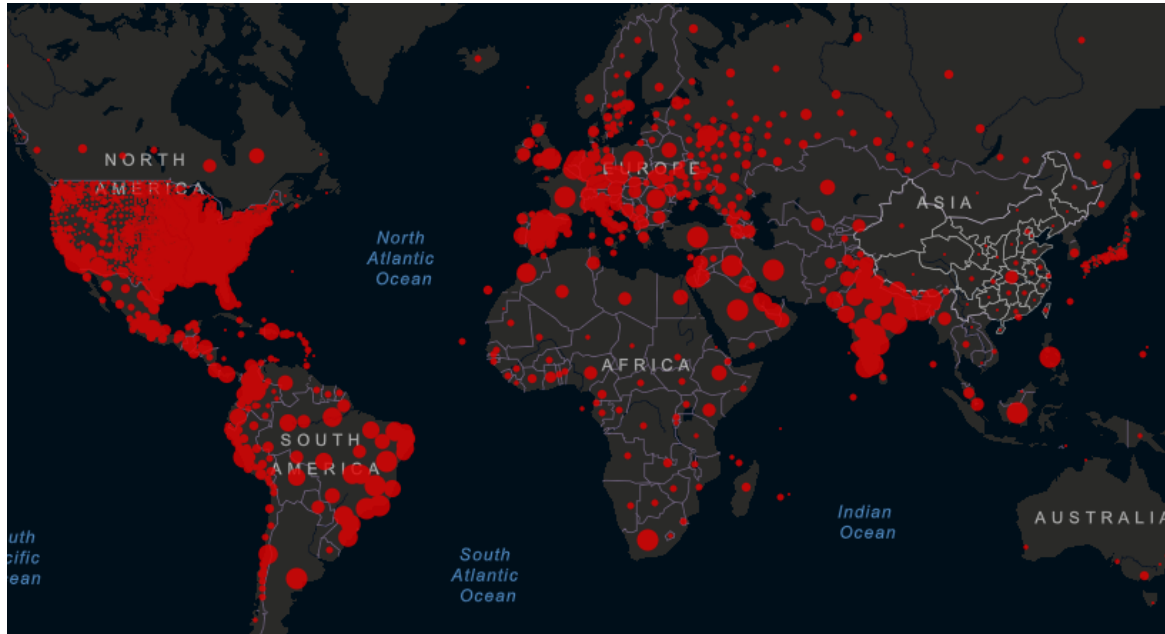
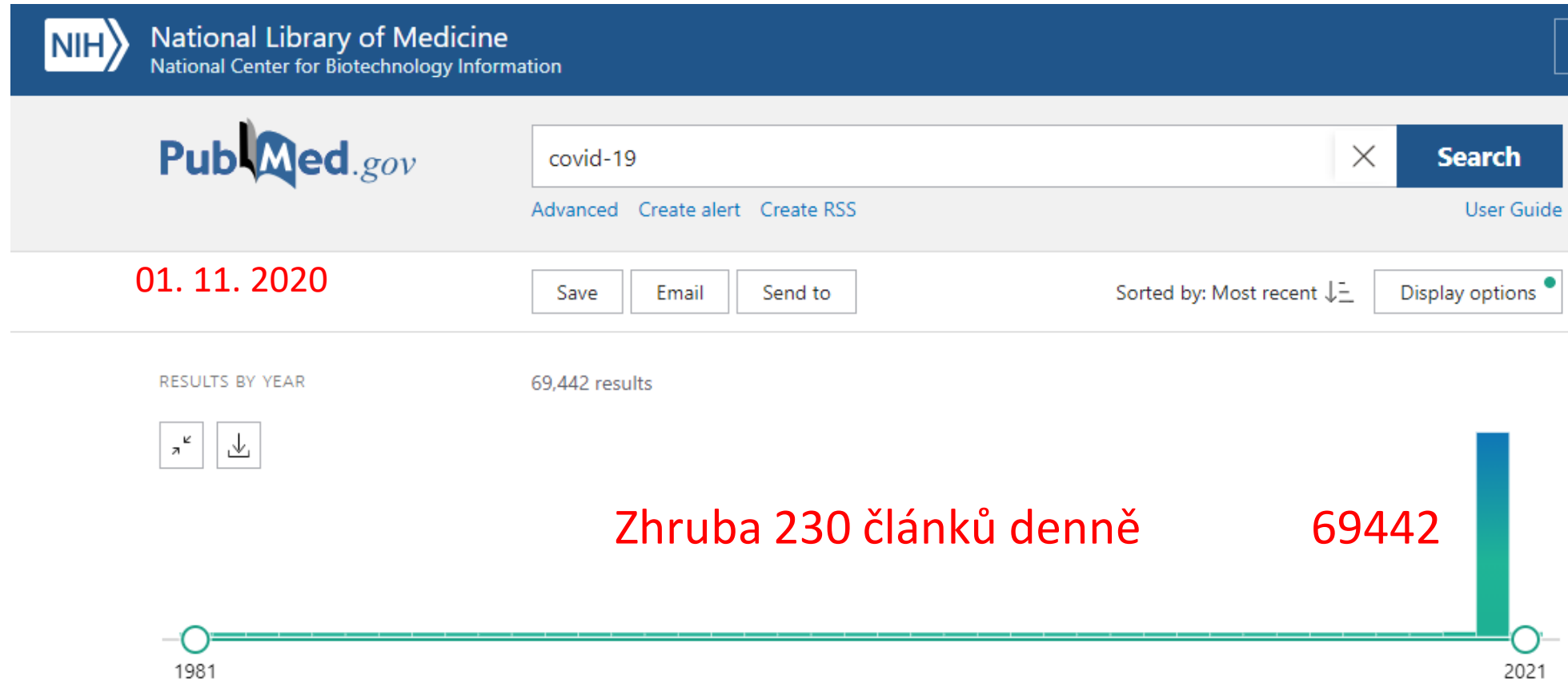


Co s terapií revmatických onemocnění v době COVID-19?



prof. MUDr. Jiří Vencovský, DrSc.
Revmatologický ústav, Praha

Infodemie



(rheumatic) AND (Covid-19): 369
(rheumatology) AND (Covid-19): 1060
(Plaquenil) AND (Covid-19): 1658
(tocilizumab) AND (Covid-19): 589

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

NEJM 2020: 385 článků
JAMA 2020: 839 článků
Ann Rheum Dis: 229 článků

COVID-19 a terapie revmatických onemocnění

- Mají nemocní s revmatickými chorobami zvýšené riziko infekce COVID-19?
- Jsou rozdíly mezi revmatickými chorobami v náchylnosti ke COVID-19?
- Jak probíhá COVID-19 u nemocných s revmatickými chorobami?
- Jak probíhá COVID-19 u nemocných s revmatickými chorobami v závislosti na podávané léčbě?
- Co dělat s léčbou revmatické choroby v době epidemie?
- Co dělat s léčbou revmatické choroby po nákaze COVID-19?
- Které léky užívané revmatology jsou používány v léčbě COVID-19?
- Které léky užívané revmatology jsou zkoušeny v léčbě COVID-19?

MAJÍ NEMOCNÍ S REVMATICKÝMI CHOROBYMI
ZVÝŠENÉ RIZIKO INFEKCE COVID-19?

Prevalence COVID-19 u revmatických nemocných

	Nemocní s revmatickou chorobou		Nemocní s jinými chorobami		
	Počet	Procento	Počet	Procento	p
Nemocní*	249	100	207	100	
Potvrzené případy COVID-19	9	3,6	18	8,7	0,028
HRCT+	7	2,8	18	8,7	0,007
Léčba COVID-19	4	1,6	17	8,2	0,001
Úmrtí kvůli COVID-19	2**	0,8	0	0	0,503

* 81 % prednison, přes 50 % MTX

** oba s GPA

Infekce SARS-CoV-2 u pacientů se zánětlivými revmatickými chorobami v populaci (Hamburk, SRN)

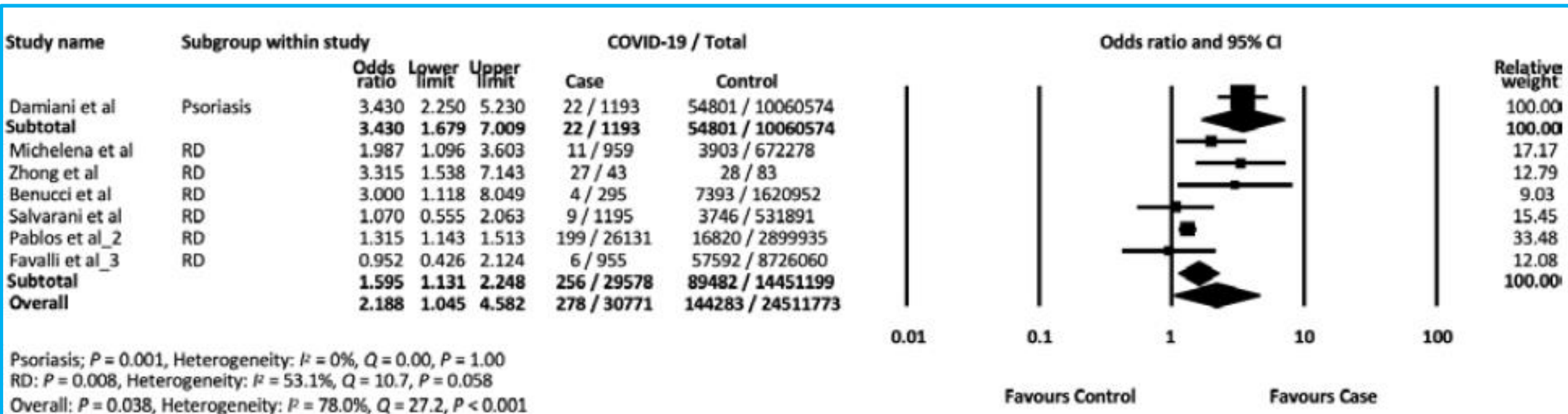
	Obecná populace	Pacienti s revmatickými chorobami léčení DMARD
Celkem, n	1 814 000	10 771
SARS-CoV-2 infikovaní, n (%)	5 120 (0,28)	30 (0,25)
ICU, n (%)	227 (4,4)	3 (10)
Úmrtí, n (%)	226 (4,4)	0

JSOU ROZDÍLY MEZI REVMATICKÝMI CHOROBYMI
V NÁCHYLNOSTI KE COVID-19?

Prevalence COVID-19 u autoimunitních onemocnění

Prevalence COVID-19 odvozená ze 62 observačních studií byla 0,011 (95% CI: 0,005–0,025). Nejvyšší prevalence byla ve skupině SLE/SjS/SSc: 0,034 (95% CI: 0,014–0,080).

Metaanalýza 7 kontrolovaných studií ukázala signifikantně zvýšené riziko COVID-19 u autoimunitních onemocnění (psoriáza, revmatická onemocnění) oproti kontrolním nemocným, OR 2,19 (95% CI: 1,05–4,58; $p = 0,038$).



Infekce SARS-CoV-2 u pacientů s autoimunitními revmatickými chorobami (Benátsko, Itálie)

Symptoms compatible with COVID-19 in the overall cohort and according to disease diagnosis. Symptoms developed between February 1st and the survey administration are presented. Number (%) are reported.

	Overall (916)	SLE (397)	AAV (182)	SSc (176)	AR (111)	IIM (50)
Any symptom compatible with COVID-19	148 (16.2)	75 (18.9)	26 (14.3)	23 (13.1)	8 (7.2)	16 (32)
Fever > 37.5 °C	64 (6.9)	40 (10.1)	8 (4.4)	7 (4.0)	3 (2.7)	6 (12)
Cough	96 (10.5)	43 (10.8)	24 (13.2)	11 (6.3)	8 (7.2)	10 (20)
Sore throat	64 (6.9)	41 (10.3)	2 (1.1)	12 (6.8)	5 (4.5)	4 (8)
Arthromyalgias	59 (6.4)	35 (8.8)	0	8 (4.5)	2 (1.8)	14 (28)
Diarrhea	26 (2.8)	18 (4.5)	0	5 (2.8)	1 (0.9)	2 (4)
Ageusia/hyposmia	18 (1.9)	11 (2.8)	2 (1.1)	3 (1.7)	1 (0.9)	1 (2)
Conjunctivitis	18 (1.9)	13 (3.3)	0	3 (1.7)	0	2 (4)
Three or more symptoms	45 (4.9)	30 (7.6)	1 (0.5)	7 (4.0)	1 (0.9)	6 (12)
Fever plus cough plus one more symptom	23 (2.5)	14 (3.6)	0	5 (2.8)	0	4 (8)

SLE, systemic lupus erythematosus; AAV, ANCA-associated vasculitis; SSc, systemic sclerosis; RA, rheumatoid arthritis; IIM, idiopathic inflammatory myopathies; COVID-19, SARS-CoV-2 disease.

Test proveden u 65 (7,1 %), v populaci bylo 6,1 % testů.

2 pacienti testováni pozitivně (0,21 % z kohorty), v populaci 0,3 %.

Klinický průběh COVID-19 u 2 pacientů byl benigní.

JAK PROBÍHÁ COVID-19 U NEMOCNÝCH S REVMAICKÝMI CHOROBAMI?

Klinický průběh COVID-19 u autoimunitních onemocnění

Hospitalizace v observačních studiích byla 0,35 (95% CI: 0,23–0,50). Nejvyšší prevalence byla mezi skupinami s revmatickými chorobami (0,54) a SLE/SjS/SSc (0,33).

Mortalita v observačních studiích byla 0,066 (95% CI: 0,036–0,12). Nejvyšší prevalence byla mezi skupinami s revmatickými chorobami (0,113).

Metaanalýza 6 kontrolovaných studií neukázala rozdíl v hospitalizacích (OR 1,05) nebo mortalitě (0,55) či potřeby ICU (OR 1,22) nebo ventilace (OR 1,03).

Rizikové faktory pro přijetí do nemocnice při COVID-19 u různých revmatických onemocnění

Vícerozměrná analýza

Rizikový faktor	OR	95% CI	p
Pohlaví – ženy	0,45	0,15–1,29	0,14
Věk	1,08	1,04–1,13	0
AIRD vs. ChIA	3,55	1,3–9,67	0,01
COVID komorbidita	1,82	0,69–4,8	0,22
Glukokortikoidy	1,97	0,77–5,01	0,15

AIRD – systemic autoimmune conditions (polymyalgia rheumatica; mixed connective tissue disease, systemic sclerosis, Sjögren’s syndrome, vasculitis, Raynaud phenomenon, polymyositis, polychondritis, sarcoidosis, antiphospholipid syndrome; autoinflammatory syndromes and systemic lupus erythematosus) vs. ChIA – chronic inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis; inflammatory polyarthritis; juvenile idiopathic arthritis, psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis, uveitis and inflammatory bowel disease). Comorbidities including the presence of at least one of the follows: hypertension, heart disease, vascular disease, diabetes mellitus, venous thrombosis/lung embolism, chronic kidney disease, liver disease and lung disease (ILD/COPD).

Klinická charakteristika a průběh COVID-19 v „hot spot“ oblasti

Charakteristika	Revmatická onemocnění (n = 52)	Nerevmatická onemocnění (n = 104)	p
Hospitalizace	44 %	40 %	0,5
<i>Délka pobytu</i>	8 (4–21)	9 (4–16)	0,83
<i>Potřeba kyslíku</i>	74 %	67 %	0,55
<i>Přijetí na JIP/mechanická ventilace</i>	48 %	18 %	0,01
<i>Doba ventilace</i>	15 (4–24)	12 (5–28)	0,53
Farmakologická terapie	44 %	35 %	0,24
<i>HCQ</i>	31 %	19 %	0,1
<i>Azitromycin</i>	35 %	26 %	0,25
<i>Inhibice IL-6R</i>	2 %	0	0,16
<i>Remdesivir</i>	4 %	0	0,05
Imunosupresivní medikace	23 % pokračovalo, 12 % ne		
Úmrtí	6 %	4 %	0,69

Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Infection Among Patients Living with Rheumatic Diseases: A Matched Cohort Study from a US Multi-Center Research Network

COVID-19 Infection Outcome	Risk in People with SARD, N(%) (N=716)	Risk in People without SARD, N(%) (N=716)	Risk Difference, % (95% CI)	Risk Ratio (95% CI)	p-value
Hospitalization	175 (24.4%)	142 (19.8%)	4.6 (0.3, 8.9)	1.23 (1.01, 1.50)	0.04
Intensive care unit admission	49 (6.8%)	28 (3.9%)	2.9 (0.6, 5.3)	1.75 (1.11, 2.75)	0.01
Mechanical ventilation	39 (5.5%)	22 (3.1%)	2.4 (0.3, 4.5)	1.77 (1.06, 2.96)	0.03
Acute kidney injury*	42 (5.9%)	23 (3.2%)	2.7 (0.5, 4.8)	1.83 (1.11, 3.00)	0.02
Congestive heart failure	49 (6.8%)	16 (2.2%)	4.6 (2.5, 6.8)	3.06 (1.76, 5.33)	<0.01
Death	36 (5.0%)	31 (4.3%)	0.7 (-1.5, 2.9)	1.16 (0.73, 1.86)	0.53

30-Day Outcomes	Risk in People with SARD, n (%) (n=2,379)	Risk in People without SARD, n (%) (n=2,379)	Risk Ratio (95% CI)
Acute kidney injury	157 (7)	87 (4)	1.81 (1.40, 2.33)
Renal replacement therapy	38 (2)	21 (1)	1.81 (1.07, 3.07)
Venous thromboembolism	85 (4)	49 (2)	1.74 (1.23, 2.45)

JAK PROBÍHÁ COVID-19 U NEMOCNÝCH S REVMATICKÝMI CHOROBYMI V ZÁVISLOSTI NA PODÁVANÉ LÉČBĚ?

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

Ann Rheum Dis 2020;79:859–866

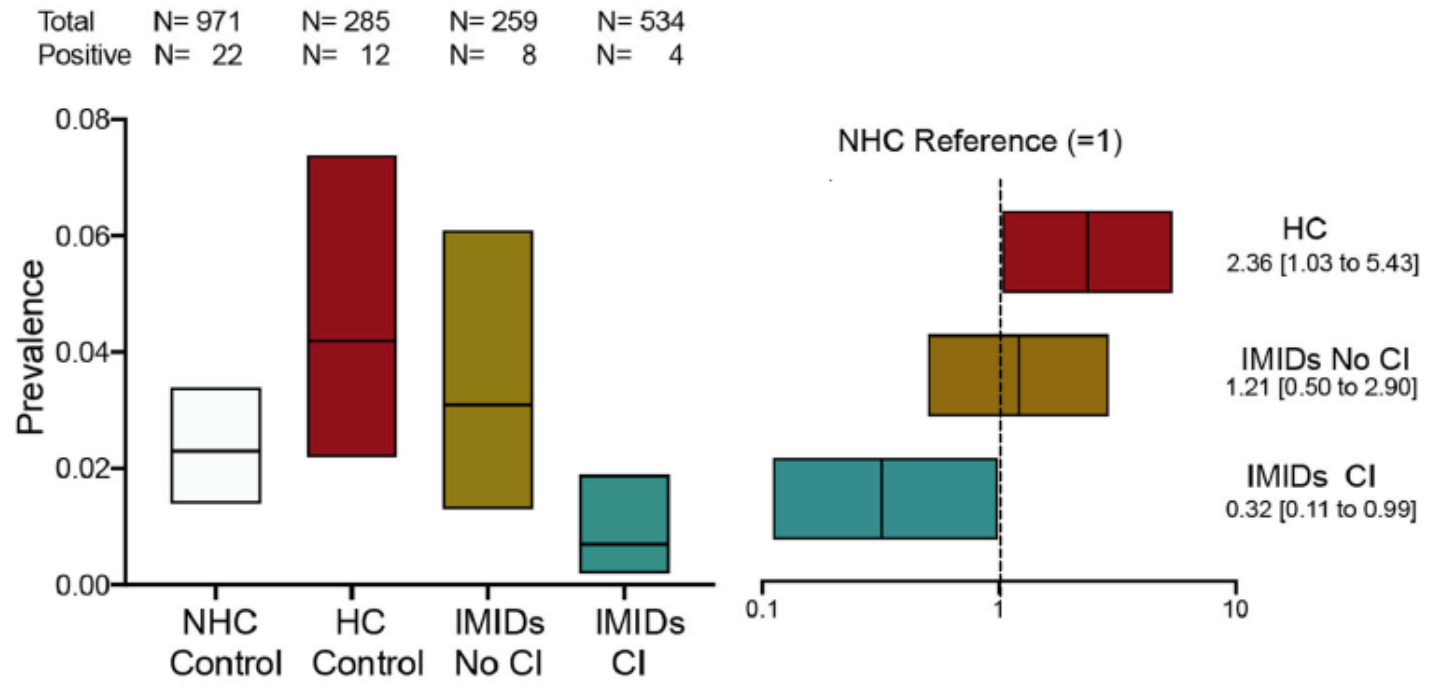
Milena Gianfrancesco,¹ Kimme L Hyrich,^{2,3} Sarah Al-Adely,^{2,3} Loreto Carmona,⁴

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

Nemocní s imunitně podmíněnými zánětlivými chorobami, kteří dostávají inhibitory cytokinů, mají nižší prevalenci SARS-Cov-2 sérokonverze

	Cytokin. INH	Bez cytokin. INH
	n = 534	n = 259
SpA, n	117 (21,9)	34 (13,1)
RA, n	130 (24,3)	106 (40,9)
IBD, n	176 (33,0)	14 (5,4)
Psoriasis, n	63 (11,8)	28 (10,8)
^a Jiné dg., n	48 (9,0)	77 (29,7)

TNF inhibitory, n (%)	227 (42,5)
IL-6 inhibitory, n (%)	44 (8,2)
IL-23 inhibitory, n (%)	85 (15,9)
IL-17 inhibitory, n (%)	51 (9,6)
JAK inhibitory, n (%)	39 (7,3)
^b Jiné, n (%)	88 (16,5)



a) SLE, SjS, SSc, PM, IgG4-related disease, sarcoidosis, JIA, AOSD, periodic fever, BD, AIH, GCA, TA, GPA, PMR

b) abatacept, anakinra, apremilast, belimumab, canakinumab, etrolizumab, mepolizumab, rituximab, vedolizumab

NHC – non-health controls; HC – health care individuals

Rituximab a COVID-19

- 2 případy RA s fatálním koncem:
 - 2 týdny po 2. infúzi RTX (MTX, prednison před infúzí)
 - 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.
- Německo registr: 61 % (11 z 18) osob léčených RTX vyžadovalo hospitalizaci (9/18, tj. 50 % s ventilací) oproti 29 % (28/95) osobám léčeným jinými bDMARDs (12 = s ventilací).
- Existují ale i popisy případů s mírným COVID-19 a dobrým vývojem anti-SARS-CoV-2 protilátek u nemocných léčených rituximabem.
- Vakcinace?

CO DĚLAT S LÉČBOU REVMATICKÉ CHOROBY
V DOBĚ EPIDEMIE?

- 1) ACR, EULAR, NICE doporučují pokračovat v protizánětlivé a imunosupresivní medikaci (NSA, GK, HCQ, SAS, MTX, LEF, JAKi, bDMARDs) u dobře kontrolovaných nemocných.
- 2) GK by neměly být náhle ukončeny, nicméně se doporučuje snaha o co nejnižší dávku, která kontroluje onemocnění.
- 3) NICE doporučuje používat s. c. varianty bDMARDs.
- 4) I když JAKi zvyšují riziko herpes zoster, nezdá se, že by měly podobný vliv na jiná virová onemocnění (?).
- 5) U nově diagnostikovaných nemocných zvážit, zda jsou GK nutné. Nicméně v indikovaných případech je nutné léčit podle stávajících doporučení a zkušeností.

Corticosteroids, But Not TNF Antagonists, Are Associated With Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results From an International Registry

Table 5. Multivariable regression for primary and secondary outcomes from SECURE-IBD cohort

Variable (Referent group) ^a	ICU/Vent/Death Odds Ratio (95% CI) (n = 517)	P	Hospitalization or death Odds Ratio (95% CI) (n = 517)	P	Death Odds Ratio (95% CI) (n = 513)	P
Age	1.04 (1.01–1.06)	.002	1.03 (1.01–1.04)	<.001	1.07 (1.03–1.11)	<.001
Male (Female ^b)	1.20 (0.55–2.60)	.65	1.38 (0.89–2.15)	.15	2.78 (0.76–10.14)	.12
Diagnosis						
Crohn's disease (ulcerative colitis/IBD unspecified)	0.76 (0.31–1.85)	.54	0.84 (0.51–1.38)	.49	1.64 (0.42–6.43)	.48
Disease severity ^c (remission)						
Active disease	1.14 (0.49–2.66)	.76	1.96 (1.23–3.11)	.005	0.97 (0.26–3.62)	.96
Systemic corticosteroid (none)	6.87 (2.30–20.51)	<.001	6.46 (2.74–15.23)	<.001	11.62 (2.09–64.74)	.005
TNF antagonist (none)	0.90 (0.37–2.17)	.81	0.60 (0.38–0.96)	.03	0.99 (0.23–4.23)	.99
Current smoker	0.55 (0.06–4.94)	.59	2.38 (0.92–6.16)	.07	1.47 (0.12–17.53)	.76
BMI ≥ 30	2.00 (0.72–5.51)	.18	1.18 (0.61–2.31)	.63	1.58 (0.28–8.80)	.60
Comorbidities (none)						
1	1.22 (0.45–3.26)	.70	1.29 (0.76–2.20)	.34	1.64 (0.35–7.67)	.53
≥2	2.87 (1.05–7.85)	.04	4.42 (2.16–9.06)	<.001	2.51 (0.56–11.24)	.23
5-ASA/sulfasalazine (none)	3.14 (1.28–7.71)	.01	1.77 (1.00–3.12)	.05	1.71 (0.46–6.38)	.43

- 1) ACR, EULAR, NICE doporučují pokračovat v protizánětlivé a imunosupresivní medikaci (NSA, GK, HCQ, SAS, MTX, LEF, JAKi, bDMARDs) u dobře kontrolovaných nemocných.
- 2) GK by neměly být náhle ukončeny, nicméně se doporučuje snaha o co nejnižší dávku, která kontroluje onemocnění.

- 3) NICE doporučuje používat s. c. varianty bDMARDs (aplikace doma).

- 4) I když JAKi zvyšují riziko herpes zoster, nezdá se, že by měly podobný vliv na jiná virová onemocnění (?).

- 5) U nově diagnostikovaných nemocných zvážit, zda jsou GK nutné. Nicméně v indikovaných případech je nutné léčit podle stávajících doporučení a zkušeností.

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

- Nemocní bez symptomů COVID-19 by měli zvážit vakcinaci, zejména pneumokokovou a chřipkovou vakcínu.
- U nemocných léčených cyklofosfamidem nebo GK by se měla zvažovat profylaxe pneumocystové pneumonie.

CO DĚLAT S LÉČBOU REVMATICKÉ CHOROBY
PO NÁKAZE COVID-19?

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

- Pokud je revmatický nemocný léčen glukokortikoidy a má symptomy COVID-19, měl by pokračovat v léčbě GK.
- Při mírných symptomech COVID-19 by se potenciální změny v léčbě DMARDs měly konzultovat individuálně.
- Pokud se symptomy zhoršují nebo je potřeba hospitalizace, postupuje se podle lokálních doporučení léčby COVID-19.

Doporučení ACR – významná expozice COVID-19 nebo přítomnost onemocnění COVID-19

Expozice COVID-19

- HCQ, SAS, NSA – možno pokračovat. IS (takrolimus, CSA, MMF, AZA), non-IL-6 inhibitory, a JAKi by měly být přerušeny na 2 týdny.

Přítomnost onemocnění

- Může pokračovat HCQ, ale SAS, MTX, LEF, IS, non-IL-6i bDMARDs a JAKi přerušit. Nemocní s těžkými respiračními příznaky by měli přerušit NSA. Ve vybraných případech možno pokračovat IL-6Ri.

Po infekci

- Po mírnější infekci návrat medikace 7–14 dní po vymizení symptomů.
- U závažnějších případů individuálně zvážit.

KTERÉ LÉKY UŽÍVANÉ REVMATOLOGY
JSOU POUŽÍVÁNY V LÉČBĚ COVID-19?

KTERÉ LÉKY UŽÍVANÉ REVMATOLOGY
JSOU ZKOUŠENY V LÉČBĚ COVID-19?

„Revmatologické“ léky používané k léčbě COVID-19

- Hydroxychlorochin
- Chlorochin
- Inhibitory IL-6
- Glukokortikoidy
- Anakinra
- IVIG
- Baricitinib
- Mavrilimumab, kolchicin, vitamin D, raloxifen, TNFi

Potenciální účinky baricitinibu:

- 1) Inhibice endocytózy viru přes ACE2 receptor. Baricitinib se váže na AAK (AP2-associated protein kinase-1) a GAK (cyclin G-associated kinase), které regulují ACE.
- 2) Blokáda JAK a excesivní produkce cytokinů.
- 3) Dobrá penetrace do CNS.

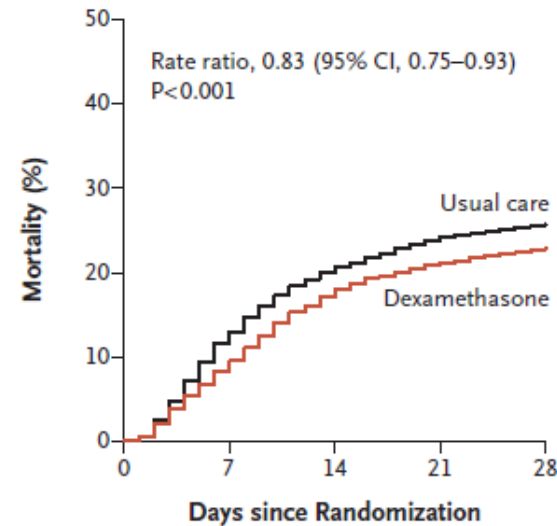
Press release:

Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT-2)

Remdesivir + baricitinib vs. remdesivir – signifikantní redukce doby do propuštění z nemocnice (1 den)

Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report

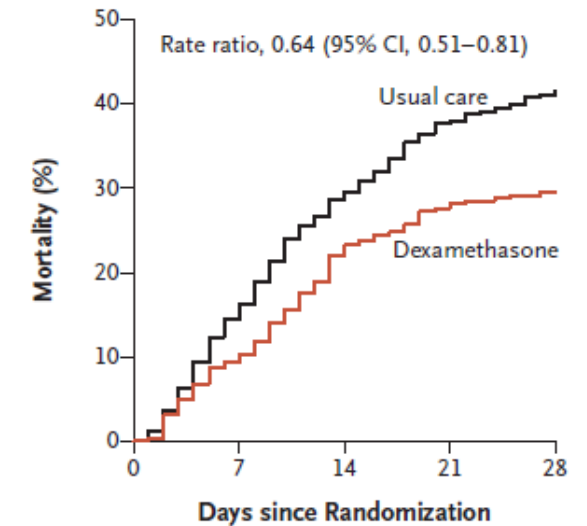
A All Participants (N=6425)



No. at Risk

Usual care	4321	3754	3427	3271	3205
Dexamethasone	2104	1903	1725	1659	1621

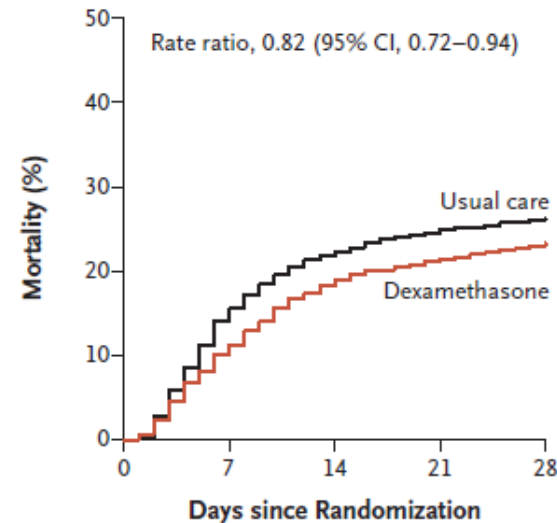
B Invasive Mechanical Ventilation (N=1007)



No. at Risk

Usual care	683	572	481	424	400
Dexamethasone	324	290	248	232	228

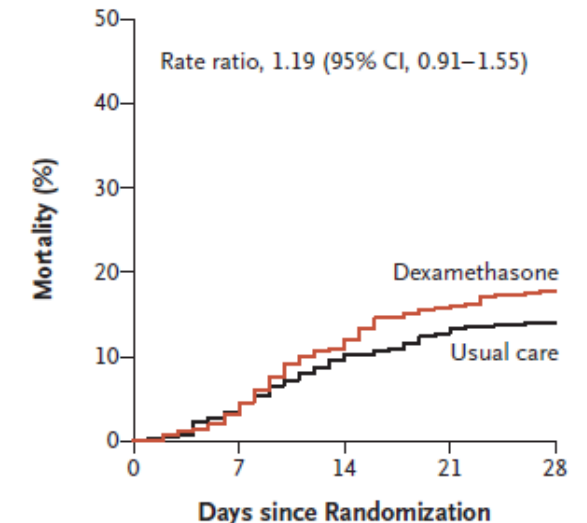
C Oxygen Only (N=3883)



No. at Risk

Usual care	2604	2195	2018	1950	1916
Dexamethasone	1279	1135	1036	1006	981

D No Oxygen Received (N=1535)



No. at Risk

Usual care	1034	987	928	897	889
Dexamethasone	501	478	441	421	412

Souhrn: COVID-19 a terapie revmatických onemocnění

- Mají nemocní s revmatickými chorobami zvýšené riziko infekce COVID-19?
 - Spíše ano, pravděpodobně hraje roli léčba prednisonem.
- Jsou rozdíly mezi revmatickými chorobami v náchylnosti ke COVID-19?
 - Pravděpodobně ano, zejména systémová onemocnění?
- Jak probíhá COVID-19 u nemocných s revmatickými chorobami?
 - Velmi pravděpodobně horší průběh.
- Jak probíhá COVID-19 u nemocných s revmatickými chorobami v závislosti na podávané léčbě?
 - Nemocní s DMARDs a prednisonem mají vyšší riziko hospitalizací. b/tsDMARDs nezvyšují riziko, možná naopak snižují závažnost. Otázka nižší vnímavosti?
- Co dělat s léčbou revmatické choroby v době epidemie?
 - Léky nevysazovat. Pokud je to možné, snížit GK. Rituximab možná zvyšuje riziko, a proto zatím raději zvážit jeho používání.
- Co dělat s léčbou revmatické choroby po nákaze COVID-19?
 - Většinou léčbu přerušit, kromě např. HCQ. Nelze přerušit GK.
- Které léky užívané revmatology jsou používány v léčbě COVID-19?
 - Většina selhala.
- Které léky užívané revmatology jsou zkoušeny v léčbě COVID-19?
 - Řada léků, efekt nejasný.