

Inflammatory bowel diseases and SARS-CoV-2 infection



Dr. Daniela Stoyanova

Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria

The article discusses the up-to-date recommendations for the prevention, follow-up and treatment of the patient population with inflammatory bowel disease (IBD) during the pandemic resulting from the spread of SARS-CoV-2. Under these circumstances, the immunosuppressed patients face numerous risks, and with the current lack of reliable treatment and available vaccine, measures to prevent spread of the infection, appropriate laboratory screening, control of the underlying disease, and provision of timely and adequate medical information are key.

keywords:

IBD, SARS-CoV-2, immunosuppression, COVID-19

ВЪЗПАЛИТЕЛНИ ЧРЕВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И ИНФЕКЦИЯТА СЪС SARS-COV-2



д-р Даниела Стоянова

Клиника по гастроентерология, ВМА, гр. София

Статията разглежда актуалните препоръки за превенция, проследяване и лечение на пациентската популация с възпалителни чревни заболявания (ВЧЗ) по време на настъпилата пандемия в резултат на разпространението на SARS-CoV-2. В тези условия рисковете за имunosупресирани пациенти са многобройни и при настоящата липса на надеждно лечение и налична ваксина мерките за предпазване от заразяване, подходящ лабораторен скрининг за инфекция, контрол на основното заболяване и осигуряване на навременна и адекватна медицинска информация са ключови.

Клиничен случай

53-годишна жена с дългогодишен улцерозен колит и аксиална спондилоартропатия е на лечение с биоподобен инфликсимаб и метотрексат, в стабилна ремисия. Няма съществени съпътстващи заболявания, непушачка е. В хода на пандемията е контактна на заразен със симптоми на COVID-19. Първоначалният негативен

PCR тест след 4 дни е последван от позитивен (ден 0), седмица след последната инфузия на инфликсимаб. Хоспитализирана е с оплаквания от обща отпадналост, суха мъчителна кашлица, треска със субфебрилитет, болки в очите, главоболие. Физикалният преглед показва лек фарингит, от изследванията – левкопения (2.2G/l) за сметка на неутропения и изразена моноцитоза (30%);

биохимията е в норма. Серологичните проби за груп А и В са негативни. Поради липса на пулмонална находка не е извършена рентгенография на бял гроб. Проведено е симптоматично лечение с бавно подобрение. На ден 14 при липса на симптоми пациентката е все още с позитивен PCR, но е дехоспитализирана с антибиотична опашка (азитромицин). Документира се гвукратно негативен

Ключови думи:

ВЧЗ, SARS-CoV-2, имunosупресия, COVID-19

вен PCR след ден 28, липсва релапс на симптоми. Лечението с инфликсимаб по обичайната схема през 8 седмици е възобновено на ден 53, заедно с метотрексат.

Документираният случай на пациент с възпалително чревно заболяване (ВЧЗ), инфектиран с новия коронавирус, е с успешен завършек, и няма да бъде последният. След осъзнаването за риска за имunosупресирани пациенти независимо от тяхното заболяване (ревматоидно, онкологично, трансплантрани и др.) посланията, отправяни към тези пациентски групи първоначално бяха доста рестриктивни. Впоследствие, с натрупване на все по-голям брой пациенти, срещнали се с вируса, се формулираха и по-конкретни напътствия от различните медицински организации с ясното съзнание, че вирусът ще остане с нас още доста време.

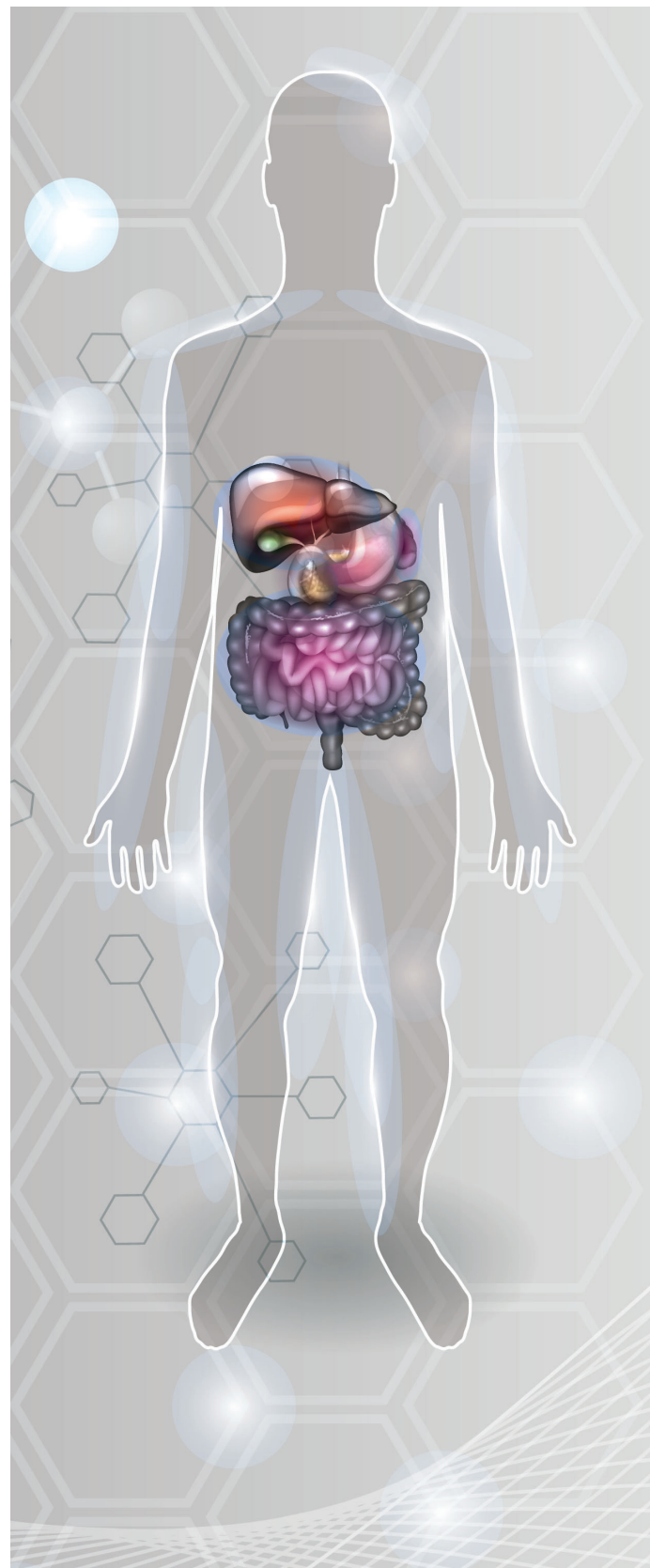
Въпреки първоначалните страхове, че имunosупресирани ще бъдат масово покосени от COVID-19, броят на заболялите с ВЧЗ пациенти, два месеца след обявяването на пандемията, остава много нисък по данни на уеб-базиран регистър (при екстраполация с болестността от ВЧЗ в Европа и САЩ)^[1]. Разбира се, много от тях са асимптомни и не са изследвани въобще. Ето защо, поради липсата на публикувани сигурни епидемиологични данни на този етап не може да се каже, че пациентите с ВЧЗ са по-склонни да се заразят с вируса, отколкото останалите индивиди^[2].

Концепцията за вируса и ефекта му при

пациентите с ВЧЗ на имunosупресия

Установено е, че в сравнение със здравите индивиди пациентите с активно ВЧЗ експресират в тъканите си многократно повече ACE-2 (ангиотензин конвертиращ ензим-2), както и сериновата протеаза, които осигуряват проникването на вирусния spike протеин в клетките на гостоприемника^[3,4]. Вирусът се открива в клетките на стомаха, дуоденума и ректалната лигавица на заболялите^[5]. Вирусни частици се откриват в изпражненията на преболедувалите много след като слюнката е негатовирала, но клиничната значимост на този факт все още не е категорична^[6]. В началната фаза на инфекцията интерферон и стимулираните от него гени на вродения имунитет могат да ограничат вирусната репликация; в късните фази бързото освобождаване на големи количества проинфламаторни цитокини (напр. IL-6, IL-2R) може да отключи синдрома на остър респираторен дистрес (ARDS)^[7].

На база предходен опит от епидемичните вълни със SARS-CoV-1 и MERS-CoV, протекли симптоматично, е установено, че стероидите във високи дози не помагат за овладяването на симптомите на инфекцията и ARDS, дори има риск от влошаване, тъй като забавят вирусния клирънс. Поради това тяхната употреба не се препоръчва, а при вече започнат прием пациентите е желателно да прекратят използването им възможно най-бързо^[8]. По отношение на употребата на имуномодулатори (тиопурини и метотрексат) няма категорично заключение какъв е ефектът на медикаментите *in vivo* върху вирусната репликация.



Отделянето на интерферон-гамма и TNF от CD4+ Т-клетки е асоциирано с тежко протичане на инфекцията, ето защо инхибирането на TNF е възприето като възможен подход за лечението на „цитокиновата буря“. Ведолизумаб и устекинумаб нямат ефект върху вирусната репликация. Тофацитиниб, на база доказана реактивация на херпес зостер вируса, предразполага към инхибиция на противовирусния имунитет, но от друга страна, може да облекчи тежък ход на COVID-19^[3].

Временното спиране на приема на медикаменти обаче е със съмнителна ефективност поради сравнително дългия им полуживот (стероиди >24 ч.; тиопурины 7 дни; метотрексат 6 ч.; тофацитиниб 3 ч.; инфликсимаб 7-12 дни; адалимумаб 10-20 дни; устекинумаб 19 дни, ведолизумаб 25 дни) и изискването да минат 5½ полуживота до достигане на много ниска серумна бионаличност, която не винаги корелира с остатъчния ефект върху имунната система^[3].

В резултат на усилията на Международната организация за ВЧЗ (IOIBD), базирано на RAND/UCLA подход, група експерти окачествиха различни становища за поведение при пациентите, съобразно статуса им по отношение на инфекцията, провежданото лечение и тежестта на заболяването им^[10]. Заключениета им са класифицирани като подходящи (правилни), неподходящи (неправилни) и неопределени в съответната клинична ситуация; те нямат стойност на консенсусни препоръки и подлежат на актуализация при натрупване на нови данни за COVID-19.

В препоръките на IOIBD от март 2020

Пациентите с ВЧЗ не са с повишен риск от заразяване със SARS-CoV-2 спрямо останалите хора и независимо от използваното лечение. Не е ясно обаче дали наличието на ВЧЗ увеличава риска инфекцирането със SARS-CoV-2 да доведе до развитие на COVID-19 и да предскаже по-висок риск от смъртен изход. Наличието на стома и на илеален пауч не увеличава риска от развитие на COVID-19. Пациентите с ВЧЗ на имуномодулираща терапия трябва да отложат несъществени пътувания, планови ендоскопии и операции.

Лечението с 5АСА е напълно безопасно при пациентите с ВЧЗ и не трябва да бъде прекратявано независимо от ситуацията с коронавируса.

Лечението с *будезонид* не повишава риска от инфекциране или заразяване с коронавируса, следователно може да бъде продължено. Не е ясно дали при установяване на инфекция или развитие на COVID-19, то трябва да бъде преустановено.

Лечението със *стероиди* в доза ≥ 20 mg/дн. е възможно да увеличи риска от заразяване с коронавирус при контакт със заразен индивид, както и да увеличи риска от развитие на симптоматично заболяване. Пациентите на такава терапия е желателно да намалят дозата на приемания стероид постепенно. При данни за инфекциране с коронавирус или развитие на COVID-19 дозата на стероидите трябва да бъде намалена или спряна според ситуацията.

Не е категорично становището дали употребата на *тиопурины* и *метотрексат* увеличават риска от заразяване и развитие на симпто-

матично заболяване. Препоръката е лечението с тези медикаменти да продължи в обичайната доза. Лечението с тиопурины при установяване на инфекция с коронавирус или развитие на COVID-19 трябва да бъде преустановено. Не е категорична препоръката за продължаване на приема на метотрексат при наличие на асимптомна инфекция, но трябва да бъде спряно при развитие на COVID-19.

Не е категорично становището дали пациентите на *комбинирана терапия с анти-ТНФ* и *имуномодулатор* трябва да намалят/спрат имуномодулатора за превенция срещу заразяване, но е препоръчително да го направят при доказана инфекция, независимо дали е симптоматична.

По отношение на *монотерапията с анти-ТНФ*, тя може да бъде продължена в непроменена доза и периодичност, въпреки че не е категорично дали увеличава риска от заразяване и развитие на COVID-19. Не е ясно дали тя може да бъде продължена безопасно при документирано заразяване, но е препоръчително да бъде спряно при клинична картина на COVID-19.

Не е категорично становището дали употребата на *тофацитиниб* увеличава риска от заразяване и развитие на симптоматично заболяване. Препоръката е лечението с този медикамент да продължи в обичайната доза. Лечението с тофацитиниб при установяване на инфекция с коронавирус или развитие на COVID-19 трябва да бъде преустановено.

Лечението с *ведолизумаб* е безопасно и може да бъде продължено, не е категорично дали трябва да бъде спряно при развитие на COVID-19, но може да продължи с повишено вни-

Ключови послания

мание при липса на симптоми.

Лечението с *устекинумаб* е безопасно и може да бъде продължено, освен ако не се развие симптоматична инфекция.

При пациентите с доказан позитивен тест за инфекция, чието лечението е преустановено, последното може да бъде подновено след 14 дни, при условие че не развият симптоми на COVID-19.

Спорна е препоръката дали изборът на медикаменти за лечение на умерено тежка и тежка форма на ВЧЗ (новооткрито или рецидивно) да бъде същият като в ерата преди поява на коронавируса.

При пациентите, развили COVID-19, имunosупресивното лечение може да бъде възобновено след два негативни PCR теста от назофарингеална проба; по-слаба е подкрепата за препоръката това да се случи след пълно отшумяване на симптомите на болестта.

Препоръки за неотложна ендоскопия при пациенти с ВЧЗ

Поради доказаната аерозолна и фекално-орална трансмисия на вируса ендоскопските зали остават място, високорисково за прехвърляне на заразата от инфектирани пациенти. Ето защо пълната защитна екипировка (очила, маска с висока защита, шапка, ръкавици, калцун, еднократен халат) е задължителна. Щателната дезинфекция на зали и апаратура между процедурите намалява риска от заразяване на следващите пациенти^[9].

Iacucci et al. от Университета в Бирмингам предлагат четири вида ситуации, при които ендоскопията при пациенти с ВЧЗ трябва да се счита за неотложна^[11]. Първата е за доказване на ново заболяване. На първо място обаче трябва да бъде изключена възможността симптомите да се дължат на чревна инфекция или чревна манифестация на коронавируса, както и на синдром на гразнимото черво. Вторият случай на неотложна ендоскопия е за потвърждаване на тежък тласък на болестта, но това става по преценка на лекуващия екип и при условие, че колоноскопия не е извършвана през последните 3 месеца. В ситуация на чревна обструкция спешната ендоскопия е метод за избор при пациенти с улцерозен колит, докато образните изследвания са за предпочитане при болестта на Крон, като при необходимост може да се предприеме балонна дилатация на анастомотична стриктура. При пациенти с първичен склерозиращ холангит необходимостта от спешен дренаж на жлъчното дърво трябва да стане след предварително уточняване на статуса на коронавируса.

Уеб-базиран регистър на пациентите с ВЧЗ, инфектирани с новия коронавирус (SECURE-IBD Database)

Университетът Chapel Hill, Северна Каролина съвместно с Icahn School of Medicine в Mount Sinai, Ню Йорк разработиха международна онлайн

платформа за регистриране на потвърдени случаи на инфектирани пациенти независимо от тяхната възраст и наличие на симптоми, което стартира в средата на март 2020 г. Тя е свободно достъпна на сайта <https://covidibd.org/>^[11]. Целта е да се документира еволюцията на заболяването и крайния му изход (оздравяване или смърт). Към средата на май 2020 г. в регистъра са документирани почти 1 100 случая, като водещи по брой пациенти са САЩ, следвани от Испания, Франция и Италия. Информацията на сайта се предоставя с уговорката, че много от асимптоматичните случаи не са доказани и може да останат извън този регистър, поради което в него може да възникне тенденция към свръхрепрезентиране на по-тежките случаи. Една трета от регистрираните пациенти са били хоспитализирани, а общият дял на смъртните случаи е 10%, сред които леко превалят пациентите с умерена и тежка форма на ВЧЗ. Рискови фактори се оказват възрастта >60 год. и наличието на повече от две съпътстващи заболявания. Не се открива значима разлика при леталния изход в зависимост от пола, вида на ВЧЗ, статуса пушач/непушач. При пациентите с настъпил смъртен изход превалява съпътстващо лечение с кортикостероиди (над 40% от пациентите) (орални, парентерални и/или топикални), в доста по-малък процент е честотата на употреба на имуномодулаторите, тофацитиниб и комбинираното биологично и имуномодулаторно лечение. Сравнително безопасно се оказва лечението с ведолизумаб и устекинумаб, както и монотерапията с анти-ТНФ медикаменти.

Методи за превенцията на инфекцията

На първо място, разбира се, са общоприетите мерки за социално дистанциране и лична хигиена. Въпреки отпадането на всеобщата карантинна, предвид на непредсказуемо дългия период, в който вирусът ще продължава да циркулира в общността, рестриктивният подход е препоръчителен за всички пациенти с потиснат имунитет. В това се включва минимизиране на посещения в обекти с висок риск от заразяване (медицински заведения, лаборатории, аптеки), места със струпване на много хора (вкл. обществен транспорт) и други обществени обекти независимо от целта, деконтаминация на повърхности и предмети. Дистанционните методи за консултация с лекуващия екип набират скорост и вероятно в бъдеще ще се превърнат в удобна и ефективна алтернатива на визитите в лекарския кабинет. Достъп до инфузионни центрове трябва да бъде осигурен на всички пациенти на поддържащо лечение, при спазване на протокол за скрининг за коронавирус. При логистични трудности или високорискови пациенти може да бъде обмислена смяна на инфузионните медикаменти с подкожни/перорални варианти.

Не на последно място медицинският персонал, отговарящ за пациентската популация с ВЧЗ, остава най-надежният източник на информация за пациентите както по отношение на лечението и превенцията на усложненията, така и в предотвратяване на дезинформацията, която може да застраши тяхното здраве^[9]. ■

книгопис:

1. Brenner EJ, Ungaro RC, Colombel JF, Kappelman MD. SECURE-IBD Database Public Data Update. covidibd.org. Accessed on 05/15/20.
2. D'Amico F, Peyrin-Biroulet L, Danese S Inflammatory bowel diseases and COVID-19: the invisible enemy. *Gastroenterology*. 2020 Apr 16. pii: S0016-5085(20)30515-1.
3. Rubin DT, Abreu MT, Rai V, Siegel CA, on behalf of the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease, Management of Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis During the COVID-19 Pandemic: Results of an International Meeting. *Gastroenterology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.002>.
4. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. March 2020. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
5. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. March 2020. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.055.
6. Ianiro G, Mullish BH, Kelly CR, et al. Screening of faecal microbiota transplant donors during the COVID-19 outbreak: suggestions for urgent updates from an international expert panel. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. March 2020. doi:10.1016/S2468-1253(20)30082-0.
7. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529-539. doi:10.1007/s00281-017-0629-x.
8. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473-475. doi:10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
9. Higgins PDR, Ng S, Danese S, Rao K. The Risk of SARS-CoV-2 in Immunosuppressed IBD Patients Crohns Colitis 360. 2020 Apr;2(2):otaa026. doi: 10.1093/crocol/otaa026.
10. IOIBD Update on COVID19 for Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. <https://www.ioibd.org>.
11. Iacucci M, Cannatelli R, Labarile N, Mao R, Panaccione R, Danese S, Kochhar GS, Ghosh S, Shen B. Endoscopy in inflammatory bowel diseases during the COVID-19 pandemic and post-pandemic period. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr 16. pii: S2468-1253(20)30119-9.