

# Doporučení pro léčbu idiopatických střevních zánětů v době pandemie COVID-19

Milan Lukáš a Pracovní skupina pro IBD, ČGS-ČLS JEP

Klinické a výzkumné centrum pro idiopatické střevní záněty

Klinické centrum ISCARE a.s. a 1. LF UK v Praze

## Úvod

Současná pandemie koronavirem – SARS-CoV-2 evokuje řadu otázek především u chronicky nemocných, kterými jsou pacienti s Crohnovou chorobou a s ulcerózní kolitidou. Vzhledem k rychlosti vzniku a šíření této infekce a relativně krátkodobým zkušenostem, jsou odpovědi na otázky zatím neúplné a kusé, tak jak byly v polovině měsíce dubna roku 2020 v dostupné literatuře zaznamenány. Coronaviry představují rodinu sedmi RNA virů, které mají afinitu k dýchacím cestám a v posledních dvaceti letech byly příčinou dvou velkých epidemií. SARS-CoV-2 je v pořadí sedmý coronavirus, který je schopen vyvolat onemocnění u lidí. Analýza jeho genomu ukázala, že z 82% je totožný s jiným virem způsobující akutní dechovou tíseň a to s SARS-CoV. Pozdější výzkumy potvrdily, že S („spike“) proteiny vytvářené těmito respiračními viry mají vysokou afinitu k ACE-2 receptoru (angiotensin-konvertující enzym 2) a skrze něho proniká virus do nitra napadené buňky.

V letech 2002-2003 se objevila epidemie SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) za jehož původce byl určen virus SARS-CoV. Druhá epidemie byla zaznamenána v roce 2012 a označena jako MERS-CoV (Middle Eastern Respiratory Corona Virus). Nový kmen koronaviru byl detekován v prosinci 2019 v čínském Wuhanu a dne 12. 2. 2020 byl pojmenován jako SARS-CoV-2 a onemocnění tímto virem vyvolané bylo označeno jako COVID-19. Dne 11. 3. 2020 WHO klasifikovala průběh a šíření nemoci COVID-19 jako celosvětovou pandemii (1).

## Patogeneze COVID-19

Podle M. Neuratha, významného německého gastroenterologa a imunologa, je možné patogenezi nemoci COVID-19 rozdělit do tří fází. V první dochází k invazi SARS-CoV-2 do buněk zprostředkované proteinem ACE-2, který funguje jako receptor pro „spike“ proteiny SARS-CoV-2. ACE-2 je zvýšeně exprimován na povrchu epitelálních buněk sliznice dýchacích cest a plic, ledvin a také distálního tenkého střeva, tlustého střeva a na hepatocytech. (Neurath M: nepublikované sdělení).

Ve druhé fázi dochází k rozvoji zánětlivé reakce na sliznici dýchacích cest a v plicích. U většiny nemocných díky efektivnímu účinku protivirové imunity je potlačeno množení viru a po té nastává útlum zánětlivé reakce. Na této příznivé reakci se účastní především B-lymfocyty a T-regulační lymfocyty. Po určité době, která se pohybuje od 7 do 14 dnů, dochází u většiny pacientů úplná rezoluce. Bohužel u některých nemocných dochází k rozvoji třetí fáze choroby, která je charakterizována „cytokinovou bouří“ s neutrofilii a je zprostředkována nadprodukcí interleukinu-6 (IL-6). Průběh zánětu je v této situaci extrémně těžký a vede ke klinickým projevům akutní dechové tísně (ARDS) a k multiorgánovému selhání a sekundární bakteriální superinfekci. Předběžná data ukázala, že podání receptorového antagonisty IL-6R tocilizumabu má příznivý efekt na snížení „cytokinové bouře“ a zlepšení prognózy těchto nemocných. V současné době s tímto preparátem probíhají klinické zkoušky.

SARS-Cov-2 RNA byla detekována ve stolici, ve které na rozdíl od dýchacích cest perzistovala významně déle, dokonce i po negativě RT-PCR RNA v dýchacích cestách (2).

Recentně publikovaná práce z mnichovského pracoviště se zabývala virologickým zhodnocením devíti nemocných s lehkým průběhem nemoci COVID-19. Analýza ukázala, že masivní replikace viru probíhá v orofaryngu v prvních pěti dnech po nákaze. I když ve stolici nakažených pacientů byla také detekována virová RNA u žádného pacienta nebylo možné potvrdit přítomnost viabilního viru. Možnost nákazy fekálně-orální cestou je tímto zjištěním do určité míry zpochybněna. Virová RNA byla přítomna ve stěrech z nosu a z orofaryngu do druhého týdne od vzniku symptomů, kdežto přítomnost RNA ve sputu a ve stolici přetrvávala až do třetího týdne u šesti z devíti nemocných, a to navzdory úplné klinické úpravě stavu. Sérokonverze tj. vymizení IgM protilátek a objevení se IgG se objevila u 50% nemocných v sedmém dnu po infekci a u všech nemocných ve dnu 14 od nákazy. Jednorázové provedení stěru z nasofaryngu má vysokou senzitivitu v době začátku infekce. V tom je zřetelný rozdíl proti infekci SARS, hodnocené stejnou metodou RT-PCR RNA v Hong-Kongu v roce 2004, u které bylo pouze 38 z 98 vzorků z nasofaryngu pozitivních. Virová nálož byla v případě SARS-CoV maximální sedmý až desátý den po infekci, kdežto v případě SARS-CoV-2 je to mnohem dříve kolem pátého dne. Rovněž maximální virová nálož je v případě nového koronaviru asi 1000x větší v porovnání se SARS-CoV (3).

### **Klinické projevy COVID-19**

Podle klinické závažnosti a průběhu nemoci je možné rozdělit nemocné do čtyř kategorií: **mírná forma** je podobná běžnému nachlazení, **obvyklá forma** nemoci bývá spojena s horečkami, kašlem a dušností; **těžká forma** vede ke vzniku syndromu dechové tísně a nutnosti umělé plicní ventilace a

**fulminantní forma** nemoci je spojena s multiorgánovým selháním a sekundární hemofagocytovou-lymfocytózou, která má vysokou mortalitu. Lymfopenie je u nemocných s vyvinutou formou COVID-19 nepříznivým prognostickým ukazatelem. Zkušenosti z Číny a Itálie ukazují, že cca 10% nemocných se symptomatickým průběhem COVID-19 si vyžádá hospitalizaci na jednotce intenzivní péče a 3% z nich zemře. I když dominantním symptomem infekce SARS-Cov-2 jsou horečky (98.6%), únava (69.6%), suchý dráždivý kašel (59.4%), myalgie (34.8%) a dušnost (31.2%), nejsou gastrointestinální projevy onemocnění COVID-19 úplně vzácné (4). Podle některých retrospektivních analýz přicházejících z místa vzniku této infekce z provincie Hubei ve střední části Číny, jsou trávicí projevy nemoci vyjádřeny především u nemocných s těžkým a fulminantním průběhem nemoci. Jde především o nauzeu, zvracení, průjemy a bolesti břicha (5,6). Retrospektivní analýza 1141 případů z nemocnice Zhongang, Wuhanské university zahrnující případy COVID-19 od počátku ledna do 20. února 2020 ukázala, že 183 (16%) nemocných mělo vyjádřenou gastrointestinální symptomatologii, dvě třetiny z nich popisovali ztrátu chuti k jídlu, nauzeu a zvracení, třetina z nich měla bolesti v břiše a průjemy. Téměř všichni nemocní s GI symptomatologií měli současně pozitivní CT nález na plicích, mírně zvýšenou hodnotu CRP (průměr 18.7mg/l) a doba od vzniku prvních příznaků do stanovení diagnózy byla v průměru 3.5 dne. Ze 183 nemocných celkem 7 pacientů zemřelo na progresivní respirační selhání a 176 z nich se uzdravilo (7).

### **Představují nemocní s IBD rizikovou skupinu?**

U nemocných s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou, zvláště u osob s těžším nebo vleklým průběhem nemoci jsou popisovány častější virové, bakteriální i mykotické infekce. Zvláště je tomu u pacientů, kteří dostávají imunosupresivní léčbu thiopuriny, biologickými léčivými nebo systémově účinkujícími kortikosteroidy. Proto nepřekvapí obava, že IBD pacienti by mohli být ve zvýšeném riziku získání infekce SARS-CoV-2 a mohli by také inklinovat k těžšímu průběhu nemoci COVID-19. Naštěstí tomu tak není a data z klinické praxe a také z nově vytvořeného registru SECURE-IBD ani z mezinárodního pediatrického registru, tomu vůbec nenasvědčují (13). Z patofyziologického hlediska je zde několik momentů, které toto pozitivní stanovisko mohou vysvětlovat.

- a) Protein ACE-2 představuje receptor a klíčovou cílovou strukturu pro vniknutí SARS-CoV-2 do buňky. Existují dvě formy tohoto receptoru. První je kompletně vyvinutá forma, která je trans-membránově zakotvená na epiteliálních buňkách dýchacích cest a pneumocytech, na kterou se váží S proteiny SARS-CoV-2. Druhou a inkompletní formou ACE-2 je solubilní varianta bez vytvořené trans-membránové části. Studie in vitro ukázaly, že tato druhá forma představuje „kompetitivní interceptor“ pro SARS-CoV-2 a snižuje vazbu virových partikul na povrch

epiteliálních buněk a tím možnost vzniku infekce. Tato druhá, solubilní forma ACE-2 se zvýšeně vytváří právě u pacientů s IBD (8).

- b) D. McGovern, americký imunolog, nedávno prezentoval výsledky studie zaměřené na expresi ACE-2 na epiteliálních buňkách tenkého střeva u nemocných s Crohnovou chorobou a zdravých dobrovolníků. Překvapivě ukázal, že exprese tohoto receptoru je u nemocných s inaktivní i aktivní Crohnovou chorobou nižší v porovnání s běžnou populací (nepublikované sdělení).
- c) In vitro studie provedené již před několika lety ukázaly, že 6-merkaptopurin, 6-thioguanin a mykofenolát mofetil inaktivují tzv. „papain-like“ proteázy, které jsou produkovány koronavirem (MERS-CoV) způsobujícího akutní respirační onemocnění s vysokou mortalitou označované jako MERS (Middle-East Respiratory Syndrom). V tomto ohledu by mohla dlouhodobá léčba thiopuriny působit spíše protektivně před nákazou SARS-CoV-2. Je opodstatněný předpoklad, že imunosupresivní nebo anticytokinová léčba by mohla působit naopak protektivně a bránit rozvoji těžkého poškození při indukované „cytokinové bouři“ u rizikových nemocných (9).
- d) Data získaná ze SECURE-IBD Registry (Surveillance Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion) jsou spíše uklidňující (viz níže). Jedná se o mezinárodní registr IBD nemocných infikovaných SARS-CoV -2, který vznikl na základě spolupráce několika odborných společností (IOIBD, CCFA, ECCO, NASPGHAN a AOCC). Registr byl založen a je udržován organizací IOIBD (International Organization for the Study of IBD). Tato organizace u nás není příliš známá, jedná se o menší cca 100členou skupinu odborníků z celého světa založenou S. Truelovem z Oxfordu J. Kirsnerem z Chicaga na počátku osmdesátých let minulého století. V posledních letech tato skupina významně doplňuje aktivity ECCO s ohledem na doporučení léčby, stanovení terapeutických cílů, monitorování a vedení klinických studií. Američtí gastroenterologové M. Kappelman (Chapel Hill) a R. Ungaro (New York) tento celosvětový registr vytvořili. Do registru jsou prospektivně zařazováni nemocní s prokázanou infekcí (SARS-CoV-2) a/nebo s prokázaným onemocněním COVID-19. Celkem se do této aktivity zapojilo již 33 států, včetně České republiky ([www.covidibd.com](http://www.covidibd.com)).

#### **Data ze SECURE-IBD Registru**

V pondělí 13. dubna 2020 bylo v registru SECURE-IBD zařazeno celkem 483 IBD nemocných s infekcí SARS-CoV-2, z nichž 155 bylo reportováno ze Spojených států, 81 pacientů ze Španělska, 49 z Itálie). Z České republiky byly zařazeni čtyři pacienti. Celkem 285 nemocných mělo základní diagnózu Crohnovy nemoci a 195 nemocných s ulcerózní kolitidou. Těžký průběh nemoci, který si vyžádal pobyt na jednotce intenzivní péče a umělou plicní ventilaci

byl uveden u 5% nemocných s Crohnovou chorobou a u 11% nemocných s ulcerózní kolitidou. Úmrtí byla zjištěna v 5ti případech u Crohnovy nemoci (2%) a v 11 případech s ulcerózní kolitidou (6%). Pro srovnání v české populaci bylo ze 6657 prokázaných infekcí SARS-CoV-2 zaznamenáno ke dni 20.dubna 181 úmrtí, což představuje hrubou úmrtnost cca 2,71%. Těžký průběh choroby byl zaznamenán v obou pohlavích stejně u 21 mužů (8%) a 15 žen (7%). Celkem zemřelo 16 pacientů, z nichž 11 nemocných (68%) bylo starších šedesáti let. Z 34 nemocných, kteří měli systémové kortikoidy, muselo mít 9 (26%) umělou plicní ventilaci a 4 pacienti zemřeli. Celkem 183 pacientů s COVID-19 užívalo imunosupresivní léčbu thiopuriny nebo metotrexátem, pouze 4 z nich vyžadovali přijetí na jednotku intenzivní péče a jeden pacient zemřel. Kombinovaná terapie anti-TNF a imunosupresivní léčba byla dokladována u 47 IBD pacientů s COVID-19, pět z nich muselo být léčeno na jednotkách intenzivní péče a dva zemřeli. Těžký průběh COVID-19 u IBD pacientů na léčbě vedolizumabem nebo ustekinumabem byl zjištěn u třech resp. jednom případě, žádný z nich nezemřel ([www.covidibd.com](http://www.covidibd.com)).

### **Rizikové skupiny IBD nemocných**

Na základě zkušeností ze SECURE-IBD Registru je možné konstatovat, že nejrizikovější skupinou jsou nemocní starší 60ti let, protože většina úmrtí byla zaznamenána u osob této věkové kategorie. Tento nálezný věk kopíruje situaci v běžné populaci. Druhou ohroženou skupinou jsou nemocní s koincidujícími závažnými onemocněními jako je diabetes mellitus, arteriální hypertenze a pokročilé kardiovaskulární a plicní choroby. Z hlediska IBD jsou riziková nemocní s trvalou vysokou aktivitou střevního zánětu. Další rizikovou skupinou jsou nemocní s těžkými, devastujícími následky IBD na trávicí trubici, jako je syndrom krátkého střeva, nutnost dlouhodobé parenterální výživy. Předběžná data podporují představu, že vysoko-dávkované kortikosteroidy mají negativní vliv na možnost získání infekce a těžšího průběhu nemoci COVID-19. Nicméně informace z Číny a italského Bergamo svědčí proto, že u nemocných s velmi těžkým průběhem COVID-19 pneumonie došlo po zavedení krátkodobé léčby metylprednisolonem ke zlepšení stavu (10). Nemocní ze všech uvedených rizikových skupin by měli být v této době izolováni v domácí karanténě a měla by být minimalizována možnost nákazy vystavenou pracovní neschopností.

### **Proti-zánětlivá konvenční terapie a infekce COVID-19**

Níže uvedené závěry vznikly na základě diskuze v průběhu několika videokonferencí, kterých se zúčastnilo celkem 89 IBD expertů z celého světa. Výsledky byly formovány na základě RAND/UCLA panelu, který se využívá ke zjištění názoru expertů na určité nejasné otázky, pro které nejsou dostupné jednoznačné medicínské důkazy. Celé spektrum odpovědí bylo seřazeno od naprosto nepatřičných až po absolutně souhlasných na škále od 1 do 9. Souhrnné odpovědi na otázky ohledně vhodnosti podávání jednotlivých medikamentů v průběhu epidemie SARS-CoV-2 byly následující.

### ***I. Aminosalicyláty:***

Mesalazin je lék, který se využívá především u nemocných s ulcerózní kolitidou v podobě celkové léčby tabletami či granuláty nebo v podobě lokální, pomocí čípků či klyzmat. Jedná se o nejbezpečnější lék z celého armamentaria medikamentózní terapie. Dávky jakékoliv formy mesalazinu by se neměly redukovat, protože mesalazin nemá větší dopad na imunitní odpověď. Tato léčba by měla probíhat bez omezení také u nemocných s prokázanou infekcí SARS-CoV-2 a také u osob s projevy nemoci COVID-19.

### ***II. Kortikosteroidy:***

Topické steroidy v našich podmínkách představuje hojně využívaný budesonid. Terapie budesonidem by měla probíhat bez omezení. Platí to pro všechny perorální a lokální formy budesonidu. Po perorálním podání se budesonid z 90% odbourává při prvním průchodu játry (first pass effect), proto nejsou při této léčbě vyjádřeny významné systémové kortikoidní efekty a terapie nemá rovněž negativní vliv na clearance virové nákazy. U pacientů s prokázanou infekcí SARS-CoV-2 a také nemocných s klinicky manifestním mírnými projevy COVID-19 nebylo dosaženo jednoznačné stanovisko, zda terapii ukončit nebo pokračovat. Nicméně mírně převažující názor byl, že u asymptomatických nosičů infekce SARS-CoV-2 nebo u pacientů s mírnými projevy choroby je možné v terapii budesonidem v nezměněné dávce pokračovat.

Systémové kortikosteroidy, podávané ve vyšších dávkách (prednison >20mg/d, metylprednisolon >16mg/d ) jsou asociovány se zvýšeným rizikem pro vznik nákazy. Příčinou je potlačení imunitní odpovědi a snížení clearance virové nálože. Nemocní, kteří vyžadují vysoké dávky kortikoidů pro těžký relaps IBD by však neměli být v této terapii omezováni, protože riziko progresu Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy a vzniku život-ohrožujících komplikací je daleko vyšší než možnost získání infekce SARS-CoV-2. U nemocných, kteří jsou ve stabilizovaném stavu, by se měla redukce dávky vysoko-dávkovaných systémových kortikosteroidů vždy pečlivě zvážit. Při prokázané infekci SARS-CoV-2 nebo při jakýchkoliv projevech onemocnění COVID-19 by mělo být zváženo ukončení terapií systémovými kortikoidy, nebo redukce denní dávky ([www.covidibd.com](http://www.covidibd.com)). Pochopitelně je nutné vzít také v úvahu

možnost suprese adreno-kortikální osy a zohlednit to zejména u nemocných s potenciálním či nastalým oběhovým selháváním a zajistit adekvátní substituční dávku.

### **III. Thiopuriny a metotrexát**

Azathioprin a 6-merkaptopurin, stejně jako metotrexát by nemocní měli dostávat bez omezení dávky a pokračovat v nastaveném režimu, který byl zaveden v době před vypuknutím pandemie. Nebylo zjištěno, že pacienti na imunosupresivní terapii antimetabolity jsou ve větším riziku získání vzniku infekce nebo nemoci COVID 19. V případě průkazu infekce SARS-CoV-2 nebo dokonce potvrzeném onemocnění COVID-19 by se měla léčba imunosupresivy okamžitě přerušit a pokračovat v ní až po úplném vymizení klinických příznaků a negativitě SARS-CoV-2 –RNA.

### **Biologická a inovativní léčba**

#### **I. Anti-TNF terapie**

U anti-TNF léčiv vycházejí obavy z klinické zkušenosti, že podávání této terapie vedlo u některých nemocných infikovaných virem hepatitidy B (HBV) k prudkému vzplanutí hepatitidy B a k fulminantnímu selhání jater. Celkový imunosupresivní efekt anti-TNF léčby by mohl snižovat imunitní odpověď na SARS-CoV-2 infekci a mohl by také usnadňovat vznik bakteriální superinfekce. Navíc potlačení aktivity TNF $\alpha$  by mohla být umocněna větší exprese ACE-2 receptoru na epitelálních buňkách dýchacích cest, plic a trávicího ústrojí. Naštěstí se ukazuje, že zmíněné obavy nemají reálné opodstatnění.

Teoretickým benefitem anti-TNF monoklonálních protilátek by mohlo být potlačení indukované „cytokinové bouře“ a snížení rizika těžkého nebo fulminantního průběhu COVID-19. V minulosti bylo potvrzeno, že podávání anti-TNF léčby nemocným v septickém stavu snižuje mortalitu, zvláště u nemocných v šokovém stavu s vysokou koncentrací IL-6 přes 1000 pg/l (11). V experimentálním modelu těžké respirační infekce se TNF $\alpha$  ukázal být důležitým mediátorem, který se podílí na poškození plicní tkáně a blokáda TNF $\alpha$  snižovala závažnost alveolární poškození (12).

Klinické zkušenosti s etanerceptem ukázaly, že jeho podání zlepšuje přežití u osob s neinfekční idiopatickou pneumonií, která připomíná SARS a jenž se objevuje po transplantaci kmenových buněk kostní dřeně (13).

Korejské zkušenosti jasně demonstrují nepříznivý dopad zbytečně vysazené biologické anti-TNF léčby v intervalu od 20. února do 20. března 2020 celkem u 233 dětí s IBD, které měly mít

plánovanou infuzi infliximabu. Celkem u 21% z nich došlo k relapsu IBD a většina dětí musela být hospitalizována. V porovnání s 1143 dětských pacientů, u kterých nebyla léčba změněna, došlo ve sledovaném období k relapsu pouze u 1.3% z nich. V jižní Koreji bylo z celkového počtu nakažených 8.413 případů pouze 87 (1.03%) ve věku 0-9 let a 438 (5.2%) případů ve věku 10-19 let. Žádný pacient nezemřel. Podíl dětí s IBD mladších 19ti let s prokázanou infekcí SARS-CoV-2 nebo COVID-19 byl významně nižší (6.2%) v porovnání s dětmi bez IBD (18%). Skupina dětských gastroenterologů sdružená ve společnosti PORTO Group ESPAGHAN iniciovala dotazníkovou akci zaměřenou na 32 referenčních center v Evropě, Kanadě a Izraeli. Celkem 92% z dotázaných center změnilo návštěvy v ordinaci na vzdálené kontroly pomocí tele-medicinských přístupů. Stejný podíl center doporučil pacientům, aby neměnili medikaci. V těchto centrech bylo potvrzeno pouze 8 případů dětských IBD pacientů s prokázanou infekcí SARS-CoV-2 a u všech probíhala choroba COVID-19 s mírnými příznaky (14).

Souhrnně vzato terapie jakýmkoliv preparátem anti-TNF není vhodné jakkoliv redukovat nebo dokonce přerušovat. Pouze u nemocných s pozitivitou infekce SARS-CoV-2 nebo s manifestním onemocněním COVID-19 by se měla terapie oddálit na období s kompletní úpravou stavu a potvrzené negativity SARS-CoV-2 - RNA. Na navrhovaný switch intravenózně podávané anti-TNF léčby na subkutánní injekce anti-TNF, ve snaze snížit intenzitu kontaktu pacienta se zdravotnickým zařízením, není jednotný názor a nelze je v současné době plošně doporučovat. U nemocných, kteří jsou dlouhodobě v remisi a dostávají kombinovanou terapii anti-TNF a imunosupresivy je na místě zvážit monoterapii biologikem. U dětských pacientů s IBD exponovaných imunosupresivní a biologické léčbě probíhá COVID-19 pouze s mírnými projevy ([www.covidibd.com](http://www.covidibd.com); 14).

## **II. Anti-integrinová léčba**

Vedolizumab je humanizovaná protilátka, blokující homing aktivovaných lymfocytů ve střevní sliznici, blokádu integrinových receptorů  $\alpha 4\beta 7$ . Po navázání na povrchové integrinové receptory dochází k internalizaci celého komplexu do cytosolu lymfocytů a nemožnosti jejich vazby na příslušný addressin (MAdCAM-1) exprimovaný v místech zánětlivého segmentu na endoteliálních buňkách. Potenciální rizika terapie vedolizumabem spočívají ve snížení imunitní odpovědi v oblasti sliznice GIT na virovou nálož a usnadnění druhotné bakteriální infekce. Teoreticky je možné připustit nepřímé zesílení poškození plicní tkáně aktivovanými lymfocyty, které se nemohou dostat do střevní tkáně a zůstávají v cirkulaci při blokáde jejich „homingu“ v trávicím traktu. Faktem je, že virové infekce jsou velmi vzácné při terapii vedolizumabem a že nebyla pozorována aktivace infekce virem hepatitidy B nebo C v průběhu léčby IBD pacientů (15).

Studie na 20 pacientech infikovaných virem HIV potvrdila, že podávání vedolizumabu není spojeno se zhoršením stavu nebo nežádoucími účinky, nicméně efekt po přerušení anti-retrovirové léčby na



zvýšení eliminace virové nálože, na rozdíl od animálních studií, nebyl patrný (16). Data zjištěna v SECURE-IBD Registry potvrzují, že terapie vedolizumabem je bezpečná, nezvyšuje riziko vzniku nákazy ani těžšího průběhu nemoci a neměla by se v období pandemie plošně jakkoliv měnit. U nemocných s prokázanou infekcí a/nebo manifestním onemocněním COVID-19 by se léčba měla odsunout na období úplného vyléčení a negativity SARS-CoV-2 - RNA.

### **III. Anti-interleukinová léčba**

Ustekinumab je specifický blokátor společné podjednotky (p40) dvou prozánětlivých cytokinů IL-12 a IL-23. Využívá se nyní v terapii Crohnovy nemoci a od konce roku 2019 také pro nemocné s ulcerózní kolitidou. Má velmi příznivý bezpečnostní profil. Teoretická rizika pokračující léčby ustekinumabem v době pandemie spočívají v možnosti snížení imunitní odpovědi na virovou infekci a možnosti usnadnění vzniku bakteriální superinfekce. Zkušenosti s léčbou psoriázy ukázaly, že podávání ustekinumabu, na rozdíl od anti-TNF terapie, je bezpečné také u nemocných s hepatitidou B (17). Dlouhodobé sledování nemocných s psoriázou v evropském registru PSOLAR ukázalo, že průměrný počet infekční komplikací na 100 paciento-roků byl 1.3, v porovnání s infliximabem u kterého byl počet infekcí 5.75 (18).

Data z registru SECURE-IBD podporují doporučení terapii nepřerušovat ani neredukovat dávky nebo frekvenci podání. V případě průkazu positivity infekce SARS-CoV-2 nebo vzniku nemoci COVID-19 je na místě posunout aplikaci léčby na období po úplném vyléčení a potvrzené negativity SARS-CoV-2 – RNA.

### **IV. Tofacitinib**

Je první malá molekula, která se v klinické praxi uplatňuje v léčbě nemocných s ulcerózní kolitidou. Jedná se o neselektivní inhibitor JAK1/3, v průběhu léčby jsou popsány případy exacerbace virové infekce varicela-zoster. V současné době není vhodné dávku tofacitinibu u nemocných na dlouhodobé terapii měnit nebo redukovat. V registru SECURE-IBD je zaznamenáno pouze 8 nemocných na této léčbě, z nichž jeden pacient zemřel. Současné doporučení pro léčbu tofacitinibem je stejné jako pro jinou imunosupresivní terapii, léčbu není nutné ukončovat nebo redukovat. U pacientů s prokázanou infekcí SARS-CoV-2 nebo s onemocněním COVID-19 je na místě léčbu dočasně přerušit a pokračovat po kompletní resoluci stavu a negativity SARS-CoV-2-RNA.

## **Endoskopické výkony a chirurgická léčba**

Endoskopické procedury a chirurgická terapie jsou u většiny IBD nemocných elektivními výkony, které jsou dlouhodobě plánovány. Jejich provedení by se mělo zvážit u každého pacienta, zda odklad na pozdější dobu neohrozí nemocného vznikem další komplikací a také u všech pacientů s naléhavým podezřením na nově vzniklý idiopatický střevní zánět. V případě neodkladných endoskopických výkonů se jedná o fulminantní průběh kolitidy, vzácné masivní krvácení z GIT nebo progredující subileózní stav, kde provedení endoskopie zásadně ovlivní výběr terapie nebo bude znamenat léčebný zásah (19). S ohledem na chirurgické intervence se jedná se například o nemocné s perforujícím typem Crohnovy nemoci jejíž průběh (nitrobřišní absces, infiltrát) byl zvládnut několikadenní kombinovanou konzervativní terapií a enterální výživou. Po ukončení enterální výživy a podávání antibiotik s odložením chirurgické intervence, která je u těchto nemocných nevyhnutelná, by mohlo dojít s velkou pravděpodobností k recidivě infiltrátu nebo abscesu v dutině břišní. V podobné situaci by mohli být nemocní s těsnou stenózou trávicí trubice a recidivujícími sub-ileózními stavy. V těchto případech může být odložení výkonu na pozdější dobu nevýhodné a mělo by se provést v režimu akutních výkonů. U život-ohrožujících komplikací (perforace střeva, toxické megakolon, masivní krvácení), nebo při nálezu karcinomu nebo těžké dysplazie či u fulminantně probíhající ulcerózní kolitidy nereagující na konzervativní léčbu, je urgentní nebo akutní chirurgická intervence nutná bez jakýchkoliv omezení.

## **Klinické studie**

Dne 3.4.2020 vydal Státní zdravotní ústav pro kontrolu léčiv závazný dokument k provádění klinických hodnocení v době virové pandemie a vyhlášeného nouzového stavu, ve kterém důrazně nedoporučuje zahajovat zařazování pacientů do nově povolených nebo již probíhajících klinických hodnocení. Podávání studijních léčiv již v probíhajících projektech je možné podle doporučení zadavatele, preferované jsou vzdálené kontroly pacientů mimo studijní centrum pomocí emailové komunikace. Bezpečnost každého zkoumaného subjektu v klinické studii je na zodpovědnosti hlavního zkoušejícího, který zároveň zodpovídá za celý studijní tým (20).

## **Doporučení pro pacienty**

Pacienti by měli být informováni a ubezpečeni o nutnosti pokračovat v zavedené terapii, jakékoliv neuvážené omezení léčby může být spojeno s významným zhoršením zdravotního stavu. Komunikace s lékařem resp. centrem, ve kterém je pacient dispenzarizován by se měla realizovat pomocí telefonu, emailu nebo webového prostředí a návštěvy ve zdravotním zařízení by se měly

omezit na nezbytné minimum (21). Dodržování všech vládou stanovených opatření karanténních a hygienických opatření je naprosto nutné. Zvláště riziková jsou nemocní starší šedesáti let s přidruženými komplikujícími chorobami a pacienti s velmi těžkým průběhem IBD. Tito lidé by měli být v pracovní neschopnosti a v izolaci v domácích podmínkách. U všech dlouhodobě stabilizovaných IBD nemocných je doporučeno zvážit možnost úpravy kombinované imunosupresivní léčby na monoterapii. Doporučení pro pacienty jsou shrnuta ve stanovisku IBD Pracovní skupiny IBD a jsou dostupné na webových stránkách ČGS-ČLS-JEP a IBD Pracovní skupiny (22).

Souhrn doporučení léčby u IBD pacientů s prokázanou infekcí SARS-CoV-2 je shrnut v tabulkách č. 1, č. 2a č. 3 (23).

## Literatura

1. Fang D, MA JD, Guan JL et al: Digestive manifestation in hospitalized patients with COVID-19: A single centre descriptive study. *Chin J Dig* 2020 40(3)doi:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2020.0005.
2. Xiao F, Tang M, Zheng X et al: Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020: doi:org/10.1053/j.gastro.2020.02.055.
3. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W et al: Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; doi: org/10.1038/s41586-020-2196-x.
4. Wang D, Hu B, Hu C et al: Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;doi:10.1001/jama.2020.1585.
5. Guan W, Ni Z, Hu Y et al: Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* doi:10.1056/NEJMoa2002032.
6. Mao R, Liang J, Wu KCH, Chen Mh: Responding to COVID 19: Perspectives from the Chinese Society of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2020: doi.org10.1053/j.gastro.2020,03.046.
7. Luo S, Zhang X, Xu H: Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2020;doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.043.
8. Monteleone G, Ardizzone S: Are patients with inflammatory bowel disease at increased risk for Covid-19 infection? *JCC* 2020;doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa061.

9. Cheng KW, Cheng S-Ch, Chen WY et al: Thiopurine analogs and mycophenolat acid synergistically inhibit the papain-like protease of Middle East respiratory syndrom coronavirus. *Antiviral Research* 2015;115:9-16.
10. Shang L, Zhao J, Hu Y et al: On the use of corticosteroids for 2019 –CoV pneumonia. *The Lancet* 2020;doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5.
11. Lv S, Han M, Yi R et al: Anti-TNF  $\alpha$  therapy for patients with sepsis: a systemic meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2014;68(4): 520-528.
12. Hussel T, Pennycook A, Openshaw PJ: Inhibition of tumor necrosis factor reduces the severity of virus-specific lung immunopathology. *Eur J Immunol* 2001; 31(9):2566-2573.
13. Yanik G, Hellerstedt B, Custer J et al: Etanercept (Enbrel) administration for idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Marrow Transplant* 2002, 7:395-400.
14. Turner D, Huang Y, Martín-de-Capri J et al: COVID-19 and paediatric inflammatory bowel disease :global experience and provisional guidance (March 2020) from Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN.
15. Ng S,C, Hilmi IN, Blake A et al: Low frequency of opportunistic infections in patients receiving vedolizumab in clinical trials and postmarketing setting. *IBD* 2018, 24(11): 2431-2441.
16. Sneller MC, Clarridge KE, Seamon C et al: An open-label phase-1 clinical trials of the anti – a4b7 monoclonal antibody vedolizumab in HIV-infected individuals. *Sci Transl Med* 2019; 11: 509:doi:10.1126/scitranslmed.aax.3447.
17. Ting SW, Chen YCh, Huang Y-H: Risk of hepatitis B reactivation in patients with psoriasis on ustekinumab. *Clin Drug Invest* 2018;38(9): 873-880.
18. Loftus EV, Augustin M, Biossonnette R et al: Prevalence of inflammatory bowel disease among patients with psoriasis and incidence of serious infections in this subset: Results from the PSOLAR registry. *Gastroenterology* 2016;150(4): 805.
19. Tachecí I, Rejchrt S, Urban O et al: Stanovisko ČGS k provádění digestivní endoskopie v podmínkách pandemie koronavirem. (<https://www.cgs-cls.cz>)
20. Stanovisko odboru klinických hodnocení léčivých přípravků SÚKL k probíhajícím klinickým hodnocením a k ještě nezahájeným klinickým hodnocením v souvislosti s COVID-19 ze dne 3.4.2020 <https://koronavirus.mzcr.cz/staty-sveta-s-vysokym-rizikem-prenosu-nakazy>.

21. Bai X, Yang H, Qian J: COVID-19 outbreak and inflammatory bowel disease management: a questionnaire survey from realistic practice. JCC 2020, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa064.

22. Bortlík M: COVID-19: Desatero pro IBD pacienty v době pandemie SARS-CoV-2. (<https://www.cgs-cls.cz>)

23. Rubin D, Feuerstein JD, Wang AY, Cohen RD: AGA clinical practice update on management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic: Expert commentary. Gastroenterology 2020; <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.012>.

<b>IBD nemocní s potvrzenou pozitivitou SARS-CoV-2 bez COVID-19</b>
Redukce kortikoidů pod 20mg/d nebo převedení na budesonid
Thiopuriny/MTX/Tofacitinib léčbu dočasně přerušit <sup>#</sup>
Monoklonální protilátky (anti-TNF/Vedo/Ust) aplikaci posunout minimálně o 2 týdny <sup>#</sup>

<sup>#</sup> Nevyjasněná otázka: znovuzahájení terapie po kompletní úpravě klinického stavu nebo až po úpravě klinického stavu a negativitě SARS-CoV-2-RNA nebo sérokonverzi (IgM→IgG)?

<b>IBD nemocní s COVID-19 bez aktivity střevního zánětu</b>
Mesalazin, antibiotika a enterální výživa bez omezení
Systémové kortikoidy ukončit, k léčbě budesonidem není jednoznačné doporučení
Thiopuriny/MTX/Tofacitinib dočasně přerušit léčbu <sup>#</sup>
Monoklonální protilátky dočasně přerušit po dobu klinických projevů nemoci COVID-19 <sup>#</sup>

<sup>#</sup> Nevyjasněná otázka: znovuzahájení terapie po kompletní úpravě klinického stavu nebo až po úpravě klinického stavu a negativitě SARS-CoV-2-RNA nebo sérokonverzi (IgM→IgG)?

<b>IBD nemocní s COVID-19 a s vysokou aktivitou střevního zánětu</b>
Nutno vyloučit superinfekci CMV/Clostridium difficile
Antibiotika, enterální výživa bez omezení

Systémové kortikoidy 1mg/kg max. 3 dny pak zvážit terapii cyklosporinem A nebo infliximabem <sup># #</sup>
--

Vhodná terapie hydroxychlorochinem <sup># # #</sup>
---

<sup>##</sup> U cyklosporinu A, tacrolimu a anti-TNF léčiv byla potvrzena interference s replikací viru SARS-CoV, který je z 82% homologní se SARS-CoV-2

<sup>###</sup> Hydroxychlorochin se v minulosti také využíval v léčbě Crohnovy nemoci, efektivita nebyla ověřena v klinických studiích

Poděkování všem členům Pracovní skupiny pro idiopatické střevní záněty, kteří se aktivně podíleli na přípravě rukopisu: Bortlík Martin, Bronský Jiří, Douda Tomáš, Drastich Pavel, Ďuricová Dana, Falt Přemysl, Kajzrlíková Ivana, Kojecký Vladimír, Koželuhová Jana, Mináriková Petra, Nedbalová Lenka, Novotný Aleš, Pipek Barbora, Stehlík Jiří, Schwarz Jan a Vaňásek Tomáš.