

Διαχείριση ασθενούς με ΙΦΝΕ και ανοσοκαταστολή στην εποχή της πανδημίας

Μιχάλης Γκίζης

Ειδ/νος Γαστρεντερολογίας

Γ' Παν/κή Παθολογική Κλινική

ΓΝΝΘΑ "Η ΣΩΤΗΡΙΑ"

Περίπτωση ασθενούς

- ❑ Ασθενής 40 ετών, νόσος Crohn τελικού ειλεού και περιεδρική νόσο
- ❑ Adalimumab 40 mg sc ανά 2 εβδομάδες και AZA (1.5 mg/kg) από 3 ετών
- ❑ βρίσκεται σε κλινική ύφεση από 2ετίας
- ❑ Πρόσφατος εργαστηριακός έλεγχος:
 - WBC: 7.000 (70/25) Hgb:14,2 PLT:310.000
 - CRP: 0,4 mg/dl (φ.τ. <0,5)
 - Καλπροτεκτίνη κοπράνων: 130 µg/gr

Περίπτωση ασθενούς

□ Ο ασθενής μας ρωτάει:

- Αν κινδυνεύει περισσότερο από τη νόσο Covid-19 λόγω της ΙΦΝΕ
- Αν κινδυνεύει περισσότερο λόγω της θεραπείας και αν πρέπει να την αλλάξει
- Εάν πρέπει να έρθει στο προγραμματισμένο ραντεβού για έλεγχο βλεννογονικής επούλωσης σε μία εβδομάδα

Endoscopy in inflammatory bowel diseases during the COVID-19 pandemic and post-pandemic period



Marietta Iacucci, Rosanna Cannatelli, Nunzia Labarile, Ren Mao, Remo Panaccione, Silvio Danese, Gursimran S Kochhar, Subrata Ghosh, Bo Shen**

Ενδοσκοπήσεις που δεν μπορεί να αναβληθούν

Ενδοσκοπήσεις που μπορεί να αναβληθούν αλλά πρέπει να έχουν προτεραιότητα για μετά την επιδημία

Ενδοσκοπήσεις που μπορεί να αναβληθούν με ασφάλεια για πολύ καιρό

Ενδοσκοπήσεις που δεν πρέπει να αναβάλλονται

- 1. Confirmation of **a new diagnosis in a moderate-severe IBD** since biological therapy/immunosuppressants may be chosen as an early treatment
- 2. **Severe acute flare up in ulcerative colitis (UC) patients**
- 3. **Partial/subacute bowel obstruction in IBD patients**, which could be secondary to colonic neoplasia in UC patients or ileocolonic anastomotic stricture (or programmed dilatation in CD)
- 4. Cholangitis and jaundice in patients with **known PSC with dominant bile duct stricture –ERCP and intervention**

Ενδοσκοπήσεις που μπορεί να αναβληθούν αλλά πρέπει να έχουν προτεραιότητα για μετά την επιδημία

- ◆ IBD patients with mild-moderate flare-up confirmed by FC value and blood test (CRP increase, leucocytosis, anemia)
- ◆ IBD patients with symptoms of mild subacute obstruction or high risk
- ◆ Longstanding IBD in surveillance for CRC if they had dysplasia in the previous colonoscopy, PSC
- ◆ Endoscopic resection in IBD patients with LGD/HGD colonic lesions already detected in a previous colonoscopy
- ◆ New diagnosis of IBD with FC and blood test abnormal suggesting mild-moderate inflammation
- ◆ Surveillance to prevent or detect post-operative recurrence within one year from surgery
- ◆ IBD patients symptomatic with moderate /severe symptoms
- ◆ Endoscopy after 6 months of biological therapy in symptomatic patients

Ενδοσκοπήσεις που μπορεί να καθυστερήσουν αρκετά

- ◆ IBD patients in remission, confirmed in the last previous endoscopies and with normal FC and blood test to decide on continuation of biologics
- ◆ IBD patients with flare-up not confirmed by FC value and blood test
- ◆ Longstanding IBD in surveillance for CRC if they had not dysplasia, stricture and polyps in the last two colonoscopies and without risk factors.

Σχέση μεταξύ SARS-CoV-2, πεπτικού συστήματος και ΙΦΝΕ



Το ACE2 εκφράζεται κατά μήκος του πεπτικού σωλήνα με μεγαλύτερη έκφραση στο λεπτό έντερο

Covid-19 και διάρροια

Επίπτωση ~ 10%

Μεγαλύτερη διάρκεια συμπτωμάτων ?

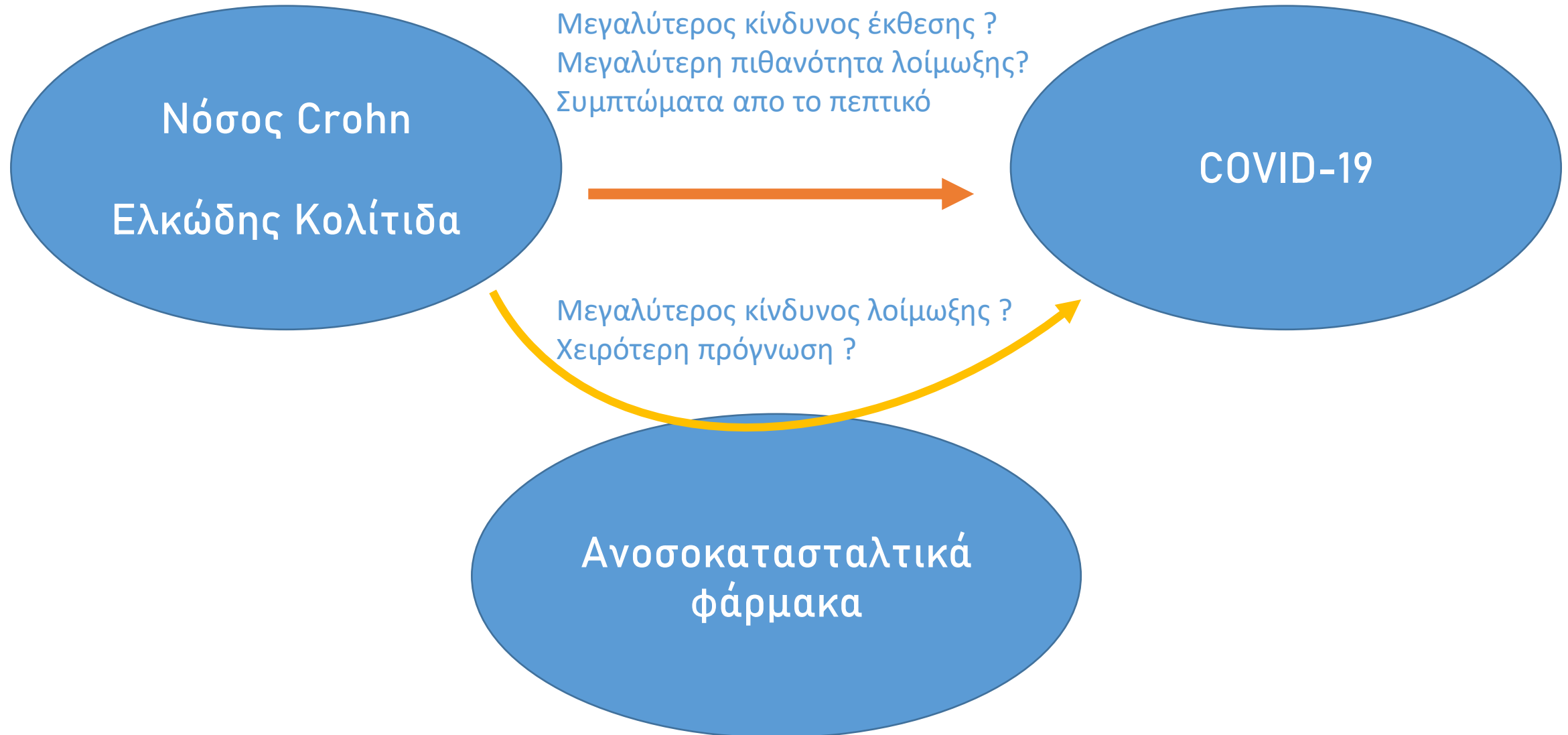
Χειρότερη πρόγνωση ?

Κοπρανο-στοματική μετάδοση ?

Δεξαμενή ιού ?

Νόσος Crohn και Ελκώδης Κολίτιδα και COVID-19

Είναι ευπαθείς ομάδες ?



Κίνδυνος ασθενών με ΙΦΝΕ απο αυξημένη έκθεση στον SARS-CoV-2

Παράγοντες αυξημένης έκθεσης ασθενών με ΙΦΝΕ

- ☐ Γενική έκθεση
- ☐ Έκθεση στον εργασιακό χώρο [ευπαθής ομάδα?]
- ☐ Επίσκεψη στα ΤΕΙ [συνταγογράφηση, παρακολούθηση]
- ☐ Επίσκεψη στα φαρμακεία [συμβατικά, ΕΟΠΥΥ]
- ☐ Επίσκεψη στα κέντρα εγχύσεων
- ☐ Ενδοσκοπήσεις
- ☐ Επίσκεψη στα ΤΕΠ [οξείες καταστάσεις]
- ☐ Νοσηλείες
- ☐ Χειρουργεία
- ☐ Έκθεση σε ιατρικο/νοσηλευτικό προσωπικό

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ δεν είναι ομάδα αυξημένου κινδύνου για λοίμωξη με COVID-19

Statements	Consensus rate
1. IBD <i>per-se</i> does not currently seem to be a risk factor for acquiring SARS-CoV-2, nor for a more severe infection.	100%

Paediatric IBD Porto
group of ESPGHAN

- **Are IBD patients under immunosuppressive/immunomodulatory treatment at increased risk of catching COVID-19? Or at risk of a more severe disease course?**

IBD patients are not at increased risk of catching COVID-19 and data concerning immunomodulated or

ECCO

76 Statements	N=66 participants			
	Median	SD	Category	DI
RISK OF INFECTION/DISEASE				
The risk of infection with SARS-CoV-2 is the same whether a patient has IBD or does not have IBD.	8	1.7	Appropriate	-0.71

IOIBD

Despite the potential for increased exposure to SARS-CoV-2, the limited available data and expert opinion suggest that patients with IBD do not appear to have a baseline increased risk of infection with SARS-CoV-2 or development of COVID-19.¹⁵ It is unclear whether

AGA

Θέσεις International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD)

- ✓ Ο κίνδυνος μόλυνσης με SARS-CoV-2 **δεν** είναι αυξημένος για ασθενείς με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου (ΙΦΝΕ) σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, πιθανώς ανεξάρτητα από την ενεργότητα της νόσου
- ✓ Είναι αμφίβολο αν ασθενείς με ΙΦΝΕ που μολύνονται από SARS-CoV-2 διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο COVID-19 λοίμωξης σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.
- ✓ Είναι αμφίβολο αν ασθενείς με ΙΦΝΕ που πάσχουν από COVID-19 λοίμωξη έχουν μεγαλύτερη θνητότητα από εκείνους χωρίς ΙΦΝΕ
- ✓ Ασθενείς με ΙΦΝΕ που έχουν χειρουργηθεί και φέρουν στομία ή J-pouch δε διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για COVID-19.

Ποιοι είναι οι παράγοντες κινδύνου για σοβαρή COVID-19 λοίμωξη στους ασθενείς με ΙΦΝΕ;



Συστάσεις προς τους ασθενείς- Φαρμακευτική Θεραπεία

Management of Patients With Crohn's Disease and Ulcerative Colitis During the Coronavirus Disease-2019 Pandemic: Results of an International Meeting

IOIBD RAND PANEL RESULTS on THERAPY and SARS-CoV-2/COVID-19

Statement	5-ASA	BUD	PRED (≥20mg/d)	AZA/ 6MP	MTX	Anti-TNF	VEDO	UST	TOFA
This therapy increased the risk of infection with SARS-CoV-2.	Inappropriate	Inappropriate	Appropriate	Uncertain	Uncertain	Uncertain	Inappropriate	Inappropriate	Uncertain
This therapy increases the risk of COVID-19 disease.	Inappropriate	Inappropriate	Appropriate	Uncertain	Uncertain	Uncertain	Inappropriate	Inappropriate	Uncertain
Patients taking this therapy should reduce the dose of therapy to prevent SARS-CoV-2 infection.	Inappropriate	Inappropriate	Appropriate	Inappropriate	Inappropriate	Inappropriate	Inappropriate	Inappropriate	Inappropriate
Patients taking this therapy should discontinue therapy to prevent SARS-CoV-2 infection.	Inappropriate	Inappropriate	Appropriate	Inappropriate	Inappropriate	Inappropriate	Inappropriate	Inappropriate	Inappropriate
Patients taking this therapy should stop therapy if they test positive for SARS-CoV-2 but don't have COVID-19 disease.	Inappropriate	Uncertain	Appropriate	Appropriate	Appropriate	Uncertain	Uncertain	Uncertain	Appropriate
Patients taking this therapy should stop therapy if they develop COVID-19.	Inappropriate	Uncertain	Appropriate	Appropriate	Appropriate	Appropriate	Uncertain	Appropriate	Appropriate

LEGEND

- Appropriate
- Uncertain
- Inappropriate

Φαρμακευτική αγωγή: Γενικές οδηγίες

Φάρμακα που **αυξάνουν** τον κίνδυνο μόλυνσης από SARS-CoV-2 και COVID-19 λοίμωξης και **συνιστάται** η προληπτική διακοπή ή μείωση της δόσης



Πρεδνιζόνη (σε δόση $\geq 20\text{mg/ημέρα}$)
Θεραπείες συνδυασμού anti-TNF + AZA/MTX
(προληπτική μείωση δόσης AZA/MTX)

Φάρμακα που είναι **αμφίβολο αν αυξάνουν** τον κίνδυνο μόλυνσης από SARS-CoV-2 και COVID-19 λοίμωξης και **δεν** συνιστάται η προληπτική διακοπή ή μείωση της δόσης



Ανοσοτροποποιητικά (AZA/MTX)
Μικρά μόρια Tofacitinib
Μεσαλαζίνη

Φάρμακα που **δεν αυξάνουν** τον κίνδυνο μόλυνσης από SARS-CoV-2 και COVID-19 λοίμωξης και **δεν** συνιστάται η προληπτική διακοπή ή μείωση της δόσης



Βιολογικοί παράγοντες anti-TNF
Βουδεσονίδη
Ustekinumab
Vedolizumab

Περίπτωση ασθενούς-οδηγίες για τον ασθενή

- ☐ Αυστηρή τήρηση των μέσων ατομικής προστασίας
- ☐ Σύσταση για διακοπή Azathioprine
- ☐ Αναβολή της τακτικής ενδοσκόπησης

Περίπτωση ασθενούς

❑ Ο ασθενής επικοινωνεί ξανά με το τμήμα αναφέροντας πως η σύζυγός του βρέθηκε θετική σε SARS-CoV2 την προηγούμενη ημέρα σε έλεγχο που πραγματοποιήθηκε λόγω εμφάνισης πυρετού. Ο ασθενής δεν εμφανίζει συμπτώματα Covid-19 ενώ υποβλήθηκε και ο ίδιος σε μοριακό έλεγχο που απέβη αρνητικός.

❑ Ο ασθενής λαμβάνει Adalimumab 40mg/14d

Οδηγίες:

1. συνέχιση Adalimumab
2. σύσταση για επανάληψη μοριακού ελέγχου με την πάροδο 7-10 ημερών

❑ Ο επαναληπτικός μοριακός έλεγχος αποβαίνει θετικός. Ο ασθενής παραμένει ασυμπτωματικός για Covid-19

Φαρμακευτική αγωγή: Αν ο ασθενής μολυνθεί από Sars-Cov-2

Φάρμακα που **πρέπει** να διακοπούν



Πρεδνιζόνη
Θεραπείες συνδυασμού anti-TBF + AZA/MTX
(διακοπή AZA/MTX)
Ανοσοτροποποιητικά (AZA/MTX)
Μικρά μόρια Tofacitinib
Βιολογικοί παράγοντες anti-TNF
Ustekinumab
Vedolizumab

Φάρμακα που είναι **αμφίβολο αν** πρέπει να διακοπούν



Βουδεσονίδη

Φάρμακα που **δεν χρειάζεται** να διακοπούν



?

Περίπτωση ασθενούς

Οδηγίες:

Αναβολή χορήγησης Adalimumab για 14 ημέρες και επανάληψη του μοριακού ελέγχου

- ☐ Μετά την πάροδο 10 ημερών ο ασθενείς σε επικοινωνία αναφέρει πως εμφανίζει δεκατική πυρετική κίνηση

Φαρμακευτική αγωγή: Αν ο ασθενής αναπτύξει νόσο Covid-19

Φάρμακα που **πρέπει** να διακοπούν



Πρεδνιζόνη
Θεραπείες συνδυασμού anti-TBF + AZA/MTX
Ανοσοτροποποιητικά (AZA/MTX)
Μικρά μόρια Tofacitinib
Βιολογικοί παράγοντες anti-TNF
Ustekinumab
Vedolizumab

Φάρμακα που είναι **αμφίβολο αν** πρέπει να διακοπούν



Βουδεσονίδη

Φάρμακα που **δεν χρειάζεται** να διακοπούν



Η θεραπεία της Covid-19 αποτελεί προτεραιότητα και η θεραπεία των ΙΦΝΕ έχει δευτερεύοντα ρόλο

Περίπτωση ασθενούς

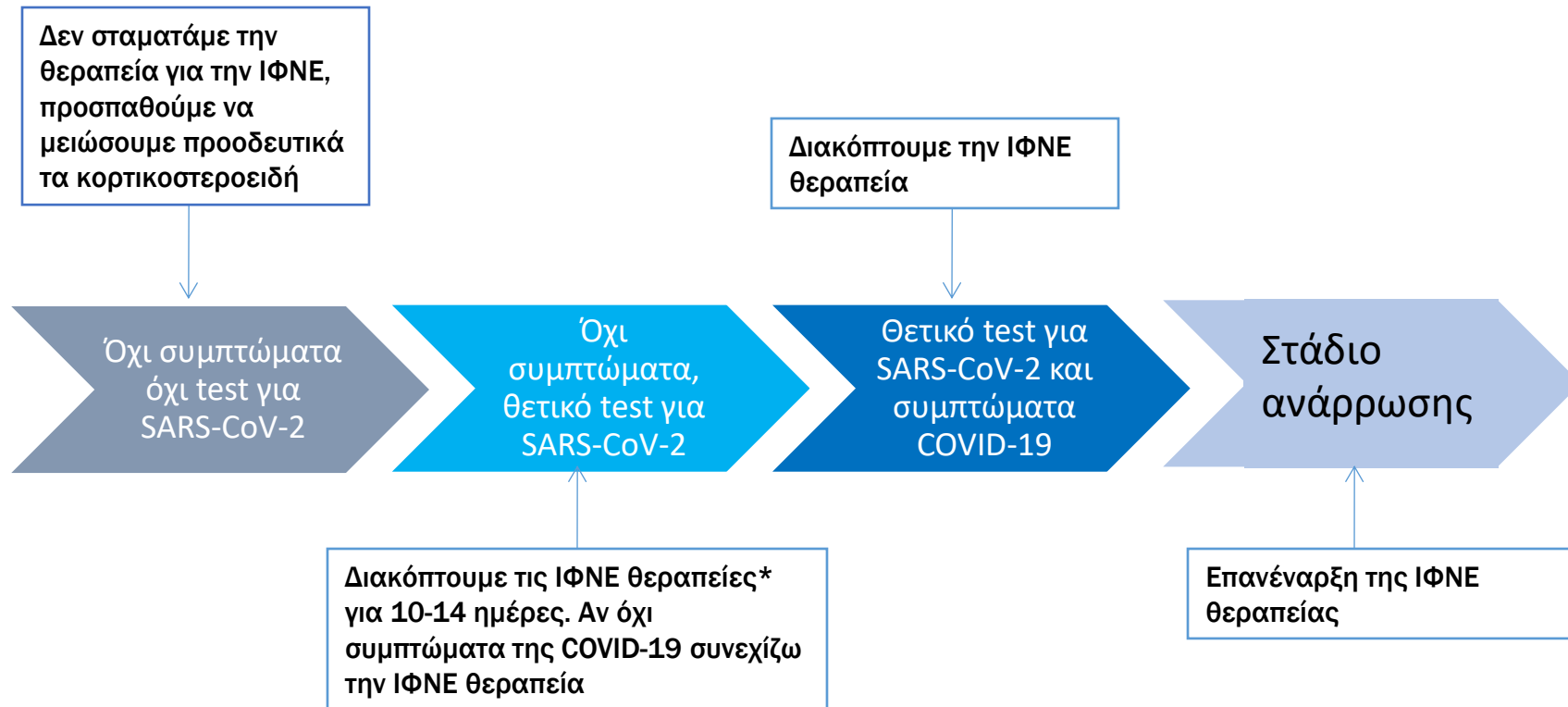
- ❑ Ο ασθενής επικοινωνεί 3 εβδομάδες μετά. Αναφέρει αρνητικοποίηση του μοριακού ελέγχου και ρωτάει πότε πρέπει να λάβει ξανά βιολογικό παράγοντα

Οδηγίες:

Επανεναρξη Adalimumab 40mg/14d

Συμπεράσματα:

Τι κάνω με την φαρμακευτική θεραπεία για τις ΙΦΝΕ στην πανδημία COVID-19;



* Θεριοπουρίνες, μεθοτρεξάτη, βιολογικοί, μικρά μόρια (tofacitinib), συστηματικά κορτικοστεροειδή σταδιακή μείωση και διακοπή

Εμβολιασμός ενάντια στον Sars-cov-2:

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ δεν κινδυνεύουν απο τα εμβόλια

- ☐ Τα εμβόλια δεν προκαλούν ΙΦΝΕ
- ☐ Τα εμβόλια δεν προκαλούν έξαρση των ΙΦΝΕ
- ☐ Τα εμβόλια δεν έχουν ιδιαίτερες παρενέργειες σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

Εμβολιασμός ενάντια στον Sars-cov-2:

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ μπορεί να έχουν μειωμένη ανοσολογική απάντηση στα εμβόλια COVID-19

- ✓ *Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν μικρότερη ανταπόκριση σε πολλά εμβόλια*
- ✓ *Τα εμβόλια COVID-19 έχουν πολύ μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα απο εμβόλια που χορηγούνται συστηματικά σε ασθενείς με ΙΦΝΕ*
- ✓ *Τα εμβόλια έχουν πολύ καλύτερη αποτελεσματικότητα προστασίας απο COVID-19 σε σχέση με το μη εβολιασμό*
- ✓ *Η αποτελεσματικότητα μπορεί να βελτιωθεί*

Οδηγίες εμβολιασμού για COVID-19 των ασθενών με ΙΦΝΕ

- ✓ Συνιστάται όταν έρθει η ειδοποίηση απο το Υπουργείο να εμβολιαστείτε
- ✓ Δεν έχει διαφορά ποιο εμβόλιο θα κάνετε
- ✓ Δεν έχει σημασία αν λαμβάνετε κάποια θεραπεία
- ✓ Δεν απαιτείται ειδικό χρονικό σημείο εμβολιασμού σε σχέση με τη λήψη υποδόριων η ενδοφλέβιων βιολογικών φαρμακων
- ✓ Δεν χρειάζεται έλεγχος αντισωμάτων πριν η μετά το εμβόλιο

Πρέπει να κάνουν οι ασθενείς με ΙΦΝΕ το εμβόλιο για COVID-19 ;

Βρετανική Εταιρεία Γαστρεντερολογίας (τμήμα ΙΦΝΕ)

Διεθνής Οργανισμός για τη μελέτη των ΙΦΝΕ (IOIBD)

ΕΟΜΙΦΝΕ



Περίπτωση ασθενούς 2

Γυναίκα ασθενής 60 ετών με διάγνωση ελκώδους κολίτιδας προ 2 ετών (E2, Mayo score 2) λαμβάνει 3,2gr 5-ASA p.os και με μορφή υποκλυσμού (x3 ανά εβδομάδα). Ενώ παρουσίαζε πλήρη ανταπόκριση στη θεραπεία και ύφεση των συμπτωμάτων της από την έναρξη της αγωγής, αναφέρει από μηνός σταδιακή επανεμφάνισή τους, αρχικά με τεινισμό, νυκτερινή αφύπνιση και από εβδομάδος διαρροϊκές κενώσεις. Αναφέρει πως καθυστέρησε την επίσκεψή της στα τακτικά ιατρείο λόγω φόβου της πανδημίας.

Εργαστηριακός έλεγχος:

- WBC: 9.000 Hgb:13,1 PLT:290.000
- TKE:30 CRP: 1mg/dl
- Καλπροτεκτίνη κοπράνων 200μgr/gr

- ☐ A/A: αρτηριακή υπέρταση, υποθυρεοειδισμός
- ☐ κατά τη διάγνωση της νόσου είχε λάβει Cortiment χωρίς ανταπόκρισή και χρειάστηκε η χορήγηση πρεδνιζόνης
- ☐ έχει λάβει 1^η δόση του εμβολίου για Sars-Cov2

Η μονοθεραπεία με Σουλφασαλαζίνη- 5-ASA ίσως να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για σοβαρή COVID-19, ιδίως όταν συγκρίνεται με την anti-TNF μονοθεραπεία



Table 4 Unadjusted and adjusted analyses of impact of mesalamine/sulfasalazine on risk of severe COVID-19						
Dose comparison	OR (95% CI)	aOR (95% CI)	P value*	P value†	Total n in model	N with severe COVID-19
Mesalamine/sulfasalazine (ref=no mesalamine/sulfasalazine)‡	2.43 (1.90 to 3.11)	1.70 (1.26 to 2.29)	<0.001	<0.006	1415	111
Mesalamine/sulfasalazine monotherapy	4.51 (2.68 to 7.61)	3.52 (1.93 to 6.45)	<0.001	<0.006	903	74
mesalamine/sulfasalazine and TNF antagonist (ref=TNF antagonist monotherapy)§	2.79 (1.07 to 7.22)	2.34 (0.86 to 6.37)	0.10	0.455		
High dose mesalamine/sulfasalazine (ref=low dose)¶	1.07 (0.67 to 1.72)	0.99 (0.63 to 1.57)	0.99	1.00	410	56

Τα αμινοσαλικυλικά ίσως αυξάνουν τον κίνδυνο για σοβαρή COVID-19 στους ασθενείς με ΙΦΝΕ, σύμφωνα με τις δύο αναλύσεις της SECURE-IBD . Μια απροσδόκητη παρατήρηση

Ερμηνεία:

- Μεθοδολογικό πρόβλημα των στατιστικών αναλύσεων (συγχυτικοί παράγοντες, στατιστικό σφάλμα)

Κλινική εφαρμογή:

- Σε ελκώδη κολίτιδα (ήπια- μέτρια) είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της αγωγής, με μεγάλο ποσοστό ασθενών και προτείνεται να παραμένουν ή να μειώνονται
- Σε UC που η ύφεση επιτυγχάνεται με βιολογικούς παράγοντες προτείνεται να περιορίζονται
- Σε CD που μπορεί να μην χρειάζεται αμινοσαλικυλικά προτείνεται να διακόπτονται
- Σε ηλικιωμένους ασθενείς με συννοσηρότητες προτείνεται διακοπή ή περιορισμός
- Απαιτούνται περισσότερες μελέτες και δεδομένα για ασφαλή συμπεράσματα

Περίπτωση ασθενούς 2

Οδηγίες:

- καθώς ο εργαστηριακός έλεγχος δεν πιστοποιεί βαριά έξαρση δεν κρίθηκε σκόπιμη η διενέργεια ενδοσκοπησης
 - Σύσταση για εντατικοποίηση της τοπικής μόνο αγωγής με 5-ASA
- ☐ Η ασθενής επανέρχεται μετά από 10 ημέρες με περαιτέρω επιδείνωση των συμπτωμάτων. Αναφέρει αύξηση του αριθμού των διαρροιών, πρόσμειξη αίματος και 2 επεισόδια ακράτειας.

Νέος εργαστηριακός έλεγχος:

- WBC: 11.000 Hgb:12,8 PLT:420.000
- TKE:50 CRP: 5mg/dl
- Καλπροτεκτίνη κοπράνων 460μgr/gr

- ☐ Η ασθενής υποβάλλεται σε ορθοσιγμοειδοσκόπηση όπου διαπιστώνεται ενεργός φλεγμονή και επέκταση της νόσου (E3, Mayo score 2)

Περίπτωση ασθενούς 2

- ❑ Καθώς η Βουδεσονίδα είχε αποδειχθεί αναποτελεσματική στο παρελθόν αποφασίστηκε η έναρξη Medrol 32mg με γρήγορη μείωση και άμεση αναβάθμιση της θεραπείας συντήρησης
- ❑ Η ασθενής ανταποκρίθηκε καλά στην αγωγή τόσο σε κλινικό όσο και εργαστηριακό επίπεδο

Θεραπευτικό πλάνο-επιλογές:

1. AZA
2. Infliximab
3. Vedolizumab

- ❑ Λόγω της ηλικίας της ασθενούς αλλά και στο πλαίσιο της πανδημίας αποφασίστηκε η χορήγηση βιολογικού παράγοντα.
- ❑ Ενώ οι i.v. anti-TNF παρουσιάζουν ταχεία δράση συνιστάται η συνδυαστική θεραπεία για 6 μήνες λόγω ανοσογονικότητας
- ❑ Οι υποδόριοι anti-TNF από την άλλη μεριά αποτελούν μία ασφαλή επιλογή
- ❑ Το ίδιο ισχύει για το Vedolizumab το οποίο και προκρίθηκε λόγω της ηλικίας της ασθενούς αλλά και του γεγονότος πως επρόκειτο για μία biologics naïve ασθενή