

PREPORUKE UDRUŽENJA REUMATOLOGA SRBIJE (UReS) ZA LEČENJE BOLESNIKA SA HRONIČNIM ZAPALJENSKIM REUMATSKIM I SISTEMSKIM BOLESTIMA VEZIVNOG TKIVA TOKOM SARS-CoV-2/Covid-19 PANDEMIJE

1. UVOD

Udruženje reumatologa Srbije (UReS) želi ovim preporukama da pomogne svojim članovima u donošenju odluka vezano za lečenje bolesnika sa reumatskim bolestima, a tokom aktuelne pandemije izazvane *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirusom 2* (SARS-COV-2). Do danas nema zvaničnih preporuka koje su utemeljene na stručnim dokazima. Preporuke su neophodne imajući u vidu nepovoljan uticaj infekcija na obolele od autoimunskih zapaljenskih reumatskih bolesti, kao i nepovoljan uticaj imunosupresivne i imunomodulatorne terapije na nastanak i tok infekcija. Dalje navedene preporuke UReS-a nastale su konsenzusom stručnjaka koji se bave reumatskim bolestima, a nakon uvida u trenutno dostupne informacije na sajtovima različitih udruženja reumatologa i nekoliko objavljenih saopštenja i radova. Odstupanja od preporuka u pojedinačnim slučajevima mogu da budu opravdana. Potrebno je dalje pažljivo pratiti novine i činjenice vezane za SARS-COV-2 infekciju, koje mogu da utiču na korekciju usvojenih preporuka

2. IZBEGAVANJE INFEKCIJE

2.1 Sve protivepidemijske preporuke Instituta za javno zdravlje “Batut” opštoj populaciji, odnose se i na obolele od zapaljenskih reumatskih ili sistemskih bolesti vezivnog tkiva

2.2 Poznato je da bolesnici sa hroničnim zapaljenskim reumatskim bolestima i sistemskim bolestima vezivnog tkiva u određenim okolnostima, mogu da imaju povećan rizik za razvoj infekcija (vidi čl. 6 preporuka). Do sada nije poznato da li se to odnosi i na SARS-COV-2 infekciju. Do danas nije razjašnjeno da li ovi bolesnici imaju veći rizik da obole od težeg oblika COVID-19, niti je dovoljno poznato da li imunosupresivna ili imunomodulatorna terapija predstavlja dodatan rizik za teži tok COVID-19

2.3 Preporučuje se striktno sprovođenja svih predloženih mera izbegavanja kontakata. Potrebno je da razgovaraju sa poslodavcem o mogućnostima maksimalnog izbegavanja kontakata na radnom mestu. U izveštaju lekara treba da se navede da bolesnik prima imunosupresivnu/imunomodularnu terapiju, i da se savetuje maksimalno smanjenje broja kontakata

2.4 U toku trajanja epidemije treba omogućiti samo neophodne kontrole bolesnika. Za svakog bolesnika posebno treba proceniti odnos rizika izostavljanja kontrole i rizika od potencijalnog kontakta sa inficiranom osobom prilikom dolaska kod lekara. Kod bolesnika sa stabilnom kliničkom slikom, naročito ukoliko su na dugotrajnoj terapiji, moguće je produžiti interval između kontrola ili kontrolu završiti “telefonskim kontaktom” sa pacijentom.

2.5 Lečenje COVID-19 infekcije kod bolesnika za zapaljenskom reumatskom ili sistemskom bolešću vezivnog tkiva sprovodi se u ustanovama koje su određene za lečenje COVID-19, dok reumatolog treba da bude dostupan za sve konsultacije.

3. FARKMAKOLOŠKA ANTIREUMATSKA TERAPIJA U KONTEKSTU AKTUELNE COVID-19 PANDEMIJE

3.1 Ne postoji opšta preporuka da se privremeno obustavi ili redukuje imunosupresivna terapija, pre svega zbog predviđanja da će pandemija duže trajati. Smatra se da bi bolesnici u slučaju redukcije doze ili prekida imunosupresivne terapije bili izloženi riziku za nastanak recidiva. Recidiv ili pogoršanje aktivnosti osnovne reumatske bolesti, smatraju se nezavisnim faktorom rizika za nastanak infekcija (vidi čl. 6 preporuka). Sa druge strane, očekivano je da će destabilizacija uzrokovati potrebu ponovnog uvođenja imunosupresivne terapije, najverovatnije u dozama većim od one, kojom je bolest držana pod kontrolom.

3.2 Imunosupresivna terapija neophodna za indukciju remisije (na primer u sistemskom vaskulitisu, dermatopolimiozitisu, teškim oblicima sistemskog eritemskog lupusa i slično) sprovodi se kao i do sada, bez redukcije doze ili odlaganja terapije. Prednost treba dati protokolima lečenja, koji omogućavaju brzo smanjenje doze glukokortikoida.

3.3 Hlorokvin i hidrosihlorokvin ne treba prekidati, s obzirom da je do sada pokazana veća korist nego šteta od primene ovog leka u COVID-19.

Ukoliko bolesnik ne može da nađe lek u apotekama, preporučuje se da smanji dozu leka na 50% prethodne preporučene doze.

3.4 Vreme do primene narednog kursa rituximaba treba prolongirati što je više moguće dok traje epidemija COVID-19.

3.5 Preporučuje se da bolesnici sa hroničnim zapaljenskim reumatskim i sistemskim bolestima vezivnog tkiva piju 2 mikrograma alfakalcidola dnevno, uz kontrolu kalcemije i kalciurije.

4. PREPORUKE U POSEBNIM SLUČAJEVIMA

4.1 Bolesnici bez infekcije

- Imunosupresivna/imunomodulatorna terapija, koja je dovela do terapijskog cilja, ne treba da se prekida ili redukuje iz straha od infekcije SARS-COV-2 virusom.
- Razmotriti postepenu redukciju doze ili prekid terapije glukokortikoidima kod bolesnika sa stabilnom remisijom.
- Bolesnici treba redovno i prema utvrđenim preporukama da prate moguće neželjene efekte imunosupresivnih lekova (LMTB), i u skladu sa preporukama u slučaju neželjenog efekta, da redukuju ili prekinu terapiju.

4.2 Bolesnici sa COVID-19 kontaktom, ali bez temperature i/ili simptoma infekcije respiratornog trakta

- Potrebno je da se uradi test na SARS-COV-2 infekciju
- Obustaviti terapiju biološkim lekom ili JAK-inhibitorom do pristizanja rezultata testa
- Ukoliko test na SARS-COV-2 infekciju nije dostupan, proceniti aktivnost bolesti i rizik za infekciju ovim virusom (vidi čl.7), i privremeno obustaviti terapiju biološkim lekom ili JAK-inhibitorom do 14. dana od kontakta (ako je osnovna bolest umereno/visoko aktivna), odnosno do 28. dana (ako je u remisiji ili niskoj aktivnosti).

- Nastaviti sa primenom stabilne doze glukokortikoida (doza održavanja)
- U zavisnosti od aktivnosti reumatske bolesti razmotriti nastavak lečenja ksLMTB

4.3 Bolesnici sa COVID-19 kontaktom, sa povišenom temperaturom i/ili simptomima infekcije respiratornog trakta

- Uzeti uzorak (bris) na SARS-COV-2
- obustaviti svu imunosupresivnu/imunomodulatornu terapiju (osim antimalarika i sulfasalazina) do pristizanja rezultata testa
- Ukoliko test nije dostupan, obustaviti svu imunosupresivnu/imunomodulatornu terapiju (osim antimalarika i sulfasalazina) do izlečenja infekcije
- Nastaviti sa primenom stabilne doze glukokortikoida (doza održavanja)

4.4 Bolesnici pozitivni na SARS-COV-2 , bez simptoma infekcije

- Privremeno obustaviti terapiju biološkim lekom ili JAK-inhibitorom do 14. dana od dokazane infekcije, ako je osnovna bolest umereno/visoko aktivna, odnosno do 28. dana ako je u remisiji ili niskoj aktivnosti
- Nastaviti sa primenom stabilne doze glukokortikoida (doza održavanja)
- U zavisnosti od aktivnosti reumatske bolesti razmotriti nastavak lečenja ksLMTB
- Razmotriti uvođenje hlorokvina ili hidrosihlorokvina u terapiju

4.5 Bolesnici pozitivni na SARS-COV-2, sa simptomima infekcije (utvrđen COVID-19)

- obustaviti svu imunosupresivnu/imunomodulatornu terapiju (osim antimalarika i sulfasalazina) do izlječenja
- Nastaviti sa primenom stabilne doze glukokortikoida (doza održavanja), a razmotriti redukciju doze ili prekid terapije glukokortikoidima kod bolesnika, koji nisu na dugotrajnoj terapiji ovim lekovima

5. OSTALO

5.1 Nastaviti sa preporukama vakcinacije imunosuprimiranih bolesnika (pre svega protiv sezonskog gripa i pneumokoka)

5.2 Sprovesti profilaksu *Pneumocystis jiroveci* pneumonije kod bolesnika kod kojih je to indikovano (ref 7).

6. UTVRĐENI FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ INFEKCIJE KOD BOLESNIKA SA HRONIČNIM AUTOIMUNIM ZAPALJENSKIM REUMATSKIM BOLESTIMA

- starija životna dob
- pridružene bolesti (gojaznost, naročito bolest pluća, dijabetes mellitus, kardiovaskularne bolesti, insuficijencija bubrega)
- anamnestički podatak o prethodnoj ozbiljnoj infekciji (na primer sepsa)
- dugotrajna terapija glukokortikoidima (>5mg prednizolona dnevno), uz povećanje rizika pri većim dozama
- primena LMTB i drugih imunosupresivnih lekova (sa izuzetkom antimalarika i sulfasalazina)
- visoka aktivnost hronične zapaljenske reumatske ili sistemske bolesti

- urođena ili stečena imunodeficijencija (naročito hipogamaglobulinemija - IgG <4g/dl, limfocitopenija < 500/ul, CD4+ < 200/ul)

7. PROCENA PODLOŽNOSTI BOLESNIKA SA ZAPALJENSKOM REUMATSKOM ILI SISTEMSKOM BOLEŠĆU VEZIVNOG TKIVA DA OBOLI OD COVID-19

Faktor rizika	Broj bodova
Glukokortikoidi \geq 20mg (0.5mg/kg) prednizolona dnevno duže od 4 nedelje	3
Glukokortikoidi \geq 5mg a manje od 20mg prednizolona dnevno duže od 4 nedelje	2
Ciklofosfamid per os ili intravenski prethodnih 6 meseci	3
Jedan imunosupresivni lek, biološki lek ili JAK-inhibitor *	1
Dva ili više imunosupresivna leka, biološka leka ili JAK-inhibitora *	2
Jedan ili više navedenih faktora: starost > 70 godina, dijabetes melitus, oboljenje pluća, oboljenje bubrega, ishemijska bolest srca, hipertenzija	1
Antimalarik, sulfasalazin (sam ili u kombinaciji)	0

* Azatioprin, Leflunomid, Methotrexat, Mycophenolate (mycophenolate mofetil or mycophenolic acid), ciclosporin, Rituximab (prethodnih 12 meseci), anti-TNF (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab i njihovi biosimilari); tocilizumab; abatacept; belimumab; anakinra; secukinumab; ixekizumab; ustekinumab; sarilumumab; canakinumab, JAK inhibitori – baracitinib, tofacitinib itd

Zbir bodova ≥ 3 : visok rizik za infekciju, kompletno zaštititi bolesnika

Literatura

1. Current recommendations of the German Society for Rheumatologie (DGRh) for the management of patients with inflammatory rheumatic diseases during the SARSCoV-2/Covid 19 pandemic.
2. Clinical guide for the management of rheumatology patients during the coronavirus pandemic, NHS, 2020.
3. COVID-19 - Identifying patients for shielding in England, BSR, 2020
4. Ferro F et al. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2020
5. <https://ard.bmj.com/content/early/2020/03/26/annrheumdis-2020-217367>
6. <https://ard.bmj.com/content/early/2020/04/01/annrheumdis-2020-217424>
7. Anevlavis V et al. Prophylaxis for Pneumocystis Pneumonia (PCP) in non-HIV infected patients. *Pneumon* 2012;25(4),348-50.