

## REUMATOLOGIA

Monika Stelmach

## Leczenie zapalnych chorób stawów w okresie epidemii COVID-19



”  
Wyzwania, jakie stają przed reumatologami i pacjentami w związku z epidemią COVID-19, wynikają z tego, że zarówno stosowane leki, jak i aktywna nieprawidłowo leczona choroba mogą zwiększać ryzyko infekcji

Rekomendacje dotyczące leczenia biologicznego chorób reumatologicznych w czasie epidemii COVID-19 przedstawia dr n. med. Marcin Stajszczyk, kierownik Oddziału Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych Śląskiego Centrum Reumatologii, przewodniczący Komisji ds. Polityki Zdrowotnej i Programów Lekowych Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego.

Choroby zapalne stawów stanowią istotny problem zdrowotny i społeczny. Należą do nich m.in. reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS), zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) i nieradiograficzna postać spondyloartropatii zapalnej. Postęp w ich leczeniu, jakiego jesteśmy świadkami w ostatnim okresie, wynika zarówno z poprawy skuteczności leczenia klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, jak i z dostępności coraz większej liczby innowacyjnych terapii.

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EULAR u pacjentów z RZS pierwszą linię terapii stanowią metotreksat (MTX), leflunomid, sulfasalazyna i leki antymalaryczne. U pacjentów, u których nie uzyskano remisji lub niskiej aktywności choroby za pomocą terapii klasycznych, kolejną linię leczenia stanowią leki biologiczne lub syntetyczne leki celowane. Spośród leków biologicznych do leczenia RZS zarejestrowane są inhibitory TNF- $\alpha$  (adalimumab, certolizumab, etanercept, infliksymab, golimumab), blokery interleukiny 6 (tocilizumab,

sarilumab) oraz przeciwciało anti-CD20 (rytuksymab). W ostatnich latach do leczenia RZS zarejestrowane zostały również leki z nowej grupy celowanych leków syntetycznych, należące do inhibitorów kinaz janusowych (JAK) – baricycynib, tofacycynib i ostatnio upadacycynib. Pierwszą linię terapii u pacjentów z MIZS stanowią leki modyfikujące przebieg choroby oraz leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna A i azatiopryna, a w postaci układowej także glikokortykosteroidy (GKS). W przypadku ich nieskuteczności kolejne linie obejmują leki biologiczne z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$  oraz tocilizumab lub lek blokujący aktywność interleukiny 1 (anakinra), który jest zalecany w postaci systemowej. Zgodnie z rekomendacjami międzynarodowej grupy ASAS oraz EULAR lekami pierwszej linii w ZZSK są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). W przypadku ich nieskuteczności lub nietolerancji kolejną linię leczenia stanowią leki biologiczne z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$  lub inhibitorów interleukiny 17. Rekomendacje dotyczące leczenia postaci osiowej ŁZS odpowiadają w pełni zaleceniom EULAR i ASAS doty-

czącym terapii ZZSK. W przypadku postaci obwodowej ŁZS zgodnie z rekomendacjami EULAR i GRAPPA u pacjentów z aktywnym zapaleniem stawów leczenie rozpoczyna się od klasycznych leków syntetycznych. Ich nieskuteczność jest wskazaniem do zastosowania leków biologicznych z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$  lub interleukiny 17 (sekukinumab, iksekizumab), lub leku z grupy inhibitorów JAK (tofacycynib), lub inhibitora fosfodiesterazy 4 (apremilast).

#### Nowe wyzwania w czasie epidemii COVID-19

Pacjenci będący w trakcie leczenia immunosupresyjnego, w tym w trakcie leczenia biologicznego oraz inhibitorami JAK, mają potencjalnie zwiększone ryzyko zakażeń. Wyzwania, jakie stają przed reumatologami i pacjentami w związku z epidemią COVID-19, wynikają z tego, że zarówno stosowane leki, jak i aktywna nieprawidłowo leczona choroba mogą zwiększać ryzyko różnych infekcji. Wszelkie podejmowane decyzje muszą być oparte na aktualnej wiedzy medycznej i wynikać ze stanu klinicznego pacjenta. Obecnie nie ma wystarczających danych, które pozwalałyby na sformułowanie ogólnych wytycznych, dlatego każdy pacjent powinien być traktowany indywidualnie. Przebieg infekcji COVID-19 u pacjentów z zapalną chorobą reumatyczną leczonych immunosupresyjnie jest na razie nieznany. Uruchomione zostały dwa rejestry reumatologiczne – globalny i europejski (EULAR), które gromadzą przypadki zachorowania na COVID-19 i w najbliższym czasie mogą dostarczyć więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania poszczególnych leków w różnych jednostkach chorobowych.

”

Nie ma podstaw do twierdzenia, że u pacjentów stosujących leczenie immunosupresyjne, w tym MTX, leki biologiczne oraz inhibitory JAK, występuje zwiększona podatność na zakażenie SARS-CoV-2

#### Rekomendacje dotyczące leczenia

Zalecenia co do leczenia pacjentów z reumatycznymi chorobami zapalnymi się zmieniły. Na podstawie aktualnej wiedzy nie ma podstaw do twierdzenia, że u pacjentów stosujących leczenie immunosupresyjne, w tym MTX, leki biologiczne oraz inhibitory JAK, występuje zwiększona podatność na zakażenie SARS-CoV-2. Nie zaleca się przerywania leczenia lub zmniejszania dawek leków u pacjentów bez potwierdzonej infekcji COVID-19, chyba że lekarz zaleci inaczej z innego powodu.

Nie zaleca się także nagłego odstawiania GKS, jeśli to one kontrolują aktywność choroby. U pacjentów z utrzymującą się remisją choroby w pierwszej kolejności należy rozważyć zmniejszenie dawki terapii wspomagającej GKS, ponieważ spośród wszystkich leków stosowanych przewlekłe to one niosą ze sobą największe ryzyko infekcji. Tak mówią wstępne zalecenia EULAR i Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. Nadal głównym celem leczenia jest uzyskanie i utrzymanie remisji lub niskiej aktywności choroby.

Nie ma również zaleceń, żeby w okresie epidemii nie rozpoczynać terapii. Pacjenci, których stan kliniczny tego wymaga, powinni mieć rozpoczęte leczenie zgodnie z aktualnymi rekomendacjami i wiedzą medyczną. Można zastosować 14-dniową izolację przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów. Należy także rozważyć wykonanie rekomendowanych szczepień ochronnych, w tym przeciwko grypie, jeśli nie zrobiono tego wcześniej. Pamiętajmy, że zwiększona podatność na infekcje związana z wysoką aktywnością choroby może przewyższać potencjalne ryzyko związane z leczeniem.

#### Pacjenci zakażeni SARS-CoV-2 wymagają szczególnego nadzoru

U pacjentów, u których potwierdzono zakażenie SARS-CoV-2, decyzję dotyczącą dalszego leczenia podejmuje lekarz prowadzący na podstawie stanu klinicznego pacjenta i najlepszej dostępnej wiedzy. Nie ma oficjalnych wytycznych na ten temat z uwagi na brak dostatecznych dowodów naukowych. Nie wiemy, czy w przypadku kontynuowania terapii przebieg infekcji może być cięższy czy wręcz przeciwnie – łagodniejszy, biorąc pod uwagę, że ciężkie zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 rozwija się na podłożu reakcji autozapalnej, która jest efektem tzw. burzy cytokinowej. W przypadku większości leków biologicznych z uwagi na ich mechanizm działania, okres półtrwania i wynikający z tego sposób dawkowania działanie immunosupresyjne utrzymuje się długo po podaniu ostatniej dawki. Z tego powodu w chwili pojawienia się objawów i rozpoznania zakażenia SARS-CoV-2 większość pacjentów będzie pod wpływem leku i przełożenie w czasie kolejnej dawki w celu zniesienia efektu immunosupresji w początkowej czy nawet późniejszej fazie COVID-19 może być nieskuteczne. W związku z tym każdego pacjenta należy uważnie monitorować, tak aby móc w odpowiednim czasie wdrożyć właściwe postępowanie. Pamiętajmy jednak, że takie objawy, jak gorączka, duszność, mialgia i zmęczenie, mogą wynikać z innej infekcji, a nie tylko COVID-19, a także ze wzrostu aktywności choroby zapalnej. Konieczna jest diagnostyka różnicowa, żeby podjąć właściwe decyzje terapeutyczne. ■