

**20 MARTIE 2020**

**Al doilea interviu al grupului de lucru COVID-19 ECCO (ECCO-European Crohn's and Colitis Organisation - Organizatia Europeana pentru Boala Crohn si Colita Ulcerativa) - publicat la 20 martie 2020**

### **GENERALITATI SI INTRODUCERE**

Ca urmare a primelor rapoartari de cazuri cu sindrom respirator acut din regiunea chineza Wuhan de la sfârșitul lunii Decembrie 2019, autoritățile chineze au identificat un nou coronavirus ca fiind principalul agent cauzator. Focarul a evoluat rapid afectând și alte părți din China și din afara țării. Au fost detectate cazuri în mai multe țări din Asia, dar și în Australia, Europa, Africa, America de Nord și de Sud. Pe 12 Februarie 2020, noul coronavirus a fost numit sindrom acut respirator sever coronavirus 2 (SARS-CoV-2), în timp ce boala asociată acestuia este denumită COVID-19. Transmiterea de la om la om a fost confirmată, dar mai multe informații sunt necesare pentru o evaluare completă a acestui mod de transmitere. Analiza cazurilor de pana acum evidentiaza că infectarea cu COVID-19 provoacă imbolnaviri usoare/moderate (ex: non-pneumonie sau pneumonie ușoară) în aproximativ 80% din cazuri, majoritatea cazurilor recuperandu-se, 14% manifesta imbolnavire severa și 6% reprezintă situatii critice. Marea majoritate a imbolnavirilor severe și a deceselor au avut loc în rândul persoanelor în vârstă și al celor cu alte afectiuni cronice (<https://www.ecdc.europa.eu/en/current-risk-assessment-novel-coronavirus-situation>).

Scopul prezentului document este de a oferi lucratorilor din domeniul sănătății explicatii și cunoștințe referitoare la modalitățile de acordare a celor mai bune îngrijiri pacienților în general, și în mod particular celor aflați pe tratamente imunosupresive/ imunomodulatoare, în situația actuală a epidemiei COVID-19 (def. pt COVID-19: „coronavirus disease that was discovered in 2019” (trad. „boala declanșată de coronavirus care a fost descoperită în 2019”).

Datorită urgenței situației, ECCO a sugerat o reunire a unui grup de gastroenterologi specializati/cu expertiza în boli infectioase și infecții oportuniste, care să furnizeze în mod regulat îndrumare medicilor comunității ECCO.

(Def. Wikipedia: **Infecția oportunistă** este o infecție determinată de un germen oportunist ( bacterie, virus, ciuperca, protozoar ) care de obicei este puțin agresiv, dar care devine virulent și capabil să producă grave complicații când se dezvoltă la un bolnav în stare de deficiență imunitară. Ex. infecțiile oportuniste (pneumonia cu *Pneumocystis carinii* etc.) din cadrul SIDA).

Acest 'ghid' nu înlocuiește nici una din recomandările naționale venite din partea autorităților de sanatare publica, ci trebuie să reprezinte o modalitate suplimentara de informare ce va fi actualizată ori de cate ori va fi necesar, bazată pe mai buna

înțelegere a acestei boli noi. În mod similar, următoarele îndrumări nu vor fi însoțite de recomandări ale ECCO.

Cele de mai jos se bazează pe un interviu realizat cu gastroenterologi și experți în boli infecțioase din diverse locuri din Europa și revizuit de grupul de lucru COVID-19.

## **INTREBARI SI RASPUNSURI**

### **1. Cum să se reorganizeze unitatea IBD pentru vizitele regulate, în condițiile în care au fost decise restricțiile sociale de către autoritățile naționale și distanțarea socială este aplicată în spital? (Inflammatory Bowel Disease – boala inflamatorie intestinală)**

Pentru acei pacienți care se afla în monitorizare regulată, se recomandă clinicile virtuale sau consultația online. Pacienților li se poate cere să trimită în avans rezultatele examenelor de laborator și un chestionar simplu despre simptome, medicamente, concomitent cu întrebări relevante. Echipa de medici specialști IBD poate programa convorbiri telefonice cu pacienții la aceeași dată și ora la care aceștia aveau programată vizita. În cazul în care pacienții nu pot merge la laborator datorită izolării sociale impuse, un test fecal la domiciliu pentru calprotectină este o alternativă valabilă (dacă există disponibilitate/posibilitate). Acest lucru poate fi făcut pentru toți pacienții, inclusiv pentru pacienții aflați în remisie ce urmează tratamente biologice subcutanate sau cu molecule mici (ref 1)

(text luat de pe site ' <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4962684/>': **G&H** What *small molecules* are already in routine use for the treatment of inflammatory bowel disease? (Ce sunt **moleculele mici** utilizate în mod uzual în tratamentul bolilor inflamatorii intestinale (IBD)?)

*WS* Historically, we have treated inflammatory bowel disease (IBD) using small molecules such as prednisone, budesonide, and mesalamine, along with immunosuppressive drugs such as azathioprine, 6-mercaptopurine, and methotrexate. Until infliximab (Remicade, Janssen) was approved in 1998, the treatment of IBD was entirely based on small molecules. Since that time, virtually all new medications approved for IBD have been biologics. (In trecut IBD erau tratate utilizându-se substanțe cu molecule mici cum ar fi prednison, budesonida și mesalamina, concomitent cu medicamente imunosupresoare cum ar fi azathioprina, 6-mercaptopurina și methotrexat. Pana în 1998 când a fost aprobată utilizarea Infliximab-ului (Remicade), tratarea IBD s-a bazat în totalitate pe substanțele cu molecule mici. De atunci, toate noile medicamente aprobate pentru tratarea IBD au fost tratamente biologice).

**G&H** What is a small molecule? (Ce sunt moleculele mici?)

*WS* A small molecule is an organic compound that has a low molecular weight (<900 daltons). Biologic drugs are made by living cells and usually are larger than small-molecule inhibitors. (O moleculă mică este un compus organic cu o greutate moleculară mică (< 900 daltons). Medicamentele

*biologice sunt compuse din celule vii si sunt in general mai mari decat inhibitorii molecule mici).*

Procedurile endoscopice trebuie limitate la situațiile în care pacienții prezintă simptome de la moderate până la severe, și urmărirea și screeningul endoscopic regulat ar trebui să fie amânate. Condiții stricte de igienă pentru procedurile endoscopice trebuie să fie puse în aplicare, în conformitate cu recomandările din legislația națională.

## **2. Cum sa se reorganizeze unitatea IBD pentru vizite, în cadrul unui studiu randomizat de control, in cazul în care restricția socială a fost decisă de autoritățile naționale și distanțarea socială se aplică în spital?**

În acest caz, pot exista diferite posibilități. În primul rând, doar pacienții fără alternative terapeutice la acel moment ar trebui să fie incluși în studiul randomizat controlat. Întrucât această situație (de restricție socială) poate dura mai mult, minimizarea expunerii de fond la corticosteroizi la acei pacienți care se află încă în perioada de screening (între screening și perioada de timp de bază) este importantă. Pentru pacienții înscriși în studiile clinice înainte de izbucnirea epidemiei, li se solicită sponsorilor:

- i) să se amâne vizitele de urmărire care nu sunt necesare sau să le înlocuiască cu cele virtuale;
- ii) să identifice laboratoare locale care pot face în mod regulat testele de laborator conform protocolului;
- iii) să organizeze livrări acasă ale medicamentelor din studiu, în special a celor care sunt cu administrare orală ori subcutanată. Astfel, pacienții ar veni la spital doar pentru vizite cheie (sfârșitul inducției, re-randomizare, sfârșitul studiului) și pentru a primi medicația intravenoasă. Adaptarea procedurilor din cadrul studiului de către sponsorii și coordonatorii studiului reprezintă un proces foarte important de luat în considerare de către companii, pentru a echilibra nevoia de a oferi pacienților terapii inovatoare și conformitatea cu restricțiile impuse de Guvern.

## **3. În caz de urgență IBD, cu sau fără febră, cum să procedăm?**

Fiecare spital a restructurat căile (de acces ale) pacienților și fluxurile de pacienți pentru a evita orice contact între cei suspectați a avea COVID-19 și restul pacienților. În funcție de protocoalele naționale și locale, pacienții cu simptome COVID-19 nu trebuie să meargă la spital, decât dacă au simptome respiratorii moderate până la severe. O legătură strânsă cu centrul IBD de trimitere este importantă în vederea transmiterii indicațiilor potrivite la momentul potrivit, inclusiv când să se vină la

spital. Dacă pacientul locuiește departe de centrul de trimitere IBD, echipa de acolo poate cere medicilor dintr-o echipa IBD de la un centru mai apropiat să preia acești pacienți pentru spitalizare. Același concept poate fi aplicat în cazul pacienților cu pusee IBD sau celor ce prezintă complicații.

**4. Pacienții asimptomatici, cu boală stabilă mai mult de 1 an, trebuie să întârzie/ amâne vizitele pentru perfuzie pentru a limita contactul cu spitalele? Dacă da, pentru care tip de tratament intravenos se aplica?**

Vizitele pentru perfuzie pot fi amânate în funcție de medicament și de condițiile locale. Pentru acei pacienți cu calprotectină și / sau alți biomarkeri normali, infliximab-ul poate fi amânat (a se face) la fiecare 10 săptămâni (ref. 2). Studiul GEMINI arată că pacienții (din grupurile de comparație) aflați pe tratament cu vedolizumab versus placebo pot menține remisiunea până la săptămâna 24, prin urmare, amânarea vedolizumab cu 4-8 săptămâni mai mult decât data programată ar putea fi rezonabilă, funcție de situațiile locale. În orice caz, menținerea programului inițial rămâne probabil cea mai bună strategie evidentă.

**5. Există vreo posibilitate de a schimba (de a trece de la) terapii biologice intravenoase la injecții subcutanate? În ce circumstanțe ar trebui să schimb sau să nu schimb?**

În cazul bolii Crohn, trecerea (bazată pe alegere) de la infliximab (Remicade) la adalimumab (Humira) poate conduce la un risc crescut de pierdere a răspunsului la tratament (Ref. 3), de aceea trecerea la medicația subcutanată ar trebui să se limiteze doar la centrele unde perfuziile nu mai sunt disponibile. În centrele capabile să facă o programare a perfuziilor în vederea evitării aglomerarilor și care pot efectua în mod corespunzător igienizarea după fiecare perfuzie, pacienții pot continua să facă terapiile biologice intravenoase. O abordare diferită poate fi luată în considerare pentru pacienții care încep o nouă terapie biologică. În acest caz, medicația subcutanată poate fi de preferat, împreună cu un program de educație a pacientului de la distanță și servicii de livrare a medicației la domiciliu.

Datorită lipsei de date privind schimbarea electivă la pacienții cu UC (colită ulcerativă), infliximab-ul (Remicade) nu trebuie să fie schimbat cu adalimumab (Humira) sau golimumab.

**6. Dacă pacientul aflat sub tratament imunosupresor / imunomodulator a primit recomandarea de a rămâne izolat acasă fiind suspectat de infecția COVID-19 (febră, ușoară lipsa respirației), ar trebui ca medicul specialist și cel generalist să sfătuiască pacientul să amâne tratamentele? Sunt toate la fel?**

Nu există date care să arate că terapiile imunosupresive cresc riscul de complicație COVID-19 sau riscul unui prognostic slab. Un bilanț între riscul de declanșare a unei crize IBD și cursul COVID-19 ar trebui să influențeze decizia. Un nivel scăzut în sânge al celulelor CD4 + T este asociat cu un timp de eliberare al virusului mai lung (???traducere precară) și un curs (o evoluție) mai sever al bolii, de aceea stoparea

(oprirea) administrării tiopurinelor în cazul în care se suspectează infecția COVID-19 poate fi rezonabilă. Mecanismul de acțiune al metotrexatului nu ar trebui să crească riscul unei evoluții severe și un prognostic mai rău, dar amânarea injecției poate fi recomandată. Terapiile biologice ar trebui amânate până la rezolvarea infecției. Inhibitorii JAK pot determina scăderea numărului de limfocite, de aceea oprirea lor până la rezolvarea infecției poate fi recomandată. COVID-19 evoluează (spre recuperare ori deces) în aproximativ 3-4 săptămâni, astfel încât oprirea temporară a terapiei imunosupresive nu ar trebui să aibă vreun impact asupra riscului de declanșare a unei crize de IBD. (traducere defectuoasă)

**7. Există date suplimentare care să ne facă să credem că pacienții aflați în tratament cu steroizi sunt expuși riscului de a avea un prognostic mai rău în caz de infectare?**

COVID-19 sever este asociat cu sindromul de eliberare de citokine (CRS). Nivelurile de IL-6 și IL-2R sunt foarte ridicate la acești pacienți și rezultate promițătoare au fost obținute la terapia cu tocilizumab (NCT04306705). Utilizarea steroizilor este controversată. Experții sugerează evitarea steroizilor în timpul COVID-19 (Ref. 5), dar, pe de altă parte, utilizarea de doze mici de steroizi pe termen scurt ( $\leq 0,5-1$  mg / kg pentru 7 zile) poate fi benefică pentru controlul inflamației copleșitoare și a leziunilor pulmonare (Ref. 5,6). După cum sugerează experții chinezi, beneficiile și riscurile trebuie cântărite cu atenție înainte de a utiliza corticosteroizii în timpul infecției COVID-19 (Ref. 5).

**8. La pacienții cu boală IBD activă, există medicamente pentru IBD pe care ar trebui să le evităm în acest moment?**

În general, crizele IBD trebuie tratate cu promptitudine pentru a evita spitalizarea și complicațiile ce necesită rezolvare chirurgicală. Toate medicamentele indicate în tratamentul crizelor IBD pot fi utilizate în acest stadiu. După cum s-a menționat anterior, adăugarea tiopurinelor la steroizi sau la anticorpi monoclonali trebuie utilizată cu prudență deoarece reducerea nivelului de celule CD4 +T poate întârzia eliminarea virusului (Ref. 4) (????traducere precară). Din același motiv, molecule mici trebuie evitate, cu excepția cazului în care nu există alternative valabile.

.....