



Preporuke za primjenu biološke terapije u bolesnika s upalnim bolestima crijeva tijekom pandemije COVID-19

Željko Krznarić^{1,2}, Marko Brinar^{1,2}, Silvija Čuković Čavka^{1,2}, Nikša Turk¹, Dora Grgić¹, Mislav Jelaković¹, Marina Šabić¹, Viktor Domislović¹

¹Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb

²Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Preporuke za primjenu biološke terapije u bolesnika s upalnim bolestima crijeva tijekom pandemije COVID-19

Željko Krznarić^{1,2}, Marko Brinar^{1,2}, Silvija Čuković Čavka^{1,2}, Nikša Turk¹, Dora Grgić¹, Mislav Jelaković¹, Marina Šabić¹, Viktor Domislović¹

¹Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb

²Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

SAŽETAK Tijekom pandemije COVID-19 učestala su pitanja liječnika i bolesnika o liječenju pacijenata s upalnim bolestima crijeva, odnosno ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolesti. Broj znanstvenih radova i spoznaja o infekciji SARS-CoV-2 virusom raste eksponencijalno, kao i broj registriranih studija o primjeni različitih terapija u liječenju infekcije COVID-19. U ovom sažetom pregledu obuhvatili smo naše preporuke i pristup liječenju pacijenata s upalnim bolestima crijeva tijekom razdoblja pandemije. Iako navedene preporuke pružaju privremeni okvir za postupanje i odabir primjerene terapije, potrebno je naglasiti kako konačnu odluku o terapiji donosimo uzimajući u obzir niz čimbenika, uključujući dob bolesnika i komorbiditet. Neadekvatna terapija te zakašnjela terapijska intervencija mogu značajno nadmašiti rizik potencijalne SARS-CoV-2 infekcije

KLJUČNE RIJEČI COVID-19; Crohnova bolest; IBD; SARS-CoV-2; ; ulcerozni kolitis

U prosincu 2019. godine zabilježen je značajan broj bolesnika s pneumonijom nepoznatog uzroka u pokrajini Hubei u Kini. Nedugo nakon toga kao uzročnik bolesti identificiran je novi koronavirus, nazvan SARS-CoV-2 virus, a bolest uzrokovana tim virusom nazvana je COVID-19. SARS-CoV-2 virus brzo se proširio diljem svijeta te je Svjetska zdravstvena organizacija 11. ožujka 2020. godine proglasila pandemiju COVID-19. Sama infekcija može rezultirati spektrom manifestacija: od asimptomatske infekcije, blage do umjereno teške COVID-19 bolesti, kakva se razvija u više od 80% simptomatskih bolesnika, pa do najtežih oblika bolesti s razvojem pneumonije, moguće i akutnog respiratornog distress-sindroma (ARDS) te smrću. Smrtnost prema dostupnim podacima varira između 1,5 i 3% bolesnika koji razviju simptome bolesti COVID-19.

S obzirom na novonastalu situaciju i učestala pitanja o liječenju pacijenata s upalnim bolestima crijeva (IBD), odnosno ulceroznim kolitisom (UC) i Crohnovom bolesti (CB) tijekom pandemije SARS-CoV-2 virusom, iznosimo preporuke koje su prilagođene, ali i usklađene s preporukama Europskog društva za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis (engl. *European Crohn's and Colitis Organization* – ECCO), Međunarodne organizacije za upalne bolesti crijeva (engl. *International Organization of IBD* – IOIBD) i Britanskim gastroenterološkim društvom (engl. *British Society of Gastroenterology* – BSG).¹⁻⁴

Dana 18. ožujka 2020. godine Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb (ZZGH), Referalni centar Ministarstva zdravstva za upalne bolesti crijeva, objavio je dokument „Mišljenje o liječenju bolesnika s upalnim bolestima crijeva tijekom razdoblja epidemije COVID-19“, u kojem su navedene preporuke temeljene na tada dostupnim i aktualnim informacijama. Dokument je distribuiran putem elektroničkih medija velikom broju stručnih društava Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskom gastroenterološkom društvu, liječnicima, medicinskim sestrama i tehničarima, pacijentima i ostalim zainteresiranim stranama. U ovom prikazu pokušali smo ukratko prikazati naše preporuke i pristup liječenju pacijenata s upalnim bolestima crijeva, dopunjeno novim spoznajama, a sve u svrhu poboljšanja i ujednačavanja zdravstvene skrbi te specifične i zahtjevne populacije bolesnika.

Simptomi bolesti COVID-19 i relaps upalnih bolesti crijeva

Dosadašnja istraživanja utvrdila su da SARS-CoV-2 virus ulazi u stanice putem angiotenzin konvertirajućeg enzima-2 receptora (ACE-2).⁵ Visoka ekspresija tog receptora nalazi se u stanicama respiratornog trakta te su posljedično tomu tipični simptomi COVID-19 bolesti povišena tjelesna temperatura, suhi kašalj i otežano disanje. Međutim, uz respiratorni trakt, ACE-2 enzim nalazi se i na stanicama probavnog sustava uz povećanu pojavnost ACE-2 receptora u stanjima akutne upale.⁵ Nadalje, virusna RNA dokazana je u stanicama želuca, duodenuma i rektuma.⁶ Jednako tako, dokazano je da oko polovice bolesnika izlučuje virus stolicom. Virus u stolici može se detektirati i nakon negativnog brisa nazofaringealne sluznice.⁷ Drugim riječima, izlučivanje virusa stolicom otvara mogućnost da se virus, osim kapljičnim putem, prenosi i feko-oralnim putem uz moguće širenje zaraze tim putem i nakon negativnih brisova nazofaringealne sluznice.

Prisutnost ACE-2 receptora na stanicama gastrointestinalnog sustava otvara nekoliko važnih pitanja, u prvom redu uzrokuje li SARS-CoV-2 virus gastrointestinalne simptome. Iako su gastrointestinalni simptomi zanemareni u prvim opisima kliničke slike COVID-19, istraživanja na većem broju inficiranih bolesnika pokazuju da čak oko 25% bolesnika ima gastrointestinalne simptome u vidu povraćanja i/ili proljeva.^{8,9} Još značajnije, u oko 15% bolesnika infekcija se može prezentirati isključivo gastrointestinalnim simptomima uz izostanak tipičnih respiratornih simptoma, što dodatno povećava važnost provođenja epidemioloških mjera kao i korištenja primjerene zaštitne opreme prilikom zbrinjavanja bolesnika koji se prezentiraju tim tegobama.^{8,9} S obzirom na ekspresiju ACE-2 receptora na stanicama gastrointestinalnog trakta te podataka o pojačanoj ekspresiji tog receptora u stanjima upale, postavlja se pitanje imaju li bolesnici s upalnim bolestima crijeva povećani rizik infekcije SARS-CoV-2 virusom, odnosno povećava li imunosupresivna i/ili biološka terapija rizik za razvoj teškog oblika bolesti COVID-19.¹⁰

COVID-19 u bolesnika s upalnim bolestima crijeva

Prema dosadašnjim spoznajama, bolesnici s upalnim bolestima crijeva nemaju povećanu učestalost infekcije SARS-CoV-2 virusom. Suprotno očekivanom, postoje naznake da je rizik infekcije u tih bolesnika čak niži nego u općoj populaciji s obzirom na manji broj prijavljenih slučajeva SARS-CoV-2 infekcije u IBD bolesnika od očekivanog. Primjerice, u 522 bolesnika s upalnom bolesti crijeva praćena u tercijarnoj ustanovi u Bergamu nije zabilježen niti jedan slučaj infekcije. To je svakako iznenađujuće jer je 22% bolesnika bilo na imunosupresivnoj terapiji, a njih još 16% na biološkoj.¹¹ Nadalje, broj prijavljenih slučajeva u međunarodni registar IBD bolesnika inficiranih SARS-CoV-2 virusom, SECURE IBD, značajno je manji od očekivanog s obzirom na prevalenciju upalnih bolesti crijeva u zapadnoj Europi i Sjevernoj Americi.

Međutim, usprkos tim podacima, treba imati na umu da podataka u znanstvenoj literaturi još uvijek nema dovoljno i potrebno više vremena i kvalitetnih znanstvenih istraživanja za točnu procjenu rizika infekcije u bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Jednako tako, prema podacima SECURE IBD registra, ukoliko infekcija SARS-CoV-2 virusom dovede do COVID-19 bolesti, tijekom bolesti ne razlikuje se od onog u općoj populaciji. Prema dostupnim podacima, većina bolesnika ima blage simptome, oko 23% bolesnika je zahtijevalo hospitalizaciju, a svega 2% bolesnika liječenje u jedinicama intenzivne skrbi.¹²

Utjecaj biološke terapije na učestalost i tijek bolesti COVID-19

Posebnu zabrinutost među liječnicima i bolesnicima izazvalo je pitanje utjecaja terapije za upalne bolesti crijeva na učestalost i tijek SARS-CoV-2 infekcije. Razumljivo, zabrinutost znanstvene zajednice usmjerena je primarno na bolesnike liječene različitim vrstama imunomodulatornih lijekova. Imunomodulatorni lijekovi koji se danas koriste u liječenju upalnih bolesti crijeva značajno se razlikuju u pogledu rizika pojave infekcija, no budući da se radi o potpuno novom virusu, opravdan je oprez prilikom primjene bilo koje klase tih lijekova.

U novonastalim okolnostima nameću se tri osnovna pitanja u liječenju bolesnika s upalnim bolestima crijeva - pitanje nastavka terapije u bolesnika u remisiji, pitanje kako postupiti s terapijom za upalnu bolest crijeva dođe li do infekcije SARS-CoV-2 virusom te pitanje uvođenja terapije u bolesnika u relapsu upalne bolesti crijeva. Slijede preporuke na svako od navedenih pitanja koje se temelje na za sada dostupnim znanstvenim dokazima. Preporuke o liječenju bolesnika s upalnim bolestima crijeva Međunarodne organizacije za upalne bolesti crijeva (IOIBD) sažeto su prikazane u Tablici 1.¹

TABLICA 1. Mišljenje ekspertne skupine *International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease*. Prilagođeno prema 1

Tvrđnja	5ASA	BUD	PRED ≥20 mg/d	AZA/6MP	MTX	anti-TNF	VED	UST	TOFA
Ova terapija povećava rizik SARS-CoV-2 infekcije	Red	Red	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Yellow
Ova terapija povećava rizik COVID-19 bolesti	Red	Red	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Yellow
Pacijenti koji uzimaju ovu terapiju trebali bi smanjiti dozu kako bi prevenirali SARS-CoV-2 infekciju	Red	Red	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red
Pacijenti koji uzimaju ovu terapiju trebali bi prestati s uzimanjem kako bi prevenirali SARS-CoV-2 infekciju	Red	Red	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red
Pacijenti koji uzimaju ovu terapiju trebali bi prestati s uzimanjem ako imaju dokazanu SARS-CoV-2 infekciju, ali bez COVID-19 bolesti	Red	Yellow	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green
Pacijenti koji uzimaju ovu terapiju trebali bi prestati s uzimanjem ako razviju COVID-19 bolest	Red	Yellow	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green
Tvrđnja je:	Primjerena			Nije sigurno			Neprimjerena		

5ASA = 5-aminosalicilati; BUD = budesonid; PRED = prednizon; AZA = azatioprin; 6MP = 6-merkaptopurin; MTX = metotreksat; VEDO = vedolizumab; UST = ustekinumab; TOFA = tofacitinib.

Tiopurini i metotreksat

Primjena tiopurina (azatioprin, 6-merkaptopurin) jasno je povezana povećanom učestalošću virusnih infekcija.¹³ U novonastalim okolnostima, potrebno je uzeti u obzir činjenicu da u dijela bolesnika primjena tiopurina dovodi do limfopenije, što je jedan od potencijalnih čimbenika rizika za razvoj težih oblika COVID-19 bolesti.¹⁴ Usprkos tomu, na temelju znanstvenih dokaza kojima se raspolaže u ovom trenutku, primjena tiopurina ne povećava rizik infekcije SARS-CoV-2 virusom. Jednako tako, nema dokaza za povećanu učestalost pojave težih kliničkih slika COVID-19 u bolesnika liječenih tiopurinima. Dodatno treba istaknuti da je za potpunu eliminaciju lijeka iz organizma potrebno nekoliko mjeseci te prekid primjene lijeka ne dovodi do promptnog smanjenja mogućeg rizika primjene tiopurina.

S obzirom na navedeno, ne preporučuje se prekid terapije tiopurinima u bolesnika u remisiji, ali je moguće promišljati smanjenje doze lijeka.¹⁻⁴

U literaturi nema podataka o riziku primjene metotreksata te se također preporučuje nastavak terapije metotreksatom u bolesnika u remisiji.^{1,4} Uvođenje tiopurina i metotreksata ne preporučuje se u pandemiji COVID-19 osim u rijetkim situacijama.

Glukokortikoidi

Usprkos pojavi novih terapijskih modaliteta, glukokortikoidi su i dalje osnovna terapija za indukciju remisije u bolesnika s upalnim bolestima crijeva te se široko primjenjuju u liječenju. Nadalje, primjena glukokortikoida istraživana je u liječenju komplikacija infekcija uzrokovanih koronavirusima, SARS-CoV i MERS-CoV. Primjena visokih doza glukokortikoida ne samo da nije poboljšala ishod liječenja tih bolesti, već je dovela i do dulje infekcije.¹⁵

Na temelju dostupnih podataka, oba velika stručna društva, ECCO i IOIBD, svrstavaju bolesnike koji uzimaju prednizon u dozi od 20 mg ili više u skupinu povišenog rizika SARS-CoV-2 infekcije.^{1,3,4} Jednako tako, preporuka je da se u tih bolesnika postupno reducira doza glukokortikoida do njihovog potpunog isključenja iz terapije, ukoliko je to moguće s obzirom na aktivnost bolesti. Ako je primjena glukokortikoida neizbježna, preporučuje se, kad god je to moguće, primjena budesonida i topičkih pripravaka, uza sistemsku primjenu glukokortikoida samo kada je to nužno.^{1,4}

Anti-TNF lijekovi

Iako je poznato da anti-TNF lijekovi (TNFai), od kojih često primjenjujemo infliksimab i adalimumab, a nešto rjeđe golimumab, povećavaju rizik infekcija, uključujući i povećani rizik oportunističkih infekcija, podaci ne ukazuju na povećani rizik SARS-CoV-2 infekcije. Jednako tako, nema dokaza niti za veću učestalost teških oblika COVID-19 bolesti u bolesnika liječenih TNFai. Stoga i IOIBD i ECCO preporučuju nastavak terapije tom skupinom lijekova u remisiji upalne bolesti crijeva.^{1,4}

Zanimljivo je da podaci SECURE IBD registra upućuju, suprotno prvotnim očekivanjima, na nešto nižu učestalost teških oblika COVID-19 bolesti od očekivane. Objavljen je prikaz bolesnika iz Italije koji je usprkos terapiji adalimumabom imao vrlo blagu kliničku sliku COVID-19. Jednako tako, bolesnica koja se liječi u KBC-u Zagreb te je na intenziviranoj terapiji adalimumabom u dozi od 40 mg svakih sedam dana, također je nakon infekcije SARS-CoV-2 virusom imala vrlo blag klinički tijek.

U svhu smanjenja rizika infekcije u te skupine bolesnika, razmatrana je mogućnost zamjene intravenskih preparata (infliksimab) subkutanom formulacijama TNFai (adalimumab), čime bi se potencijalno uklonila potreba dolaska bolesnika u zdravstvenu ustanovu. Međutim, ranija istraživanja ukazala su da u slučaju zamjene tih lijekova dolazi do gubitka djelotvornosti u značajnog broja bolesnika.¹⁷ Stoga preporučujemo da se intravenska terapija nastavi kad god je moguće, dok zamjena subkutanom preparatom u bolesnika u remisiji bolesti dolazi u obzir samo ako nije moguć nastavak intravenske primjene lijeka.

Vedolizumab, ustekinumab i JAK-2 inhibitori

Vedolizumab, blokator a4b7 integrina, u dosadašnjoj se primjeni pokazao kao lijek izvrsnoga sigurnosnog profila te se virusne infekcije vrlo rijetko pojavljuju u bolesnika liječenih vedolizumabom. Isto vrijedi i za ustekinumab, IL23/Il12 blokator, pri čijoj primjeni u bolesnika s upalnim bolestima crijeva te bolesnika sa psorijazom nije primijećen porast učestalosti virusnih infekcija. Tofacitinib, za sada jedini registrirani JAK inhibitor, dovodi do povećane učestalosti reaktivacije herpes zoster.

Za sva tri modaliteta liječenja u literaturi nema podataka o mogućem utjecaju lijekova na učestalost infekcije ili težinu bolesti COVID-19. Stoga su preporuke da se terapija tim lijekovima nastavi u bolesnika tijekom remisije upalne bolesti crijeva.^{1,3,4}

Terapija u SARS-CoV-2 pozitivnog bolesnika s upalnim bolestima crijeva

U bolesnika s dokazanom SARS-CoV-2 infekcijom, neovisno radi li se o asimptomatskoj infekciji ili bolesniku s razvojem bolesti COVID-19, preporučuje se privremeni prekid imunomodulatorne, odnosno biološke terapije.^{1,3,4} Iako rizik razvoja teškog oblika COVID-19 bolesti primarno ovisi o dobi bolesnika te prisutnosti određenih komorbiditeta, razumno je privremeno prekinuti sve druge oblike terapije za upalne bolesti crijeva. Navedena se preporuka odnosi i na primjenu novijih oblika bioloških lijekova, vedolizumaba i ustekinumaba, kao i na primjenu tofacitiniba u bolesnika s ulceroznim kolitisom.^{1,3,4} Prema podacima SECURE IBD registra, klinički tijek i smrtnost COVID-19 bolesti u bolesnika na biološkoj terapiji ne odstupa od one u bolesnika liječenih isključivo mesalazinom. Potrebno je napomenuti da se izostanak razlike u ishodima te dvije populacije bolesnika s upalnim bolestima crijeva ne može objasniti prekidom biološke terapije jer zbog dugačkog poluvremena života tih lijekova, odnosno usprkos prekidu terapije, i dalje postoji biološki učinak terapije. Nadalje, sve više znanstvenih istraživanja ukazuje da je u dijela COVID-19 bolesnika razvoj ARDS-a primarno posljedica izražene aktivacije imunološkog sustava s posljedičnom citokinskom olujom.¹⁸

Sukladno navedenom, u tijeku je više kliničkih istraživanja o učinkovitost različitih protuupalnih lijekova u liječenju COVID-19 pneumonije. Zanimljivo je da je nedavno registrirana klinička studija istraživanja učinkovitosti i sigurnosti adalimumaba u liječenju pacijenata s teškom koronavirusnom pneumonijom (ChiCTR2000030089)¹⁹ te se prikupljanjem novih znanstvenih spoznaja može očekivati i modifikacija prethodno danih preporuka o prekidu terapije u inficiranih bolesnika.

Uz pitanje prekida terapije, pitanje koje se dodatno nameće je kad ponovno početi terapiju u bolesnika s SARS-CoV-2 infekcijom. Iako čvrstih dokaza u literaturi za sada nema, preporuke su da se terapija može nastaviti nakon rezolucije simptoma te dva uzastopna negativna brisa na SARS-CoV-2.^{1,4}

Početak terapije u slučaju relapsa upalne bolesti crijeva

Poseban problem u novonastalim okolnostima pandemije COVID-19 predstavljaju bolesnici s aktivnom upalnom bolesti crijeva kojima je indicirano uvođenje biološke terapije. Naime, za razliku od bolesnika koji već uzimaju terapiju, kod kojih se prekidom terapije, zbog vremena potrebnog za potpunu eliminaciju lijeka i njegovih metabolita iz organizma, neće značajnije utjecati na tijek same infekcije, pri odluci o početku nove terapije potrebno je, uz učinkovitost, u obzir uzeti i rizik same terapije ako u bolesnika kasnije dođe do SARS-CoV-2 infekcije.

Treba ponovno napomenuti da, iako često neizbježna u bolesnika s aktivnom bolesti, primjena glukokortikoida povećava rizik SARS-CoV-2 infekcije te ju je potrebno ograničiti na što kraće razdoblje.^{1,4} Za razliku od standardnih preporuka liječenja, u novonastalim okolnostima pandemije ne preporučuje se uvođenje monoterapije azatioprinom i metotreksatom.^{1,4} Kod azatioprina je potrebno istaknuti da, uz povećanje rizika infekcija, dodatno treba uzeti u obzir kako dio bolesnika razvija limfopeniju. Važnost podatka leži u činjenici da je limfopenija jedan od prognostičkih čimbenika za razvoj teške kliničke slike COVID-19 bolest.^{1,4}

Uz metotreksat i azatioprin, za sada se ne preporučuje niti započinjanje terapije tofacitinibom ukoliko postoje druge terapijske opcije.⁴ Naime, veća učestalost reaktivacije herpes zoster infekcije u bolesnika liječenih tofacitinibom posredno upućuje na mogućnost oslabljenog imunološkog odgovora na virusne infekcije.

Budući da prema dostupnim znanstvenim podacima niti jedan od bioloških lijekova koji se koristi u liječenju upalnih bolesti crijeva ne dovodi do povećanog rizika infekcije, odabir klase lijeka primarno treba temeljiti na njegovoj učinkovitosti. Međutim, ako se u bolesnika planira uvođenje TNFai, uz uvjet jednake učinkovitosti, prednost treba dati subkutanim formulacijama lijekova.^{1,4} Preporuka se primarno temelji na njihovoj manjoj imunogeničnosti, čime se izbjegava paralelna primjena imunomodulatora, odnosno dvojnog imunosupresija.^{1,4} Dodatnu korist predstavlja i činjenica da bolesnici na subkutanim formulacijama lijekova mogu nastaviti terapiju bez potrebe dolaska u zdravstvenu ustanovu, što može biti značajno u uvjetima velikog broja zaraženih osoba.

Iako preporuke pružaju okvir kako odabrati najbolju terapiju za pojedinog bolesnika, potrebno je napomenuti da se konačna odluka o uvođenju terapije mora donositi individualno, uzimajući u obzir niz faktora uključujući dob bolesnika i prisutne komorbiditete, kao i rizik neuspjeha terapije za upalnu bolest crijeva s razvojem komplikacija, što može značajno nadmašiti rizik potencijalne SARS-CoV-2 infekcije.

Recommendations for the use of biologic therapy in patients with inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic period

Željko Krznarić^{1,2}, Marko Brinar^{1,2}, Silvija Čuković Čavka^{1,2}, Nikša Turk¹, Dora Grgić¹, Mislav Jelaković¹, Marina Šabić¹, Viktor Domislović¹

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, Clinic for Internal Diseases, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

²School of Medicine, University of Zagreb; Zagreb, Croatia

SUMMARY During the COVID-19 infection, questions from physicians and patients about the treatment of patients with inflammatory bowel disease were frequent. The number of scientific papers and findings on SARS-CoV-2 virus infection is growing exponentially, as is the number of registered studies on the application of various therapies in the treatment of COVID-19 infection. In this review paper, we have included our recommendations and approach in treating patients with inflammatory bowel disease during the pandemic. Although these recommendations provide a temporary framework for treatment and selection of adequate therapy, it should be emphasized that the final decision on therapy is made taking into account a number of factors including the age of the patient and comorbidity. Inadequate therapy and delayed therapeutic intervention can significantly outweigh the risk of potential SARS-CoV-2 infection.

KEY WORDS COVID-19; Crohn's disease; IBD; SARS-CoV-2; ulcerative colitis

LITERATURA

- Rubin DT, Abreu MT, Rai V, et al.; 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. 2020 Apr 6. *Gastroenterology*. 2020;S0016-5085(20)30465-0.
- D'Amico F, Danese S, Peyrin-Biroulet L; ECCO COVID taskforce. Inflammatory bowel disease management during the COVID-19 outbreak: a survey from the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO). 2020 Apr 30. *Gastroenterology*. 2020;S0016-5085(20)30578-3.
- Kennedy NA, Jones GR, Lamb CA, et al. British Society of Gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. *Gut*. 2020;69(6):984-90.
- Danese S, Cecconi M, Spinelli A. Management of IBD during the COVID-19 outbreak: resetting clinical priorities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 17(5):253-5.
- Burgueño JF, Reich A, Hazime H, et al. Expression of SARS-CoV-2 Entry Molecules ACE2 and TMPRSS2 in the Gut of Patients With IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(6):797-808.
- Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-4.
- Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831-3.

8. Mao R, Liang J, Shen J, et al. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):425-7.
9. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Apr 3]. *Gastroenterology.* 2020;S0016-5085(20)30448-0.
10. Monteleone G, Ardizzone S. Are patients with inflammatory bowel disease at increased risk for Covid-19 infection? *J Crohns Colitis.* 2020;jjaa061.
11. Norsa L, Indriolo A, Sansotta N, et al. Uneventful Course in Patients With Inflammatory Bowel Disease During the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Outbreak in Northern Italy [published online ahead of print, 2020 Apr 2]. *Gastroenterology.* 2020;S0016-5085(20)30445-5.
12. Higgins PDR, Ng S, Danese S, Rao K. The Risk of SARS-CoV-2 in Immunosuppressed IBD Patients. *Crohns Colitis* 360. 2020;2(2):otaa026.
13. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2008;134(4):929-36.
14. 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;323(11):1061-9.
15. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020;395(10223):473-5.
16. Tursi A, Angarano G, Monno L, et al. COVID-19 infection in Crohn's disease under treatment with adalimumab. *Gut.* 2020;69(7):1364-5.
17. Hoentjen F, Haarhuis BJ, Drenth JP, et al. Elective switching from infliximab to adalimumab in stable Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(4):761-6.
18. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4.
19. Chinese Trial Clinical Registry. A clinical study for the efficacy and safety of Adalimumab Injection in the treatment of patients with severe novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Registration number: ChiCTR2000030089. Feb 23, 2020. Available from: <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49889>

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.

Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb

Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

E-mail: zeljko.krznaric1@zg.t-com.hr

Telefon: +385 1 23 88 190

Medix *Specijalizirani
medicinski
dvomjesečnik*

Preporuke za primjenu biološke terapije u bolesnika s upalnim bolestima crijeva tijekom pandemije COVID-19 realizirane su kao prilog časopisa Medix br. 142, lipanj 2020.

Izjava o stručnoj i ekonomskoj neovisnosti: Doprinos ovim stručnim preporukama je isključivo volonterski. Autori nisu primili nikakav honorar, niti bilo kakvu drugu nagradu.

Zahvaljujemo tvrtki Abbvie na potpori za tisak izdanja

abbvie