

Stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii, dotyczące postępowania z pacjentem z nieswoistą chorobą zapalną jelit w dobie pandemii COVID-19

Michał Łodyga¹, Piotr Eder², Agnieszka Dobrowolska², Jarosław Reguła³, Grażyna Rydzewska^{1,4}

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit, CSK MSWiA, Warszawa

² Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego w Poznaniu

³ Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej CMKP, Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

⁴ Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego, Kielce

Wstęp

Pandemia COVID-19 (*ang.* coronavirus disease 2019), spowodowana przez szerzące się na wszystkich kontynentach zakażenie wirusem SARS-CoV-2 (*ang.* severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) w ciągu zaledwie kilku miesięcy radykalnie zmieniła współczesny świat.

Wśród osób szczególnie dotkniętych obecną sytuacją są pacjenci z chorobami przewlekłymi, w tym również nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (NChZJ). Powszechne użycie leków immunosupresyjnych w terapii tej grupy chorób rodzi poważne obawy zarówno pacjentów, jak i lekarzy. Dokument ten powstał, aby ułatwić podejmowanie decyzji diagnostycznych i terapeutycznych w dobie pandemii.

Należy podkreślić, że krótki czas od początku pandemii nie pozwolił na powstanie dobrej jakości danych o dużej sile dowodów. Niniejsze stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii oparte jest na doświadczeniach chińskich, a także stanowi adaptację powstałych dotychczas dokumentów British Society of Gastroenterology (BSG) oraz European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) [1-5].

Manifestacje jelitowe COVID-19

Najczęstszymi objawami COVID-19 są: gorączka, suchy kaszel, duszność, osłabienie. U części pacjentów występują także objawy ze strony przewodu pokarmowego: nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka. Cząsteczki wirusa obecne są głównie w wydzielinach dróg oddechowych, w mniejszym odsetku także w stolcu. Nie potwierdzono roli drogi fekalno-oralnej w rozprzestrzenianiu zakażenia. Na ma także doniesień na temat wpływu zakażenia na występowanie zaostrzeń NChZJ [1-5].

Ryzyko zakażenia SARS-CoV-2 u pacjentów z NChZJ

Wirus SARS-CoV-2 rozprzestrzenia się w zbiorowościach ludzkich. Im większa liczba osób i dłuższy czas kontaktu, tym większe ryzyko zakażenia. Dlatego dotychczasowe obserwacje z rejonów o największej zapadalności na COVID-19 wskazują na znaczny odsetek zakażeń związanych z wizytami w szpitalach lub przychodniach. Jest to najważniejszy czynnik zwiększający ryzyko zakażenia u pacjentów z zaostrzeniem NChZJ. Do potencjalnych czynników ryzyka w przypadku zaostrzenia NChZJ zaliczyć można także stosowane leki – w tym głównie steroidy. Nie stwierdzono natomiast, aby NChZJ w sposób niezależny zwiększały prawdopodobieństwo zakażenia, zwłaszcza jeśli choroba jest w remisji [1, 6-7].

Ogólne zasady, mające na celu zmniejszenie ryzyka zakażenia SARS-CoV-2 u chorego z NChZJ

Pacjenci powinni ograniczyć kontakt z pracownikami ochrony zdrowia, ale nie należy przerywać stosowanego leczenia, które zapewnia remisję NChZJ. Dotyczy to również terapii biologicznej lekami, stosowanymi wewnątrzszpitalnie - kluczowe znaczenie ma bowiem utrzymanie remisji NChZJ. Ponadto, aby zmniejszyć ryzyko transmisji zakażenia, konieczne jest przestrzeganie powszechnych zaleceń, zmierzających do ograniczenia kontaktu z innymi ludźmi (zwłaszcza bezpośredniego, szczególnie z osobami wykazującymi jakiegokolwiek objawy infekcji, a także z osobami, które w ostatnim czasie podróżowały), częstego mycia dłoni, unikania dotykania oczu, ust, nosa (w Polsce wszelkie informacje na ten temat można znaleźć na stronie www.pzh.gov.pl). Zaleca się także niekorzystanie ze środków publicznego transportu, zwłaszcza w godzinach szczytu. Istnieją bowiem liczne dowody, że replikacja wirusa jest szczególnie nasiloną w okresie prodromalnym. Skutkuje to dużym ryzykiem rozprzestrzeniania się zakażenia, którego źródłem mogą być osoby nie odczuwające jeszcze ewidentnych objawów chorobowych. Szacuje się, że współczynnik R_0 dla SARS-CoV-2 (czyli liczba kolejnych osób, które mogą zakazić się od jednej zakażonej osoby) wynosi 2,5 [2-4].

Czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 u pacjentów z NChZJ

Wzorując się na dokumencie opracowanym przez BSG, pacjentów z NChZJ można podzielić na grupę wysokiego, średniego i niskiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, chociaż dane na podstawie których dokonano takiego podziału są słabej jakości. Przynależność do poszczególnych grup determinuje zalecenia epidemiologiczne [1].

Grupa wysokiego ryzyka – wskazana bezwzględna izolacja

1. Pacjenci z NChZJ, u których występują choroby dodatkowe (układu krążenia, oddechowego, cukrzyca) i/lub chorzy ≥ 70 roku życia, otrzymujący leczenie wskazane w grupie średniego ryzyka.

2. Pacjenci z NChZJ niezależnie od wieku i chorób dodatkowych, spełniających co najmniej jedno z poniższych kryteriów:
- przyjmowanie steroidów dożylnych lub doustnych w dawce ≥ 20 mg prednizolonu (lub równoważnej)
 - rozpoczęta terapia skojarzona (lek biologiczny oraz lek immunosupresyjny - w ciągu pierwszych 6 tygodni)
 - umiarkowana do ciężkiej postać choroby, pomimo stosowania leczenia immunosupresyjnego/terapii biologicznej
 - zespół krótkiego jelita
 - konieczność żywienia parenteralnego.

Grupa średniego ryzyka – wskazane ścisłe ograniczenie kontaktów społecznych

Pacjenci przyjmujący następujące leki:

- anty-TNF w monoterapii,
- wedolizumab,
- ustekinumab,
- metotreksat,
- tiopuryny,
- inhibitory kalcyneuryny,
- inhibitory kinaz Janusowych,
- terapia skojarzona po 6 tygodniach leczenia.

Grupa niskiego ryzyka – wskazane ograniczenie kontaktów społecznych

Pacjenci przyjmujący następujące leki:

- preparaty 5-ASA,
- leki miejscowe,
- steroidy o działaniu miejscowym (budezonid),
- antybiotyki,
- leki przeciwbiegunkowe.

Podstawowymi czynnikami zwiększającymi ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 są choroby dodatkowe oraz wiek. Dane na temat wpływu leków są ograniczone i nie wskazują jednoznacznie, aby stosowanie leków immunosupresyjnych/immunomodulujących wiązało się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19. Co więcej, ponieważ w patogenezie COVID-19 o ciężkim przebiegu podkreśla się rolę tzw. burzy cytokinowej jako głównego czynnika uszkadzającego, leki antycytokinowe są eksperymentalnie stosowane w leczeniu COVID-19 [1,2].

Zalecenia organizacji pracy ośrodków leczących NChZJ

Epidemia COVID-19 spowodowała ogromną zmianę organizacji systemu ochrony zdrowia. Priorytetem stało się zmniejszenie ryzyka zakażenia zarówno pacjentów, jak i personelu oraz szybka identyfikacja, izolacja i leczenie pacjentów z podejrzeniem COVID-19. Do zmienionych warunków funkcjonowania należy dostosować pracę ośrodków leczących pacjentów z NChZJ,

zarówno w zakresie leczenia stacjonarnego, ambulatoryjnego, jak i warunków terapii biologicznej [1-5]. Najważniejsze zalecenia:

1. Osobiste wizyty pacjentów w ośrodkach powinny zostać ograniczone do niezbędnego minimum.
2. Osobiste wizyty w poradni powinny zostać zastąpione wizytami wirtualnymi, zwłaszcza w przypadku pacjentów pozostających w remisji klinicznej.
3. Należy umożliwić pacjentom stały telefoniczny lub mailowy kontakt z ośrodkiem.
4. Każda wizyta w ośrodku powinna być poprzedzona wywiadem w kierunku objawów infekcji dróg oddechowych oraz pomiarem temperatury ciała.
5. Badania diagnostyczne powinny zostać ograniczone do niezbędnego minimum, a przesiewowe badania endoskopowe powinny zostać odroczone.
6. Należy rozważyć zastąpienie badań inwazyjnych (badania endoskopowe) metodami nieinwazyjnymi (oznaczenie kalprotektyny, USG jamy brzusznej, TK).
7. Miejsce podawania leków biologicznych powinno znajdować się w strefie czystej szpitala, z dala od obszarów przebywania pacjentów z podejrzeniem COVID-19. Należy je ponadto tak zreorganizować, aby unikać nadmiernego gromadzenia pacjentów w tym samym czasie (odpowiednie odległości między chorymi – zwykle ok. 2 metry, ograniczenie liczby osób personelu medycznego, kontaktującego się z chorymi).
8. Przed zaplanowaną wizytą związaną z podaniem leku biologicznego wskazany jest kontakt telefoniczny z zebraniem wywiadu w kierunku objawów infekcji.

Zasady leczenia pacjentów z NChZJ w czasie pandemii COVID-19 [1-8]

- pacjenci w remisji klinicznej powinni kontynuować dotychczasowe leczenie,
- ryzyko zakażenia SARS-CoV-2 w czasie hospitalizacji z powodu zaostrzenia NChZJ przewyższa ryzyko stosowania leków immunomodulujących,
- leki biologiczne podawane podskórnie mogą mieć przewagę nad podawanymi dożylnie (możliwość podawania w domu, krótszy czas pobytu w ośrodku). Należy to brać pod uwagę przy rozpoczynaniu nowego leczenia.
- nie należy jednak zamieniać preparatów dożylnych na inny podskórny – wiąże się to z ryzykiem zaostrzenia NChZJ.

Zasady stosowania poszczególnych grup leków

1. Steroidy

- ograniczyć użycie, zwłaszcza w dawkach ≥ 20 mg prednizolonu (lub równoważnych)
- pacjenci przyjmujący steroidy (zwłaszcza w dużych dawkach) powinni pozostać w samoizolacji

- należy rozważyć szybszą ścieżkę zmniejszania dawki (10 mg/tydzień w przeliczeniu na prednizolon)

- jeśli to możliwe, preferowane są steroidy o działaniu miejscowym (budezonid – Entocort, Cortiment MMX).

2. Leki immunosupresyjne

- nie ma dowodów na zwiększanie ryzyka infekcji SARS-CoV-2

- nie zaleca się w dobie pandemii COVID-19 rozpoczynania leczenia w monoterapii z uwagi na opóźniony efekt terapeutyczny przy jednoczesnej możliwości wcześniejszego wystąpienia powikłań

- dopuszczalne jest rozpoczęcie terapii skojarzonej w połączeniu z lekami biologicznymi tylko w przypadkach NChZJ o szczególnie ciężkim przebiegu, po wnikliwej analizie bilansu korzyści i ryzyka

- u pacjentów > 65 roku życia lub z chorobami przewlekłymi, którzy pozostają w długotrwałej remisji klinicznej, należy rozważyć odstawienie.

3. Leki anty-TNF (adalimumab, infliksymab)

- nie ma dowodów na zwiększanie ryzyka infekcji SARS-CoV-2

- należy rozważyć monoterapię, dlatego lekiem preferowanym przy rozpoczynaniu nowej terapii jest adalimumab (mniejsze ryzyko wytworzenia przeciwciał w porównaniu z infliksymabem). Ponadto forma podskórna zmniejsza konieczność wizyt w ośrodku leczącym

- zmiana formy podania z dożylną na podskórną jedynie w celu zmniejszenia konieczności wizyt w ośrodku nie jest zalecana.

4. Lek przeciw integrynie $\alpha 4\beta 7$ (wedolizumab)

- nie ma dowodów na zwiększanie ryzyka infekcji SARS-CoV-2

- lek preferowany zwłaszcza w leczeniu pacjentów starszych, według dotychczasowych danych w najmniejszym stopniu wpływa na wzrost ryzyka infekcji towarzyszących.

5. Lek anty-IL12/23 (ustekinumab)

- nie ma dowodów na zwiększanie ryzyka infekcji SARS-CoV-2

- zaletą jest forma podania podskórna w leczeniu podtrzymującym.

6. Inhibitory kinaz Janusowych (tofacitinib)

- nie ma dowodów na zwiększanie ryzyka infekcji SARS-CoV-2.

7. Preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA)

- nie ma dowodów na zwiększanie ryzyka infekcji SARS-CoV-2

- w przypadku objawów łagodnego zaostrzenia należy w pierwszej kolejności zoptymalizować dawkę preparatów podawanych doustnie oraz rozważyć leczenie miejscowe.

Postępowanie z pacjentem z NChZJ podejrzanym o COVID-19 lub chorującym na COVID-19

W chwili obecnej nie dysponujemy jednoznacznymi dowodami świadczącymi o zwiększonym ryzyku ciężkiego przebiegu COVID-19 lub zgonu u pacjentów, przyjmujących leki immunosupresyjne/immunomodulujące. Tym niemniej, biorąc pod uwagę mechanizm działania, w przypadku podejrzenia COVID-19 należy rozważyć odstawienie tiopuryn, a także tofacitinibu. Leki te bowiem zmniejszają liczbę krążących limfocytów CD4+, co może wiązać się z dłuższym czasem trwania infekcji i cięższym przebiegiem COVID-19. Mechanizm działania terapeutycznego metotreksatu nie powinien wpływać na przebieg infekcji SARS-CoV-2, ale również należy rozważyć odroczenie kolejnej dawki leku. Dawka leków biologicznych powinna być także odroczone do czasu wykluczenia zakażenia SARS-CoV-2. Należy unikać stosowania wysokich dawek steroidów (≥ 20 mg prednizolonu) i rozważyć przyspieszoną redukcję dawki tej grupy leków. Podejmując decyzję o zmianie leczenia należy zawsze brać pod uwagę ryzyko związane z zaostrzeniem NChZJ [7-9].

W przypadku potwierdzenia COVID-19 u chorego z NChZJ w remisji należy rozważyć odstawienie wszystkich leków (poza preparatami 5-ASA i lekami objawowymi, jeśli są stosowane). Średni czas trwania COVID-19 wynosi zazwyczaj 3-4 tygodnie, tak więc odstawienie leków na taki czas nie powinno wpłynąć negatywnie na przebieg NChZJ. W przypadku potwierdzenia COVID-19 u chorego z aktywną postacią NChZJ, decyzje terapeutyczne powinny być podejmowane interdyscyplinarnie i ze szczególną ostrożnością, a grupą leków których należy unikać są steroidy w wysokich dawkach [1,5].

Piśmiennictwo:

1. British Society of Gastroenterology (BSG) advice for management of inflammatory bowel diseases during the COVID-19 pandemic. <https://www.bsg.org.uk/covid-19-advice/bsg-advice-for-management-of-inflammatory-bowel-diseases-during-the-covid-19-pandemic/>
2. Monteleone G, Ardizzone S. Are patients with inflammatory bowel disease at increased risk for Covid-19 infection? J Crohns Colitis 2020; DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjaa061](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa061)
3. Ferreira de Abreu CM. 1st Interview COVID-19 ECCO Taskforce, published March 13, 2020; <https://www.ecco-ibd.eu/publications/covid-19.html>
4. Zhu LR, Mao R, Fiorino G, Schneider T; 2nd Interview COVID-19 ECCO Taskforce, published March 20, 2020; <https://www.ecco-ibd.eu/publications/covid-19.html>
5. Kappelman MD, Ungaro R; 3rd Interview COVID-19 ECCO Taskforce, published March 27, 2020; <https://www.ecco-ibd.eu/publications/covid-19.html>

6. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet* 2020;395:683-4.
7. Zhou F, Ting Y, Ronghui D, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
8. Lamb et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults *Gut* 2019;68:s1-s106. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484>
9. Wisniewski A, Kirchgesner J, Seksik P et al. Increased incidence of systemic serious viral infections in patients with inflammatory bowel disease associates with active disease and use of thiopurines. *UEGJ* 2019; <https://doi.org/10.1177/2050640619889763>