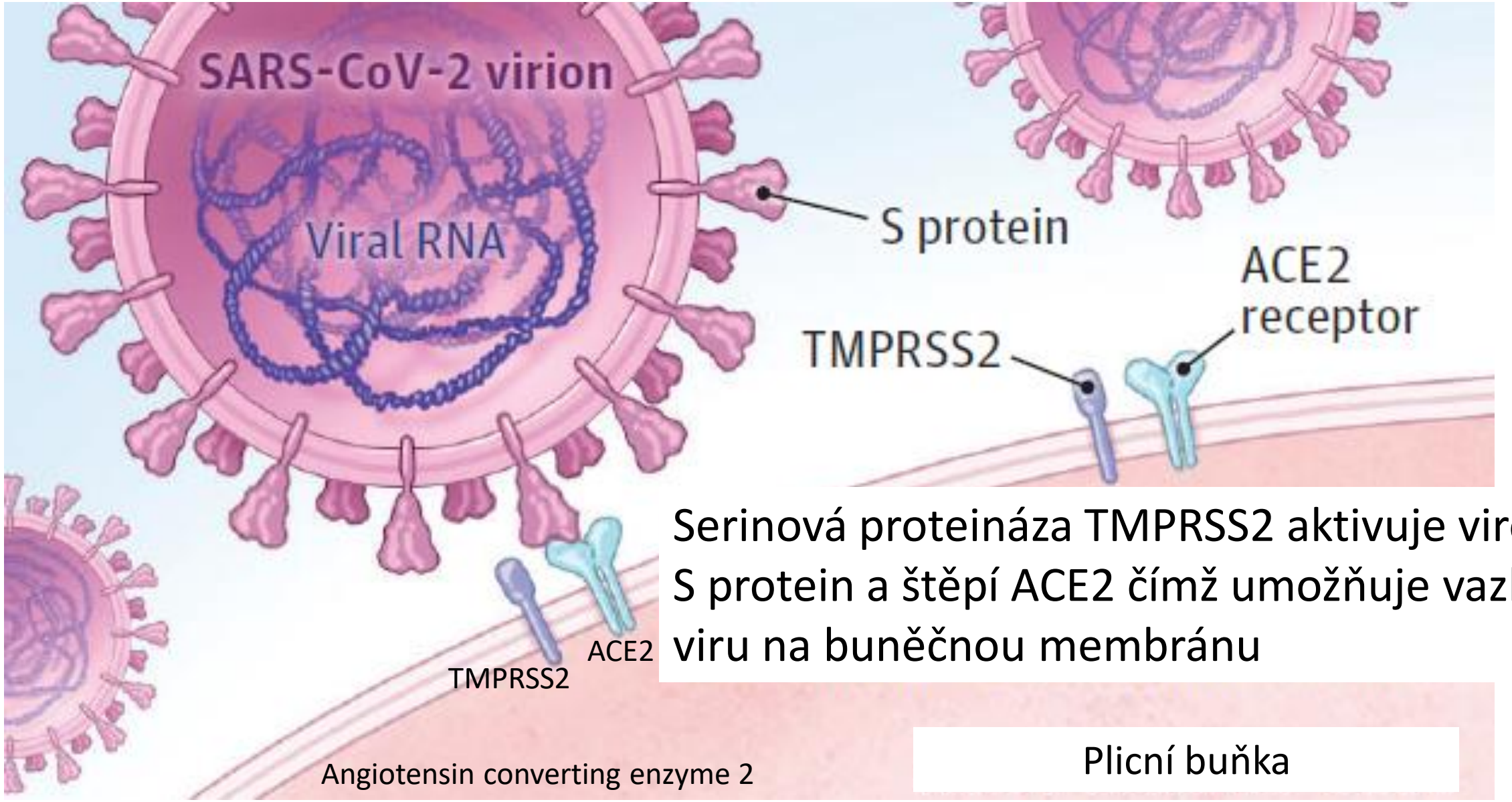
Corresponding author:
Jeremy Samuel Faust, MD,MS,
Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital,
Division of Health Policy and Public Health,
Department of Emergency Medicine,
10 Vining St, Boston, MA 02115

Infodemie



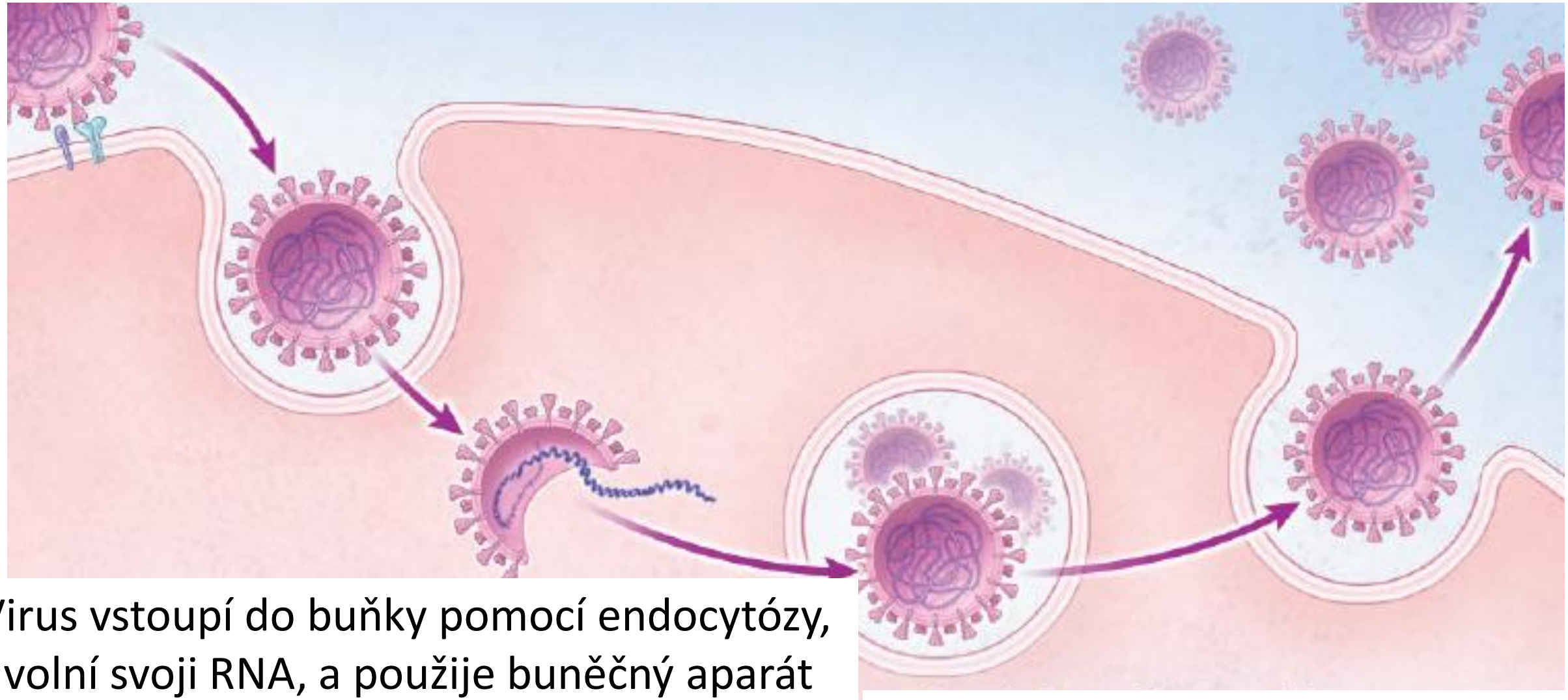
(Plaquenil) AND (Covid-19): 1092
(Tocilizumab) AND (Covid-19): 359
(rheumatic) AND (Covid-19): 259
(cytokine storm) AND (Covid-19): 760

V jednu chvíli jsme dostávali více než 200 článků s tématikou COVID-19 denně, 7 dní v týdnu.
Eric Rubin, Editor New England Journal of Medicine



Serinová proteináza TMPRSS2 aktivuje virový S protein a štěpí ACE2 čímž umožňuje vazbu viru na buněčnou membránu

Podle Wiersinga WJ, et al. JAMA 2020. doi:10.1001/jama.2020.12839



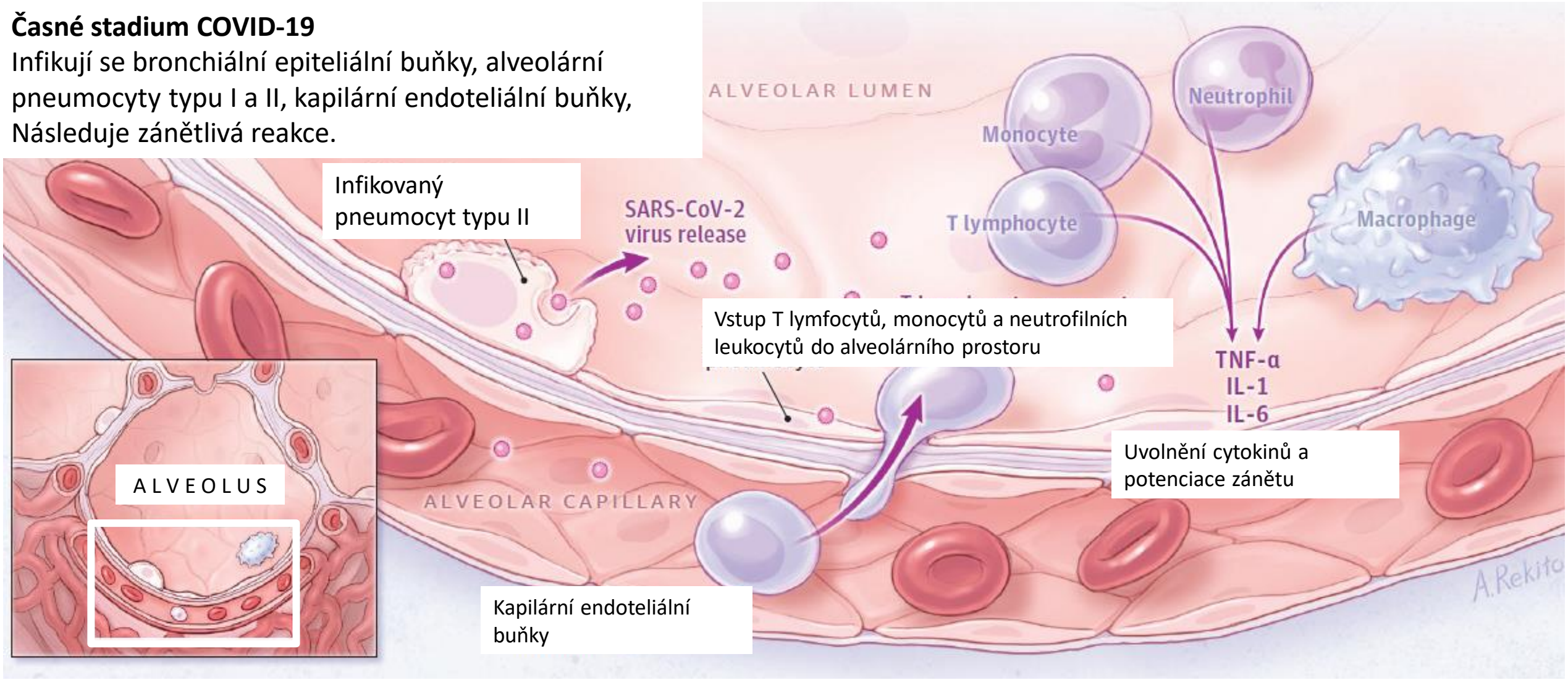
Virus vstoupí do buňky pomocí endocytózy, uvolní svoji RNA, a použije buněčný aparát k replikaci tvorbě dalších virionů.

Jedna hostitelská buňka může vytvořit stovky nových virionů a rychle rozšířit infekci.

Podle Wiersinga WJ, et al. JAMA 2020. doi:10.1001/jama.2020.12839

Časné stadium COVID-19

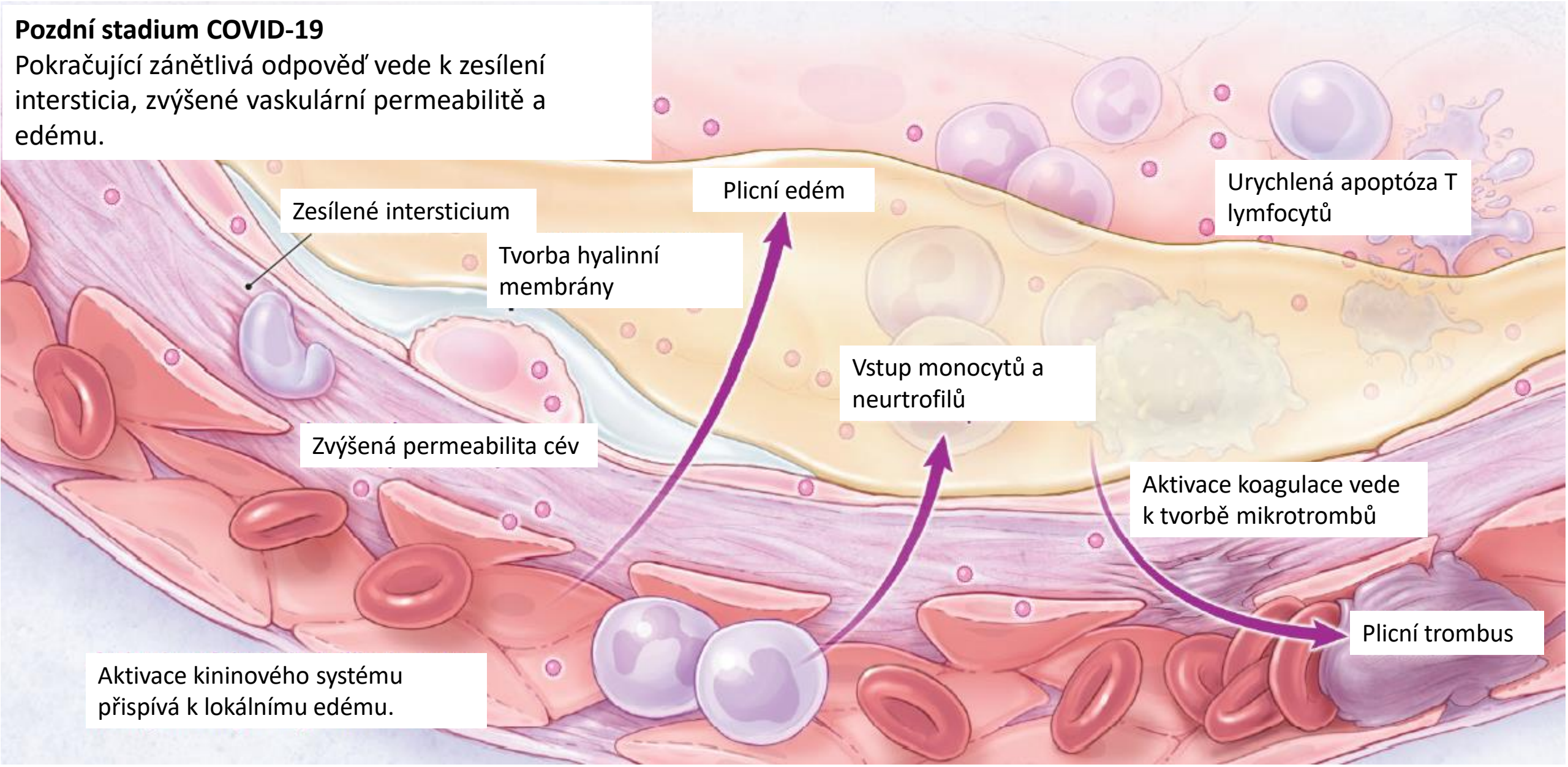
Infikují se bronchiální epiteliální buňky, alveolární pneumocyty typu I a II, kapilární endoteliální buňky,
Následuje zánětlivá reakce.



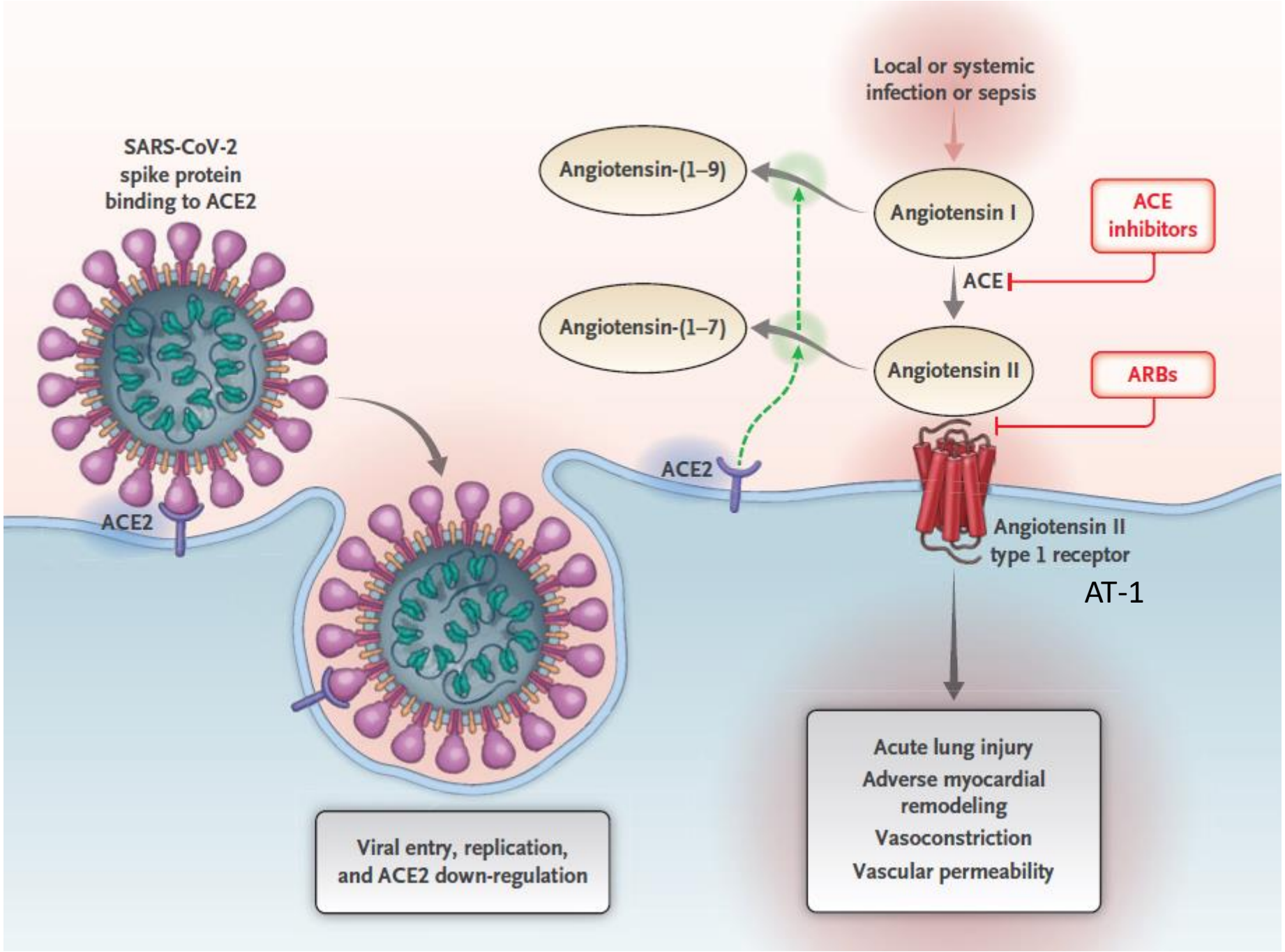
Podle Wiersinga WJ, et al. JAMA 2020. doi:10.1001/jama.2020.12839

Pozdní stadium COVID-19

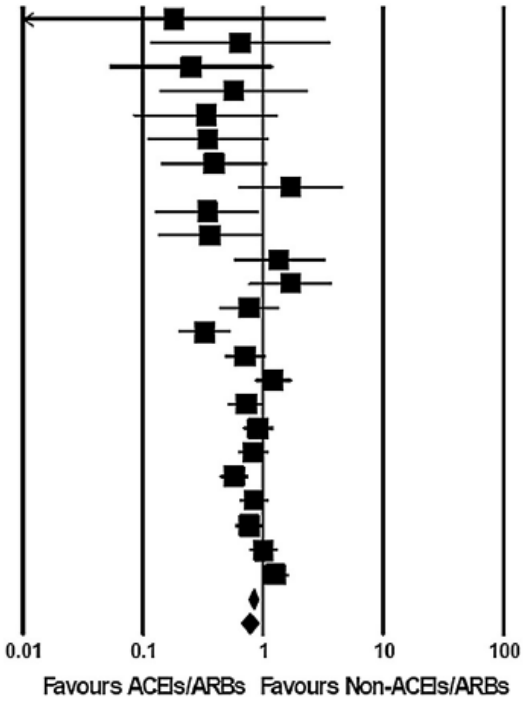
Pokračující zánětlivá odpověď vede k zesílení intersticia, zvýšené vaskulární permeabilitě a edému.



Podle Wiersinga WJ, et al. JAMA 2020. doi:10.1001/jama.2020.12839



V rozsáhlé populační studii bylo více nemocných užívajících ACE a AT-1 inhibitory u pacientů s COVID-19 než u kontrol. To ale souvisí s vyšší prevalencí kardiovaskulárního onemocnění, ne s vyšším rizikem onemocnění COVID-19.



Vaduganathan M, et al. N Engl J Med. 2020;382(17):1653-1659, Mancini G, et al. N Engl J Med 2020;382:2431-40. Pirola CJ. J Infect. 2020;81(2):276-281.

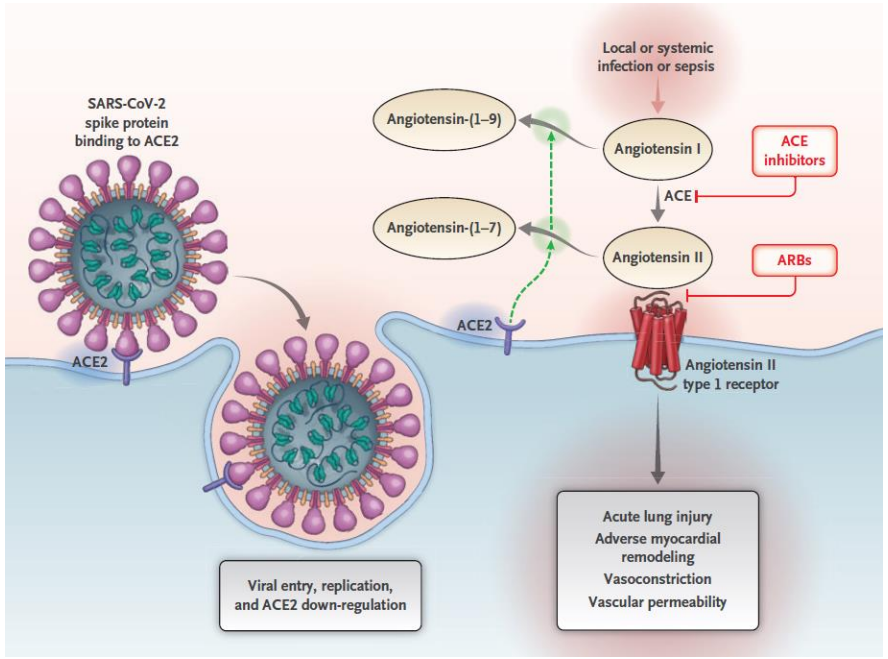
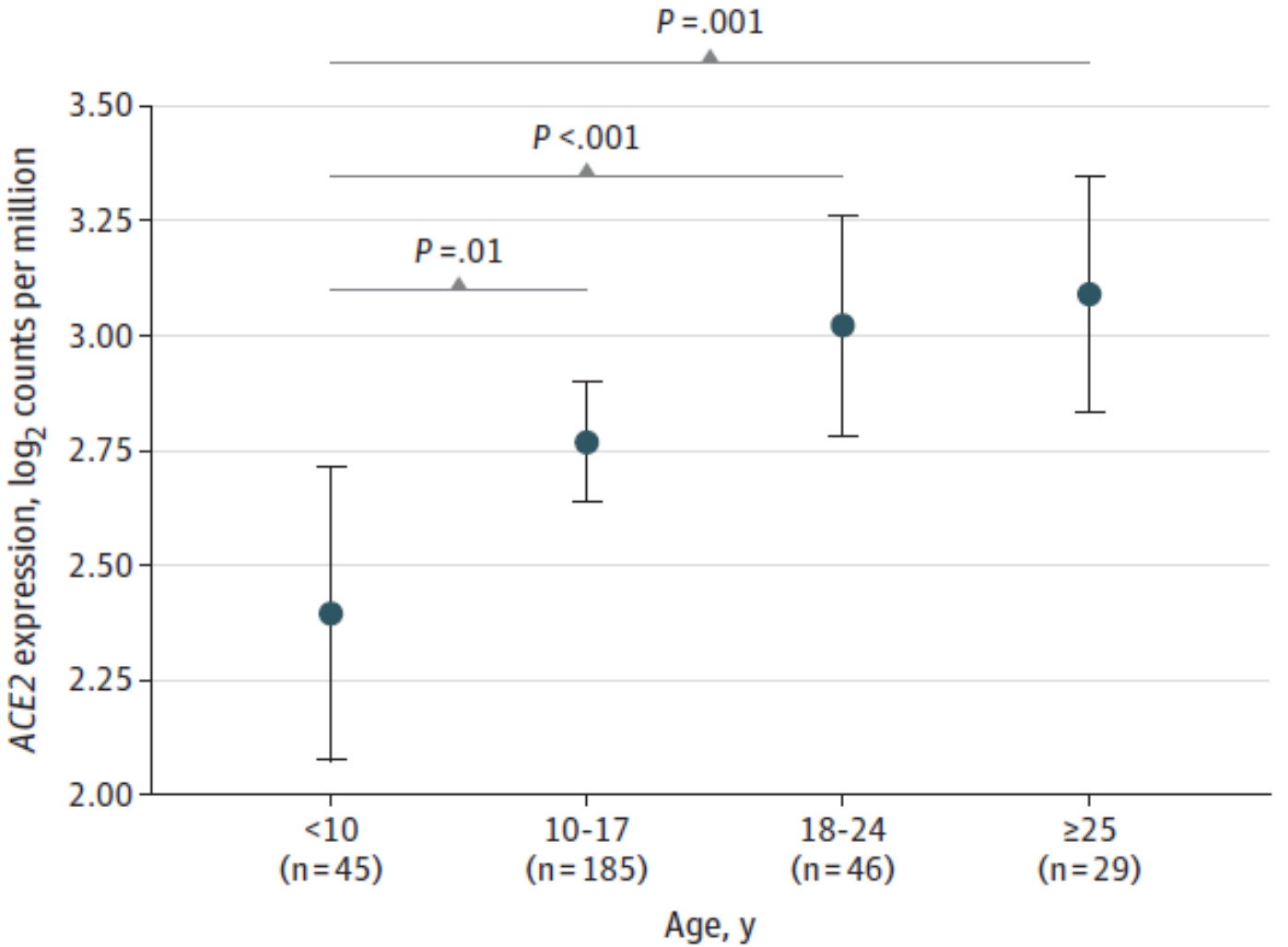


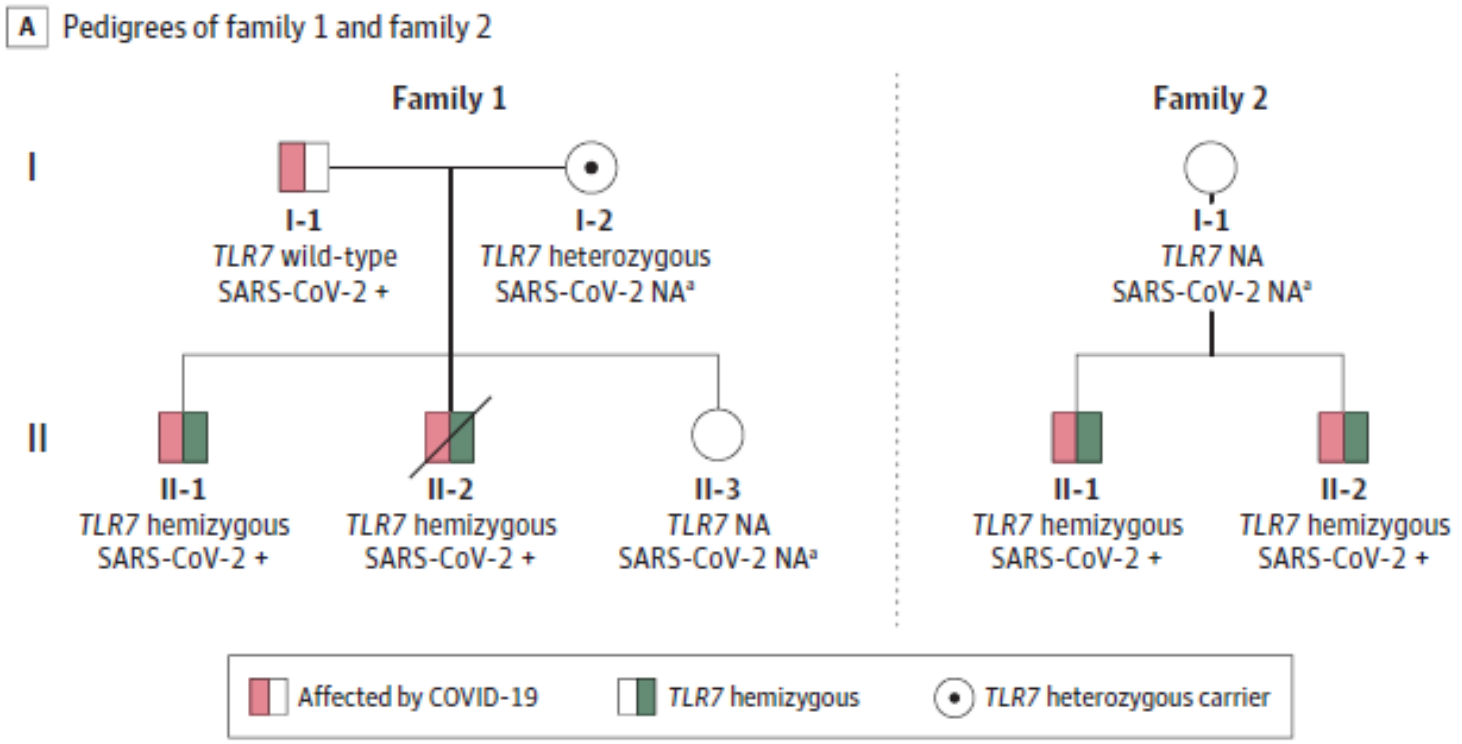
Figure. Nasal Gene Expression of *ACE2* in Different Age Groups

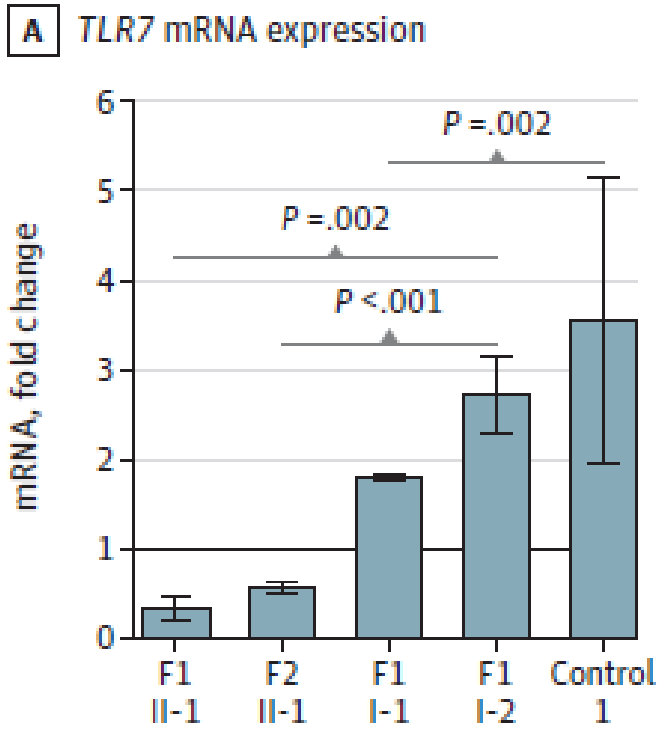


Vaduganathan M, et al. N Engl J Med. 2020;382(17):1653-1659. Bunyavanich S et al. JAMA. 2020;323(23):2427-2429.

JAMA | Preliminary Communication

Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19





van der Made CI, et al. JAMA. 2020;324(7):1-11.

Provizorní doporučení EULAR ke zvládání revmatických onemocnění v kontextu SARS-CoV-2

V zásadě pro nemocné s revmatickými chorobami platí podobné principy z hlediska prevence, diagnostiky a léčby jako pro ostatní populaci.

Všeobecné principy (celkem 5)

- Zatím nejsou k dispozici důkazy o tom, že by nemocní s revmatickými chorobami měli větší riziko infikovat se SARS-CoV-2 než jedinci bez těchto onemocnění, ani že by měli horší prognózu, pokud touto nemocí onemocní.

Landewé RB, et al. Ann Rheum Dis. 2020;79(7):851-858

Doporučení (celkem 13)

- Nemocní s revmatickými chorobami, kteří nemají suspektní či potvrzený COVID-19 by měli pokračovat ve své terapii, jmenovitě např. NSA, glukokortikoidy, sDMARDs, bDMARDs, léky na osteoporózu a analgetika.
- Pokud je onemocnění stabilní a nejsou přítomny známky toxicity léčby, můžou se pravidelné laboratorní kontroly a osobní návštěva u revmatologa odložit. Konzultace může proběhnout pomocí telefonu nebo jiného prostředku.
- Pokud je onemocnění aktivní, nebo léčba byla zahájena recentně nebo potřebuje úpravu, nebo se objeví známky toxicity, lékař a pacient zváží rizika osobní návštěvy či limitace vzdálené konzultace a rozhodnou se společně.
- Pokud je revmatický nemocný léčen glukokortikoidy a má symptomy COVID-19, měl by pokračovat v léčbě.
- Při mírných symptomech COVID-19 by se potenciální změny v léčbě DMARD měly konzultovat individuálně.
- Nemocní bez symptomů COVID-19 by měli zvážit vakcinaci, zejména pneumokokovou a chřipkovou vakcínu.
- U nemocných na cyklofosfamidu nebo GK by se měla zvažovat zvážovat profylaxe pneumocystové pneumonie.

Landewé RB, et al. Ann Rheum Dis. 2020;79(7):851-858

Symmetric peripheral polyarthritis developed during SARS-CoV-2 infection

Rosaria Talarico, Chiara Stagnaro, Francesco Ferro, Linda Carli, Marta Mosca

Lancet Rheumatol 2020

Published Online
July 13, 2020
https://doi.org/10.1016/
S2665-9913(20)30216-2

For the **COVID-19 Global Rheumatology Alliance** see https://rheum-covid.org/

For the **EULAR Rheumatological Database** see https://www.eular.org/eular_covid19_database.cfm

- 45-letý muž s rodinnou anamnézou AS
- COVID-19, symetrická polyartritida, difúzní myalgie
- Později anosmie a dysgeusie
- Vymizení příznaků, ale 2x návrat polyartritidy v průběhu 5 měsíců

- Reaktivní artritida při virové infekci?
- Urychlení vývoje preexistujícího onemocnění?

RMD Open
Rheumatic & Musculoskeletal Diseases

Clinical case

Reactive arthritis after COVID-19 infection

To cite: Ono K, Kishimoto M, Shimasaki T, *et al*. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open* 2020;**6**: e001350. doi:10.1136/rmdopen-2020-001350

Keisuke Ono,[1] Mitsumasa Kishimoto,[1] Teppei Shimasaki,[2] Hiroko Uchida,[1] Daisuke Kurai,[2] Gautam A Deshpande,[3] Yoshinori Komagata,[1] Shinya Kaname[1]

- 50-letý muž s COVID-19 a ARDS.
- Plicní ventilace, favipiravir.
- 21. den vyvinul bilaterální artritidy obou kotníků s entezitidou Achillovy šlachy vpravo.
- Synoviální tekutina mírně zánětlivá, kultivačně negativní, bez krystalů. HLA B27 neg.
- Mírné vylepšení po NSA a intraartikulárních glukokortikoidech.

JAMA Network Open. *JAMA Network Open.* 2020;3(8):e2017539.

Research Letter | Pathology and Laboratory Medicine

Assessment of Lupus Anticoagulant Positivity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Morayma Reyes Gil, MD, PhD; Mohammad Barouqa, MD; James Szymanski, MD; Jesus D. Gonzalez-Lugo, MD; Shafia Rahman, MD; Henny H. Billett, MD

Table 1. COVID-19–Positive Patients: Outcomes in Patients by LA Result[a]

Patient characteristic	No. (%) LA Negative	No. (%) LA Positive	*P* value[b]
No.	38	30 44%	
Thrombosis	13 (34.2)	19 (63.3)	
Deep venous thrombosis	9 (69.2)	8 (42.1)	
Pulmonary embolus	4 (30.8)	3 (15.7)	.03
Arterial thrombosis	0	6 (31.6)	
Stroke	0	2 (10.5)	

Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications

Joan T. Merrill, Doruk Erkan, Jerald Winakur and Judith A. James

Nat Rev Rheumatol. 2020;1-9.

Feature	COVID-19	TTP or autoimmune (SLE) TTP	DIC
Microthromboses	Yes	Yes	Yes
Multi-organ involvement	Yes	Yes	Yes
Complement activation	Yes	Yes	No
Low platelet counts	Mild	Very Low	Very Low
Schistocytes	No	Yes	Yes
Neurological involvement	Yes	More common	Yes
Renal involvement	Yes	Yes	Rare
Gastrointestinal symptoms	Yes	Yes	Rare
Cardiac involvement	Yes	Yes	Rare
High LDH	Yes	Yes	Yes
Prolonged coagulation time	Sometimes	No	Yes
High concentrations of D-dimer	Yes	Yes	Yes
Lupus anticoagulant or aPL	Preliminary reports[d]	Yes	Rare
Fibrinogen concentration	High	Normal	Low
Bleeding	No	Rare	Yes
Association with known infection	Yes	Rare	Yes
Response to plasmapheresis or plasma exchange	Preliminary reports[d]	Yes	Not used

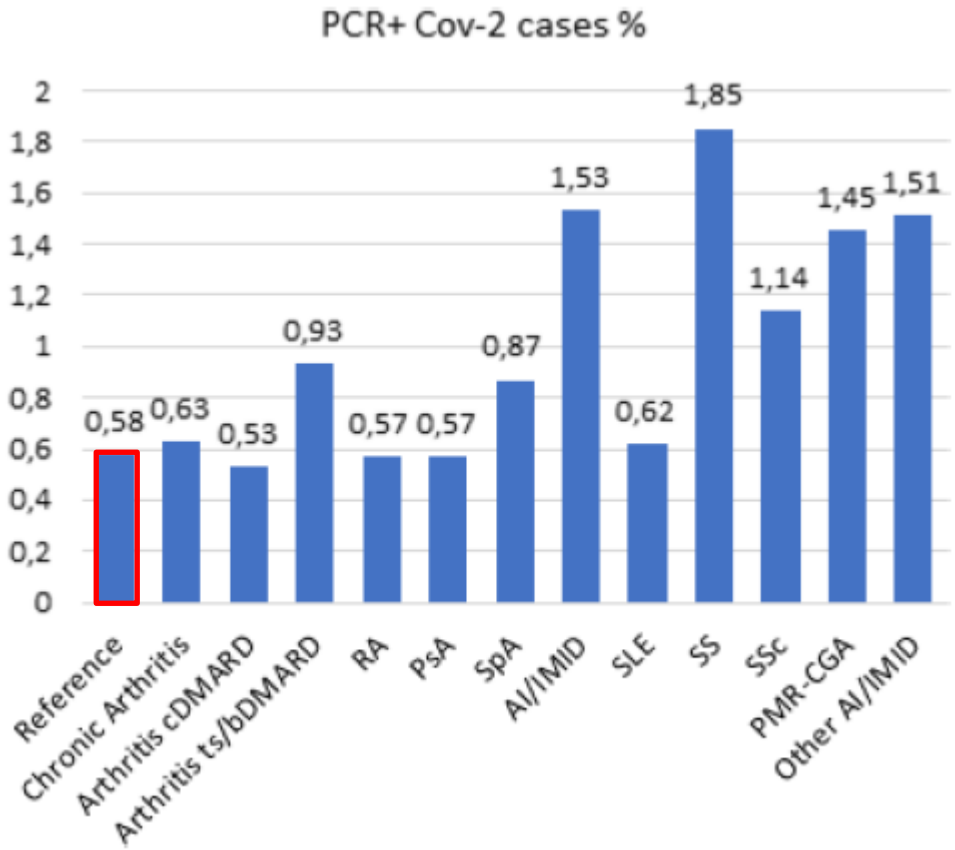
Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry

Milena Gianfrancesco,[1] Kimme L Hyrich,[2,3] Sarah Al-Adely,[2,3] Loreto Carmona,[4]

Ann Rheum Dis 2020;**79**:859–866.

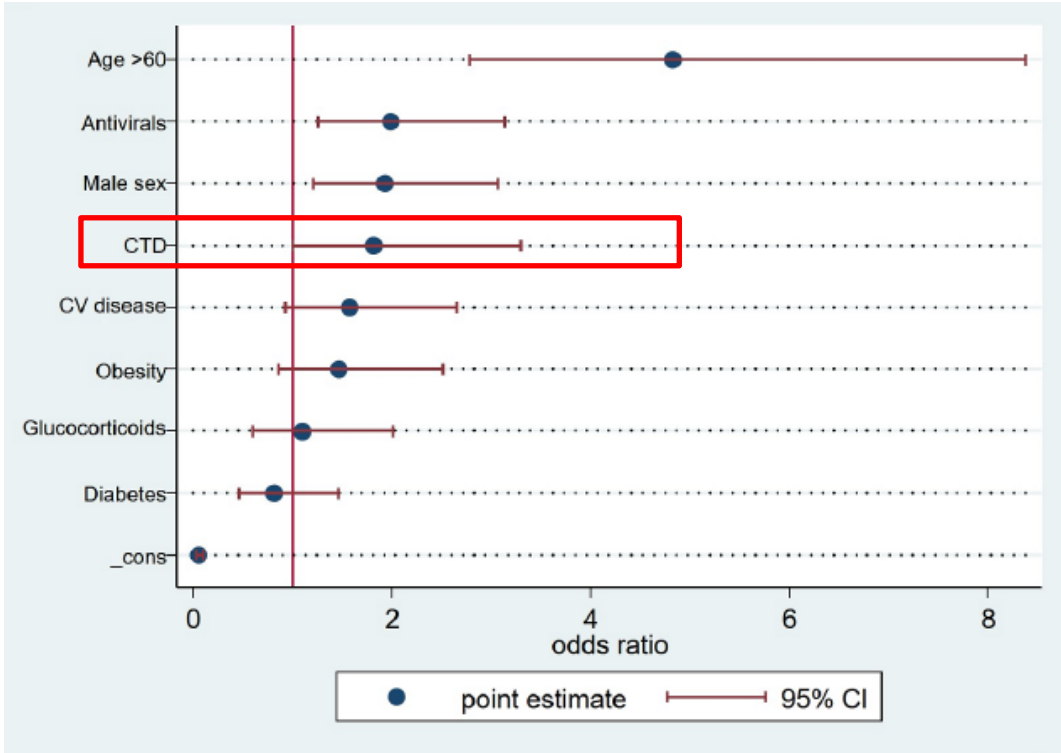
	Bez hospitalizace n=323	Hospitalizace n=277	P hodnota
Medikace před diagnózou COVID-19			<0,01
Bez DMARD	45 (14%)	52 (19%)	
Pouze csDMARD	123 (38%)	149 (54%)	
b/ts DMARDs	76 (24%)	31 (11%)	
Kombinace csDMARD+b/tsDMARD	79 (24%)	45 (16%)	
Antimalarika v terapii	64 (20%)	66 (24%)	0,23
Pouze antimalarika	27 (8%)	25 (9%)	0,77
Prednison			<0,01
Bez prednisonu	241 (75%)	162 (60%)	
Prednison 1 – 9 m/d	58 (18%)	7 (25%)	
Prednison ≥ 10 mg/d	21 (7%)	43 (16%)	

Prevalence of hospital PCR-confirmed COVID-19 cases in patients with chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases



Pablos JL, et al. Ann Rheum Dis 2020;79(9):1170-1173.

Clinical outcomes of hospitalised patients with COVID-19 and chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases: a multicentric matched cohort study



Pablos JL, et al. Ann Rheum Dis 2020;annrheumdis-2020-218296.

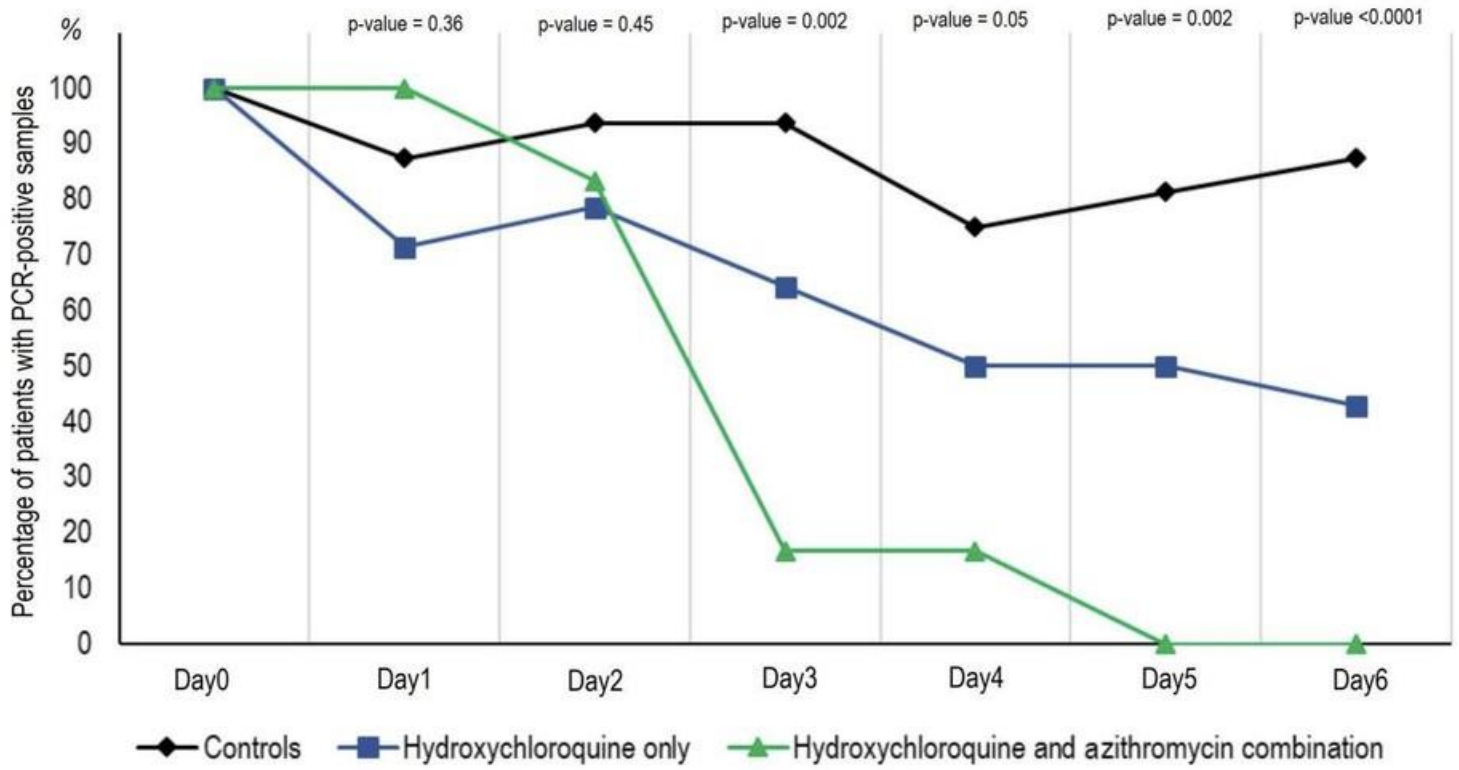
„Revmatologické“ léky používané k léčbě COVID-19

- Hydroxychlorochin
- Chlorochin
- Inhibitory IL-6
- Glukokortikoidy
- Anakinra
- IVIG
- Baricitinib

- Mortalita
- Kompozitní ukazatel – potřeba intubace a úmrtí
- Eskalace péče (transfer na JIP, intubace, mechanická ventilace)
- Hospitalizace, nebo propuštění z JIP
- Klinické zlepšení
- Vymizení pozitivity na SARS-CoV-2

Putman M, et al. Arthritis Rheumatol 2020;10.1002/art.41469.

HCQ - série případů - Francie



Percentage of patients with PCR-positive nasopharyngeal samples from inclusion to day 6 post-inclusion in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine only, in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin combination, and in COVID-19 control patients

Gautret P et al. Int J Antimicrob Agents 2020:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020

Předpis Plaquenilu

- Všem lékařům se specializovanou způsobilostí v oborech alergologie a klinická imunologie, dermatovenerologie, infekční lékařství nebo revmatologie, nebo se zvláštní odbornou nebo zvláštní specializovanou způsobilostí v oborech dětská dermatovenerologie, dětská revmatologie nebo korektivní dermatologie, se zakazuje předepisovat léčivý přípravek PLAQUENIL v jiných terapeutických indikacích, než jaké jsou uvedeny v platném souhrnu údajů o přípravku.
- Tento zákaz se nevztahuje na předepsání na elektronický recept nebo recept v listinné podobě lékařem se specializovanou způsobilostí v oboru revmatologie nebo se zvláštní odbornou nebo zvláštní specializovanou způsobilostí v oboru v dětská revmatologie pro pacienty v indikaci Sjögrenův syndrom s extraglandulárními manifestacemi (M350), Nediferencované nebo smíšené onemocnění pojiva (M358), Překryvné syndromy mezi nemocemi pojiva (M351) nebo Dermatomyositida (M33).

Author (citation)	Design (n)	Outcome and Inference	Bias Assessment*	Direction of Effect†
Hydroxychloroquine				
Mortality				
Rosenberg (26)	Cohort (1,438)	No significant difference in mortality (adjusted HR 1.08, CI 0.63-1.85)	Low	QS
Magagnoli (27)	Cohort (368)	Increased mortality in HCQ group (adjusted HR 2.6, CI 1.1-6.2I)	Low	QS
Mahevas (28)	Cohort (173)	No difference in overall survival at 21 days (weighted HR 1.2, CI 0.4-3.3) or survival without transfer to intensive care unit (weighted HR 0.9, CI, 0.4 - 2.1)	Low	QS
Yu (65)	Cohort (568)	Lower mortality in HCQ group among those critically ill (adjusted HR 0.33, CI 0.17-0.64)	High	+
Ashraf (66)	Case Series (100)	Higher rate of survival in HCQ group (OR 61.9, CI 9.0 - 424.7)	High	NA
Mathian (67)	Case Series (17)	2 out of 14 hospitalized patients taking HCQ died	High	NA
Composite of Intubation and Death				
Mahevas (28)	Cohort (173)	No difference in the combined outcome of ICU care or death (HR 0.9, CI 0.4-2.1)	Low	QS
Geleris (29)	Cohort (1,376)	No difference in the combined outcome of IMV or death (HR 1.04, CI 0.82-1.32)	Low	QS
Escalation of Care (ICU transfer, intubation and mechanical ventilation)				
Magagnoli (27)	Cohort (368)	No difference in IMV (adjusted HR 1.43, CI 0.53-3.79)	Low	-
Mathian (67)	Case Series (17)	Out of 17 patients taking HCQ, 14 admitted to hospital and 7 to the ICU	High	NA
Hospital or ICU Discharge				
Mahevas (28)	Cohort (173)	No difference in discharge (RR 1.0, CI 0.9-1.3) at 21 days	Low	NA
Clinical Improvement				
Tang (30)	RCT (150)	No difference in symptom resolution at 28 days (60% vs 67% SoC, p = 0.97)	High	+
Chen (31)	RCT (62)	Shorter recovery for fever (2.2 days vs 3.2 days, p < 0.001) & cough (2.0 days vs 3.1 days, p = 0.002)	High	+
Mahevas (28)	Cohort (173)	No difference oxygen weaning at 21 days (RR 1.1, CI 0.9-1.3)	Low	+
Gautret (70)	Case Series (80)	81% with "favorable outcome" and only 15% required oxygen	High	NA
SARS-CoV-2 Clearance				
Tang (30)	RCT (150)	No difference in viral clearance at 28 days (85% vs 81% SoC, p = 0.34)	High	+
Mallat (32)	Cohort (34)	Longer duration of SARS-CoV-2 test positivity in HCQ (17 days vs 10 days SoC, p = 0.023)	Some	-
Gautret (3)	Cohort (42)	Higher rate of viral clearance at 6 days (70% vs 13% SoC at other hospitals, p = 0.001)	High	+
Molina (68)	Case Series (11)	Viral load persistent 6 days after treatment in 8/10 patients	High	NA
Million (69)	Case Series (1,061)	Persistent SARS-CoV-2 test positivity at 10 days in 47 patients	High	NA
Gautret (70)	Case Series (80)	74 out of 80 patients had viral clearance at 8 days	High	NA

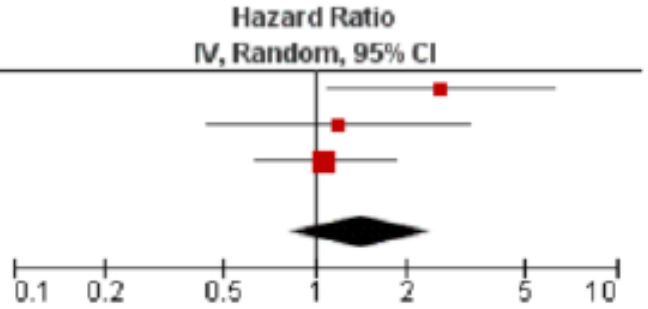
Putman M, et al. Arthritis Rheumatol 2020;10.1002/art.41469.

Plaquenil a anakinra – mortalita a kompozitní ukazatel

HCQ

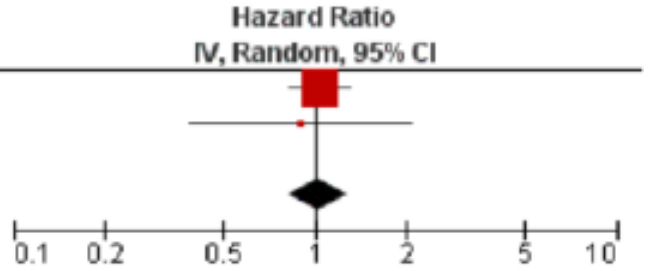
Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	No HCQ Total	HCQ Total	Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI
Magagnoli	0.9594	0.4408	177	90	27.9%	2.61 [1.10, 6.19]
Mahevas	0.1823	0.5119	89	84	22.3%	1.20 [0.44, 3.27]
Rosenberg	0.077	0.275	221	271	49.8%	1.08 [0.63, 1.85]
Total (95% CI)			**487**	**445**	**100.0%**	**1.41 [0.83, 2.42]**

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.08$; $Chi^2 = 2.95$, df = 2 (P = 0.23); $I^2 = 32\%$
Test for overall effect: Z = 1.26 (P = 0.21)



Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	No HCQ Total	HCQ Total	Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI
Geleris	0.0392	0.1213	565	811	92.7%	1.04 [0.82, 1.32]
Mahevas	-0.1054	0.4323	89	84	7.3%	0.90 [0.39, 2.10]
Total (95% CI)			**654**	**895**	**100.0%**	**1.03 [0.82, 1.29]**

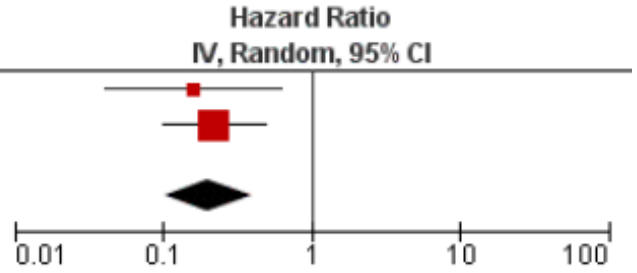
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 0.10$, df = 1 (P = 0.75); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 0.25 (P = 0.81)



anakinra

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	No Anakinra Total	Anakinra Total	Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI
Cavalli	-1.8326	0.6993	44	52	24.9%	0.16 [0.04, 0.63]
Huet	-1.5141	0.4023	16	29	75.1%	0.22 [0.10, 0.48]
Total (95% CI)			**60**	**81**	**100.0%**	**0.20 [0.10, 0.40]**

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 0.16$, df = 1 (P = 0.69); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 4.57 (P < 0.00001)

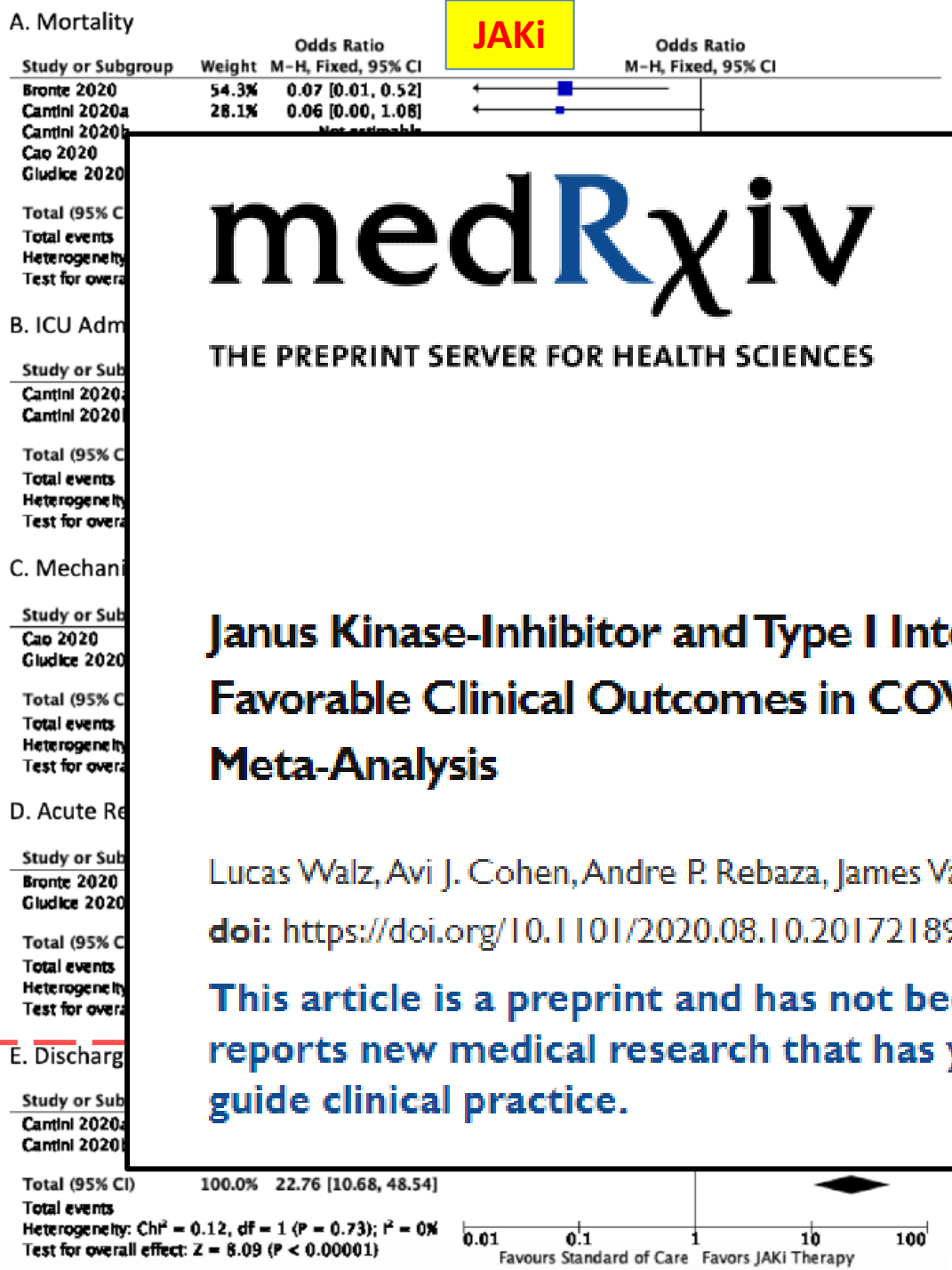


Putman M, et al. Arthritis Rheumatol 2020;10.1002/art.41469.

Rituximab and COVID-19

- 2 případy RA s fatálním koncem
  - 2 týdny po 2. infuzi RTX (MTX, prednison před infuzí)
  - 6 měsíců po RTX (MTX, prednison 5 mg).
- Pacientka s PM a SjS – po RTX perzistující virémie a absence tvorby protilátek proti SARS-CoV-2 (MTX, prednison).
- 2 případy onkologických pacientů se stoupající perzistující virémií po RTX a s fatálním koncem (cytokinová bouře)
- 3 SSc a 1 GPA s těžkou pozdní pneumonií
- 5 případů CVID s těžkým průběhem COVID-19 po RTX
- Německo registr: 61% léčených RTX vyžadovalo hospitalizaci (50% s ventilaci) proti 29% jinými bDMARDs (12 = s ventilací)

Schulze-Koops H, et al. Ann Rheum Dis. 2020;annrheumdis-2020-218075. Benucci M, et al. Ann Rheum Dis. 2020;annrheumdis-2020-218590. Schulze-Koops H, et al. Ann Rheum Dis. 2020;annrheumdis-2020-218686. Tepasse PR, et al. Br J Haematol. 2020;190(2):185-188. Quinti I, et al. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(1):211-213. Avouac J, et al. Ann Rheum Dis. 2020;annrheumdis-2020-217864. Guilpain P, et al. Ann Rheum Dis. 2020;annrheumdis-2020-217549.



medRxiv

THE PREPRINT SERVER FOR HEALTH SCIENCES

Cold Spring Harbor Laboratory | BMJ | Yale

HOME | ABOUT |

Search

Comment on this paper

Janus Kinase-Inhibitor and Type I Interferon Ability to Produce Favorable Clinical Outcomes in COVID-19 Patients:A Systematic Review and Meta-Analysis

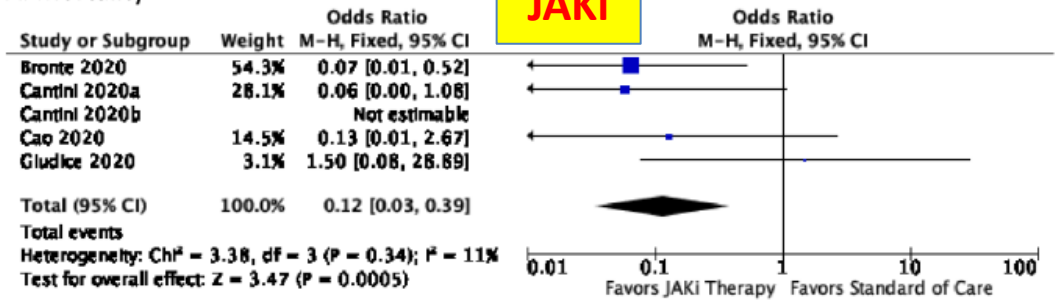
Lucas Walz, Avi J. Cohen, Andre P. Rebaza, James Vanchieri, Martin D. Slade, Charles S. Dela Cruz, Lokesh Sharma

doi: https://doi.org/10.1101/2020.08.10.20172189

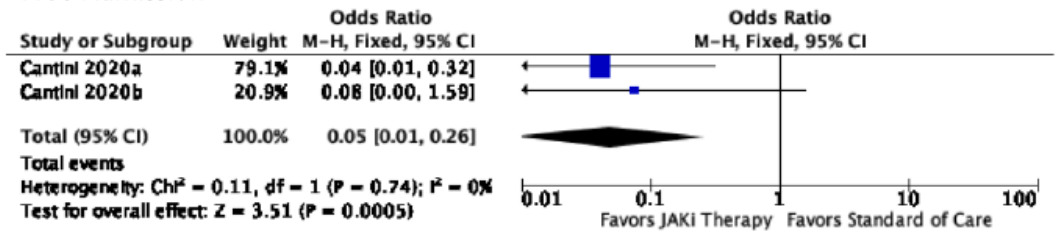
This article is a preprint and has not been peer-reviewed [what does this mean?]. It reports new medical research that has yet to be evaluated and so should *not* be used to guide clinical practice.

JAKi

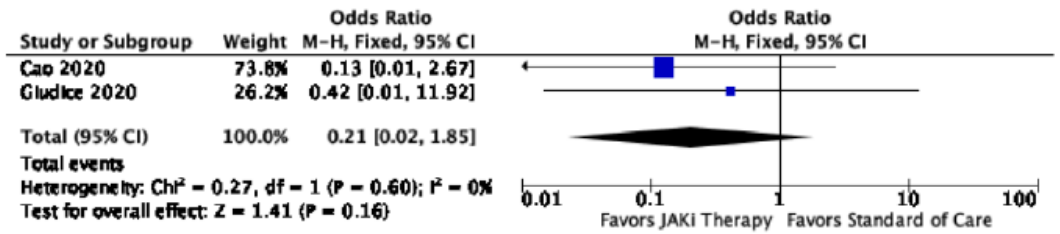
A. Mortality



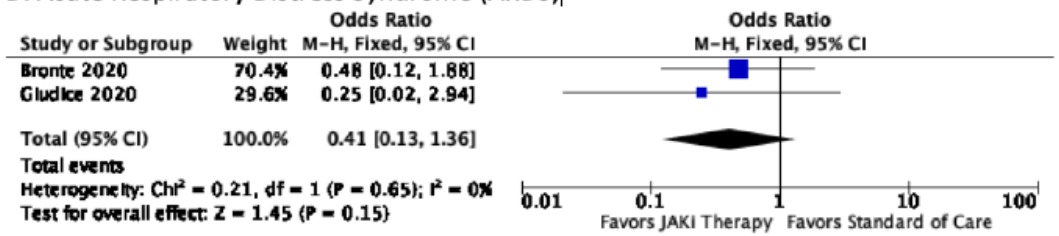
B. ICU Admission



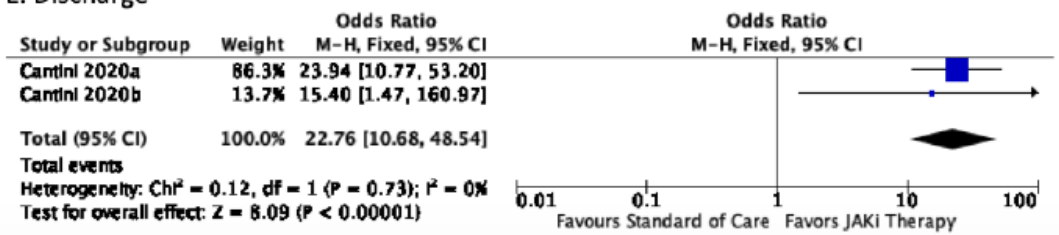
C. Mechanical Ventilation



D. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

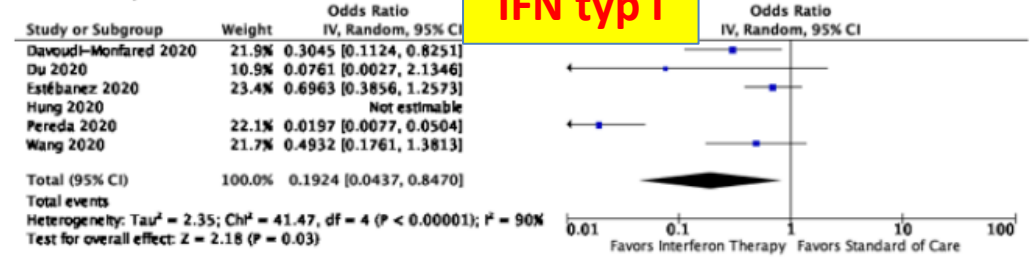


E. Discharge

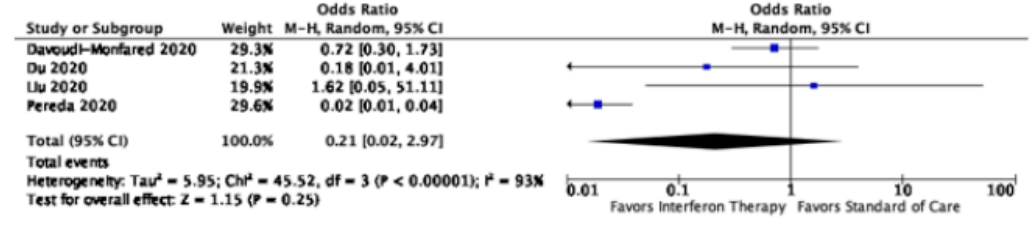


IFN typ I

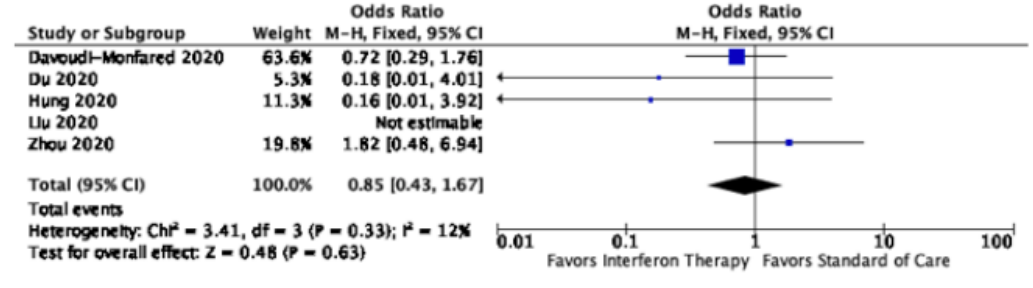
A. Mortality



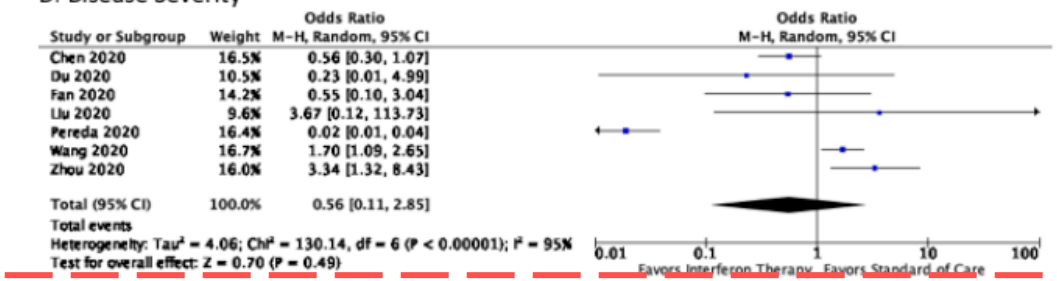
B. ICU Admission



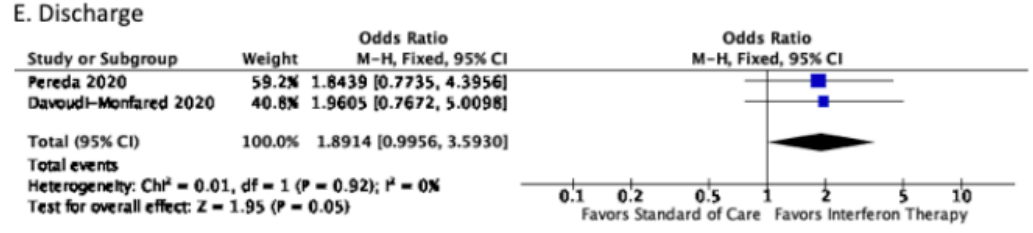
C. Mechanical Ventilation



D. Disease Severity



E. Discharge



Iloprost for COVID-19-related vasculopathy

Carine J Moezinia, Antonio Ji-Xu, Arianna Azari, Serena Horlick, Christopher Denton, Richard Stratton

Lancet Rheumatol 2020

Published Online
July 10, 2020
https://doi.org/10.1016/
S2665-9913(20)30232-0

See Online for appendix

- COVID-19 je charakterizován stavem hyperkoagulace při ARDS
- Je to důsledkem endoteliální dysfunkce (endotelitida při SARS-CoV-2 infekci)
- Vasokonstrikce, porušená permeabilita a prokoagulační stav

- 3 pacienti s periferními ischemickými změnami a potřebou stále oxygenace, pravděpodobně reflektující systémovou mikrovaskulopatii
- 5-denní kontinuální infuze iloprostu vedla k vylepšení digitální ischemie a kardiorespiračních parametrů

Vakcinace

- 20. 8. 2020 World Health Organization

- 30 vakcín v klinických testech
  - šest ve fázi 3
  - inaktivovaná, proteinová podjednotka, RNA, nereplikující se virový vektor, DNA
- 139 v preklinickém testování