



3^ο

Πανελλήνιο Θερινό Συμπόσιο Μυοσκελετικής Υγείας

Διαδραστική συζήτηση περιστατικών

15-18 Ιουνίου 2023
Ξενοδοχείο Valis, Βόλος

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΝΩΣΗ
ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ



Παρατεταμένη λοίμωξη από COVID-19 σε ανοσοκατεσταλμένο ασθενή. Διαχείριση

ΚΑΡΟΦΥΛΑΚΗΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ
ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ-ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟΣ ΥΠΟΤΡΟΦΟΣ
Δ'Π.Π.Κ., Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ», ΑΘΗΝΑ

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

Χωρίς σύγκρουση συμφερόντων για αυτή την παρουσίαση

Περίγραμμα παρουσίασης

1. Περιπτώσεις ασθενών
2. Τι γνωρίζουμε έως τώρα
3. Σύνδρομο παρατεταμένης COVID-19 λοίμωξης
4. Θεραπευτικές επιλογές

Περίπτωση 1^η

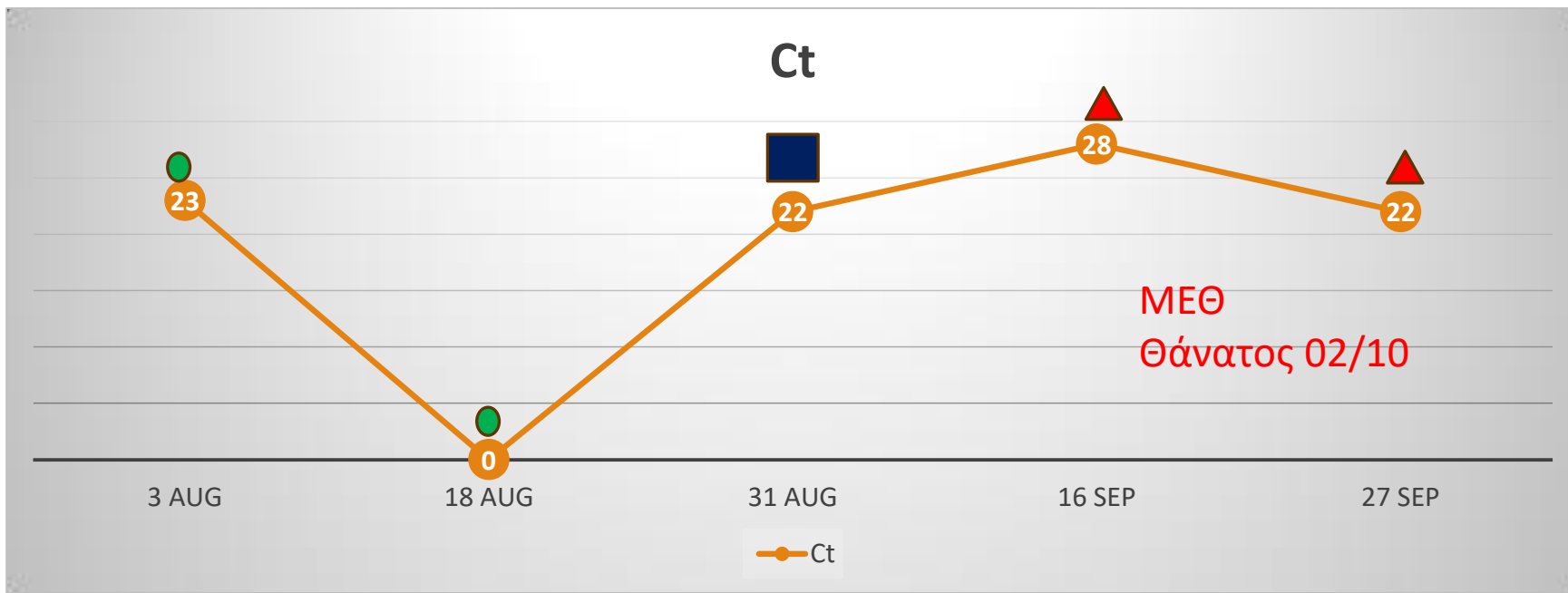
Γυναίκα, 61 ετών

RA υπό GCs & RTX

Εμβολιασμός για SARS-CoV-2 x3

COVID-19 λοίμωξη 06/2022 -> έκτοτε παρατεινόμενο εμπύρετο

Εισαγωγή 03/08 λόγω πυρετού & αναπνευστικής ανεπάρκειας



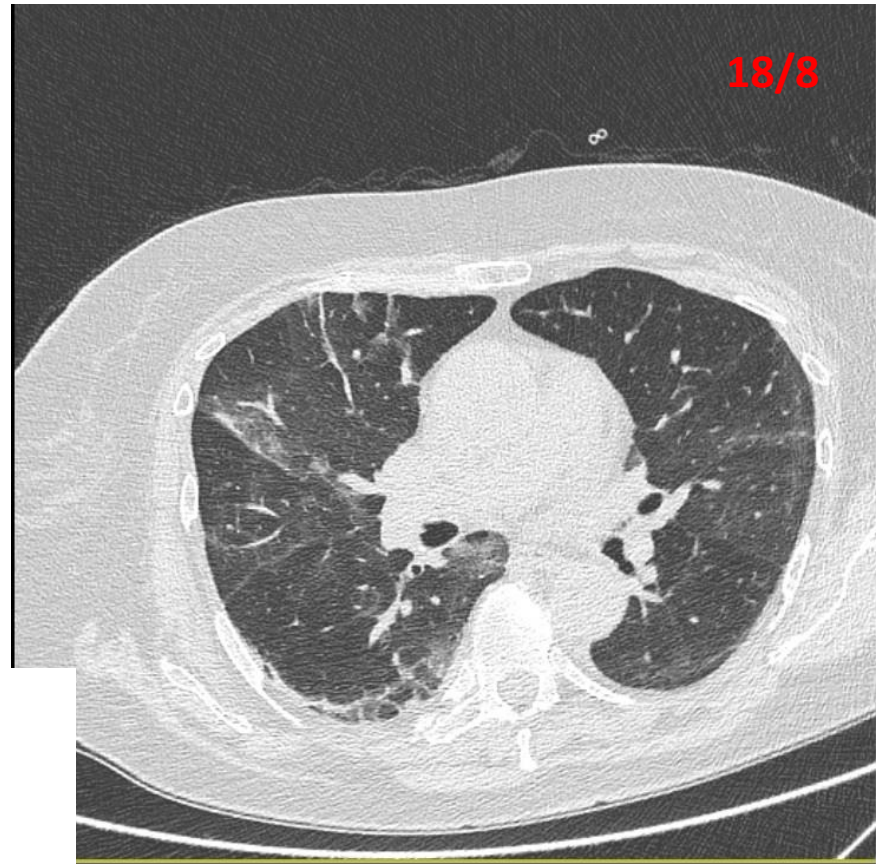
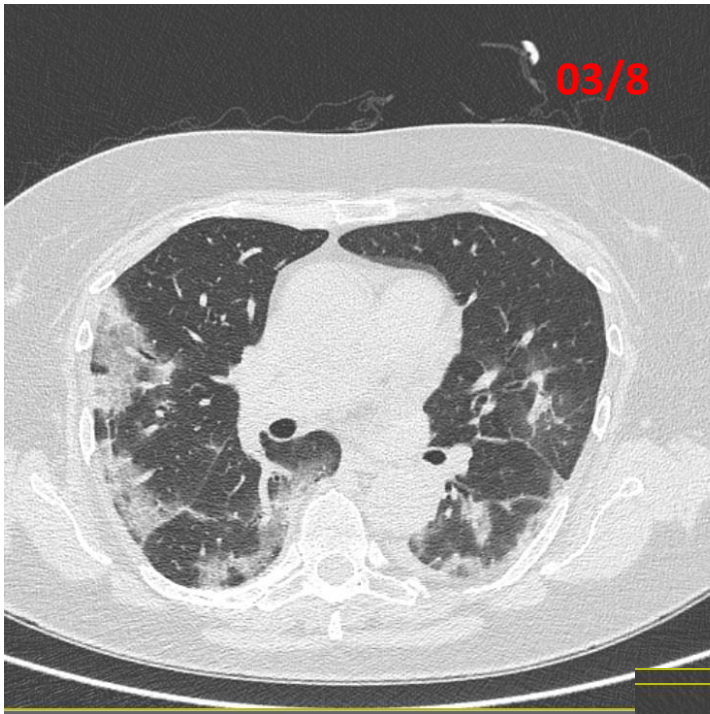
Remdesivir
Dexamethasone
Baricitinib

Pip/tazo
Meropenem
Voriconazole

Ceft/avi
Linezolid
Colistin
Cotrimoxazole

13/9: 1g GC

16/9: 500mg GC &
tocilizumab



Περίπτωση 2^η

Γυναίκα, 24 ετών

GPA σε θεραπεία συντήρησης με RTX

- Διάγνωση με ενδοκυψελιδική αιμορραγία 2019 -> διασωλήνωση, θεραπεία εφόδου με CYC

Εμβολιασμός για SARS-CoV-2 x4

COVID-19 λοίμωξη:

- 07/22 -> nirmatrelvir-ritonavir
- 10/22 -> IV remdesivir, χωρίς αναπνευστική ανεπάρκεια

01/2023: Δύσπνοια προσπαθείας, εμπύρετο -> αύξηση ανοσοκαταστολής

04/23

Υποτροπή πυρετού, δύσπνοια

Εισαγωγή, βρογχοσκόπηση

Απομόνωση *Haemophilus influenzae*

Αντιβιοτική αγωγή ->

Απυρεξία και μερική βελτίωση

Εξιτήριο

05/23

Πυρετός,

ήπια αναπνευστική ανεπάρκεια

Εισαγωγή, βρογχοσκόπηση

PCR SARS-CoV-2 (+)

IV remdesivir 10 ημέρες

-> απυρεξία, βελτίωση

06/23

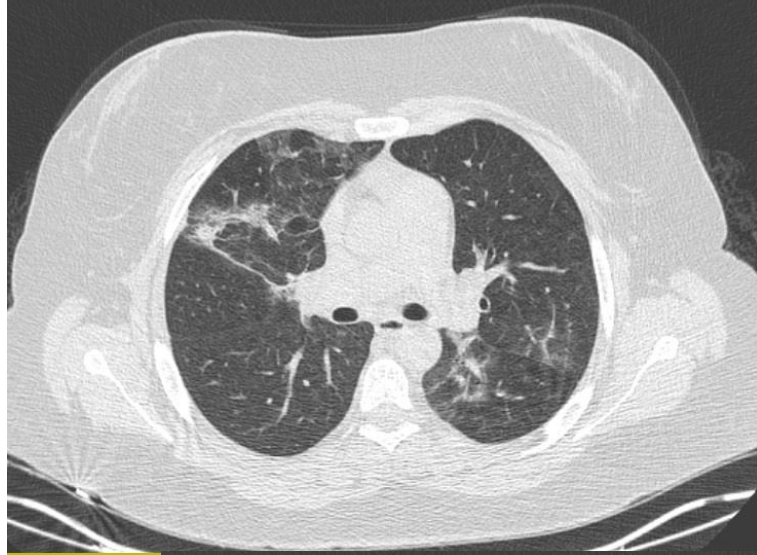
2 εβδ. μετά την ολοκλήρωση του αντικού

Νέα πυρετικά κύματα, δύσπνοια προσπαθείας

Εισαγωγή

Εκ νέου σχήμα με IV remdesivir

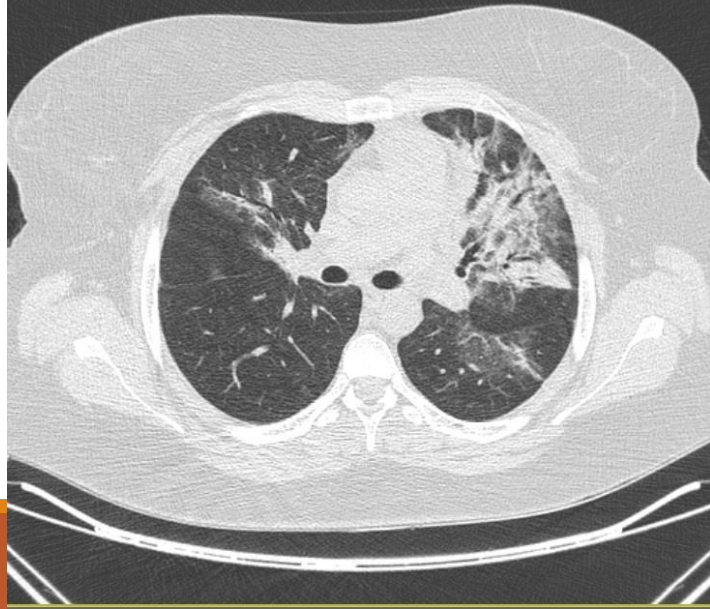
04/23



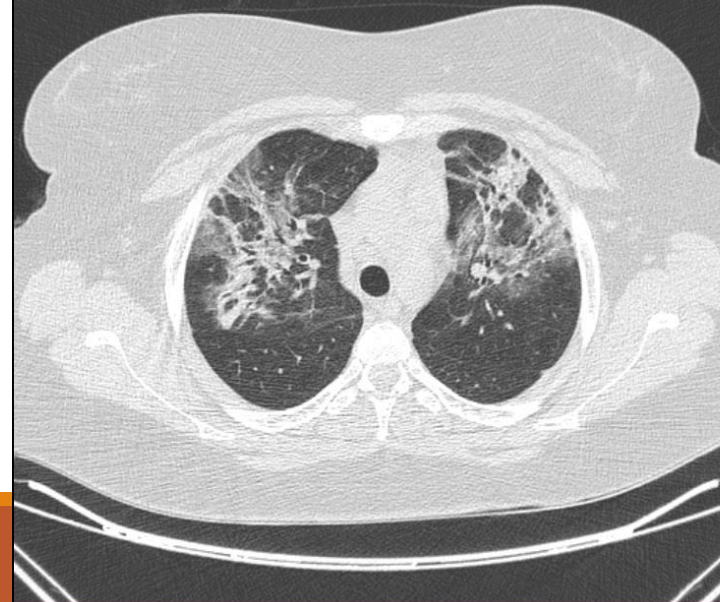
05/23



06/23

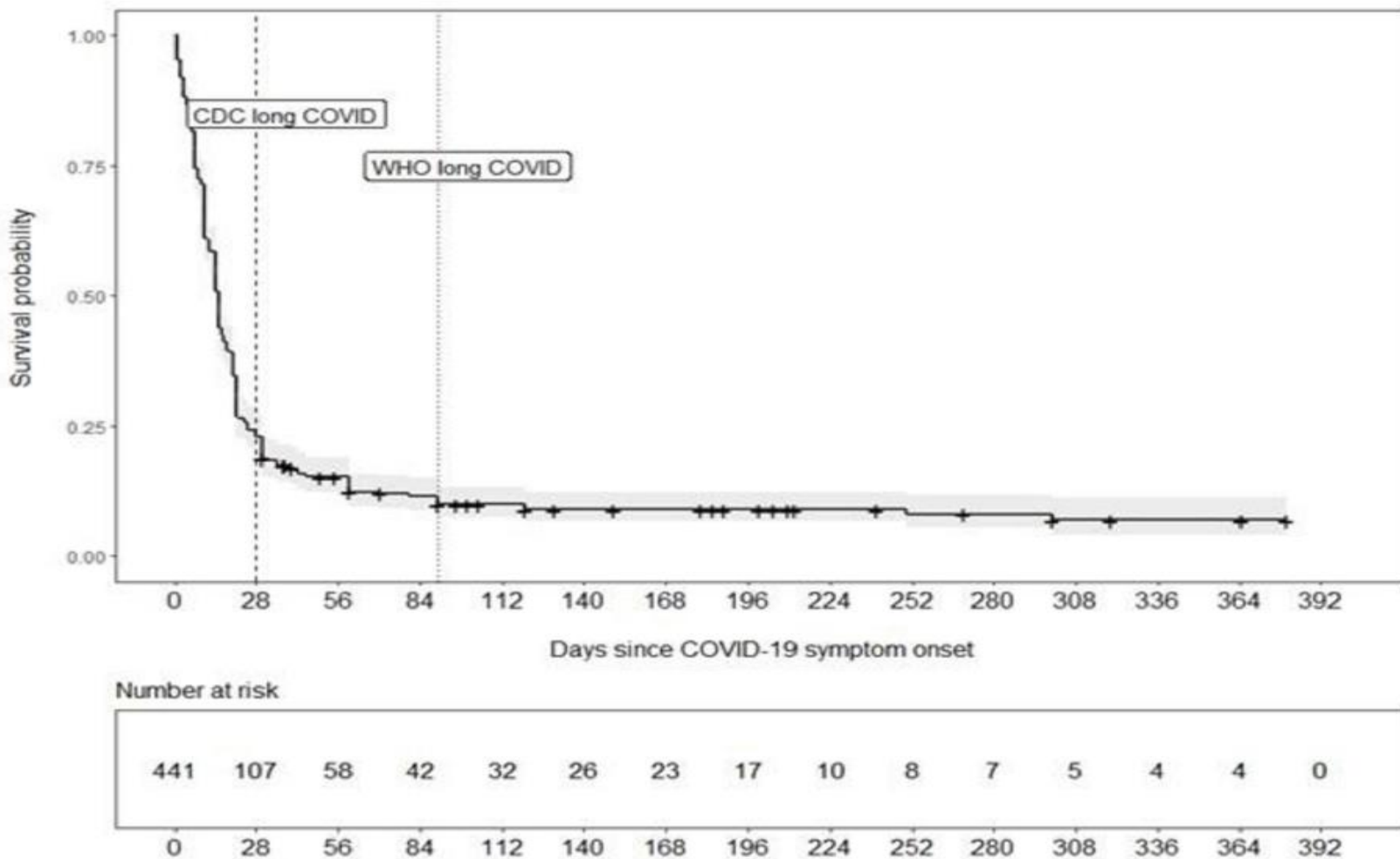


06/23



Τι γνωρίζουμε έως τώρα

- Παρατεταμένο “shedding” του ιού σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς -> “βιώσιμος” ιός
- Παρατεταμένα συμπτώματα σε ρευματολογικούς ασθενείς



1 στους 4 ≥ 28 ημέρες

1 στους 10 ≥ 90 ημέρες

Dilorio M et al, RMD Open, 2022;8e002587

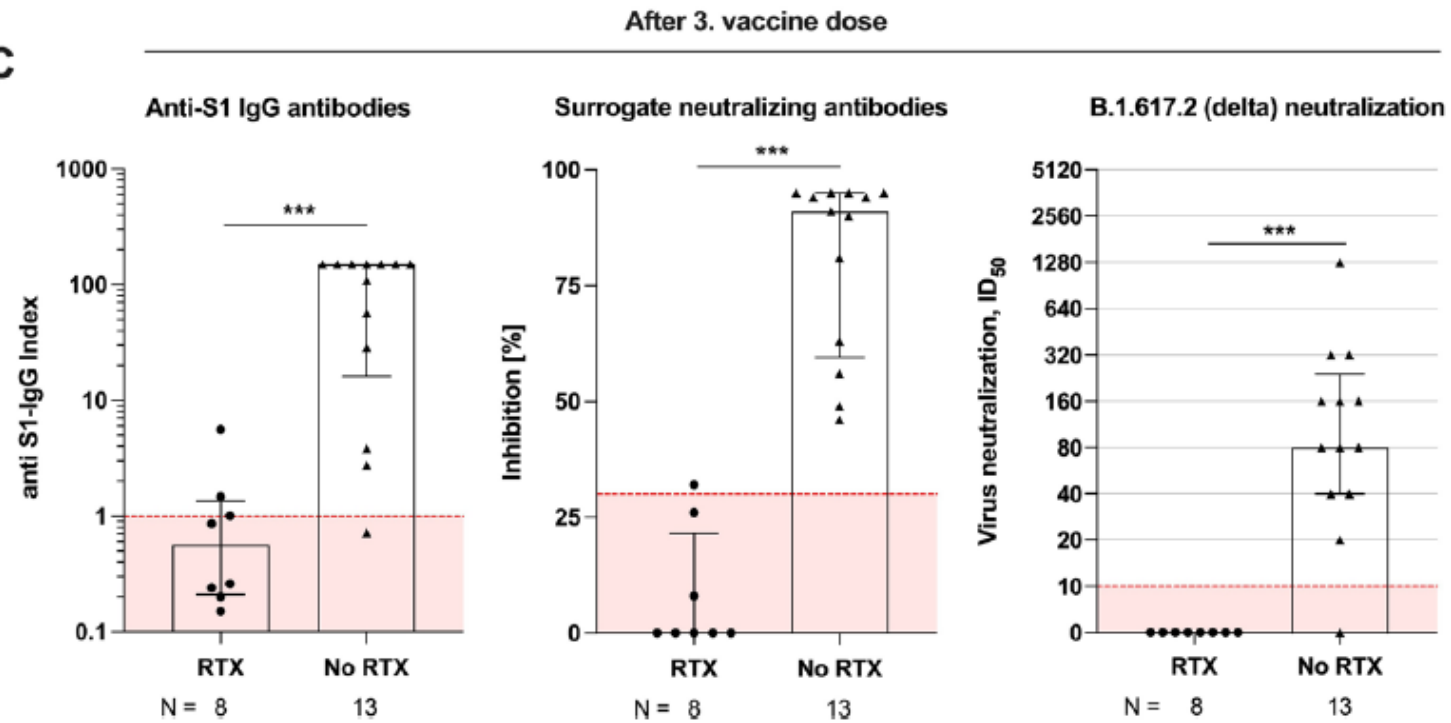


COVID-19
Global Rheumatology Alliance

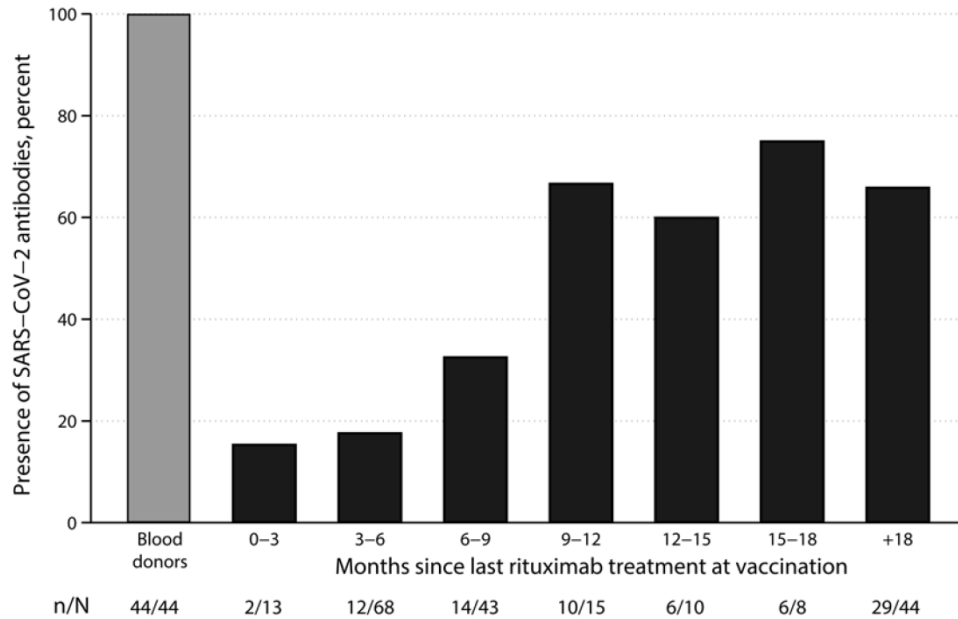
The Global Rheumatology Community's Response to the Worldwide COVID-19 Pandemic

Rituximab & mRNA vaccines

C

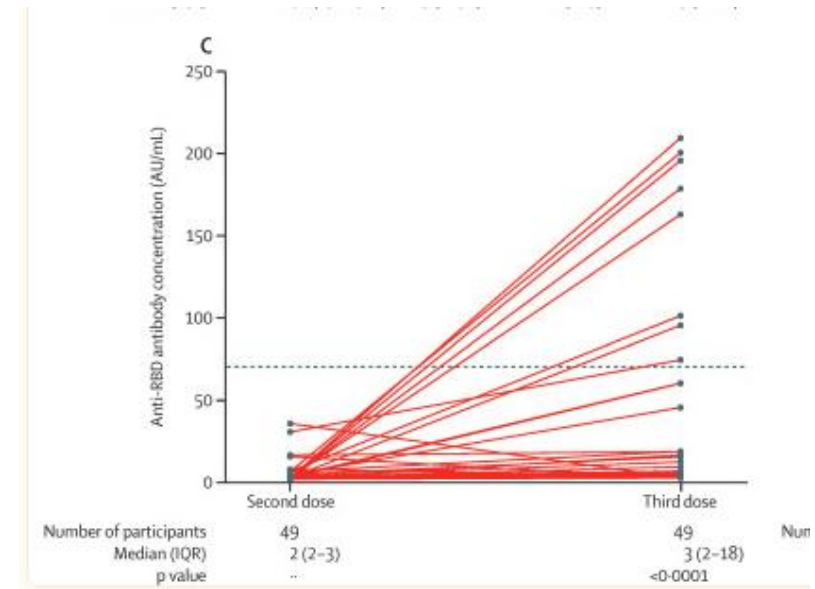


Οι ασθενείς υπό RTX εμφανίζουν χαμηλότερους τίτλους αντισωμάτων και χαμηλότερη εξουδετερωτική ικανότητα



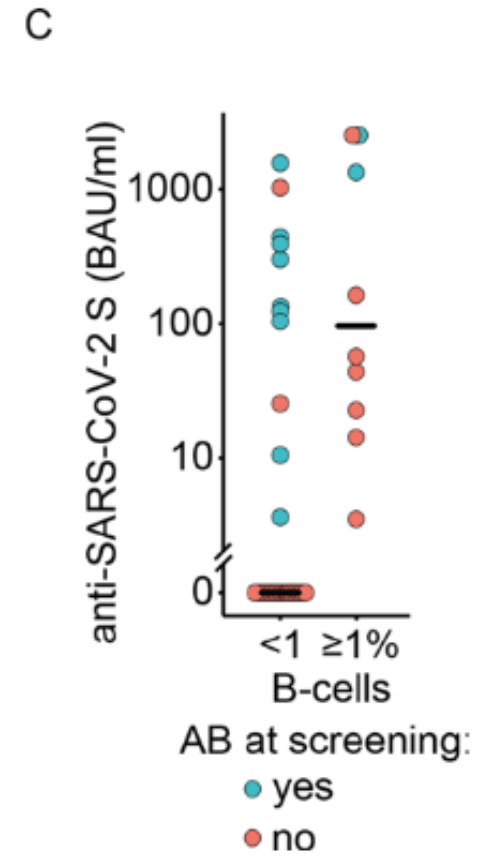
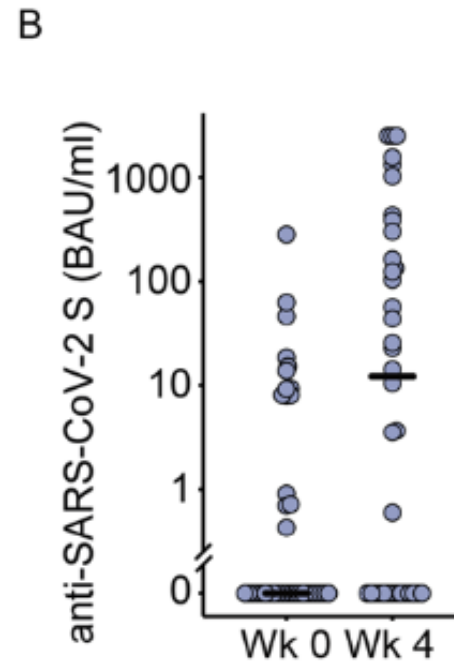
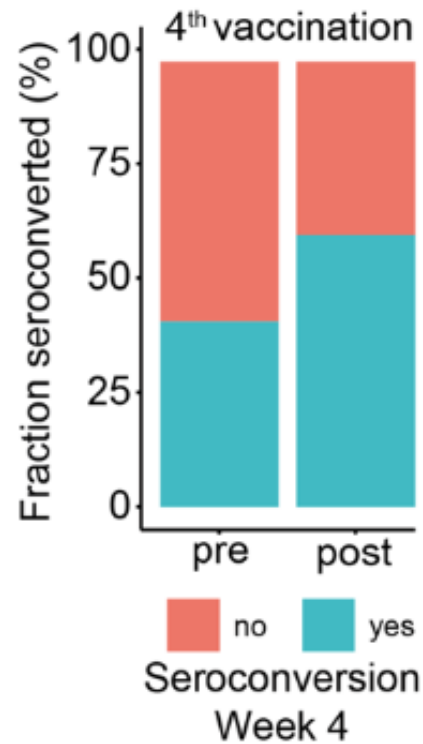
Trolborg et al, J Rheum 2022
Floyd et al, Kidney Int Rep 2022

Το διάστημα από την τελευταία έγχυση επηρεάζει την ανοσιακή απόκριση



Jyssum I et al, Lancet Rheumatol, 2021

16% had a serologic response after a 3rd dose
Time since last RTX infusion associated with serologic response (median 267 vs 107 d, responders vs nonresponders)



Mrak et al, Ann Rheum Dis 2022

- ↑ ορομετατροπής μετά την 4^η δόση από 33% σε 58%
- Η χορήγηση RTX μεταξύ 3^{ης} και 4^{ης} δόσης επηρεάζει αρνητικά την ορομετατροπή
- Ερώτημα παραμένει η επάρκεια του τίτλου των αντισωμάτων και η διάρκειά της

Λήψη RTX -> «ανεμβολίαστος;»

ORIGINAL RESEARCH



SARS-CoV-2 breakthrough infections among vaccinated individuals with rheumatic disease: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registry

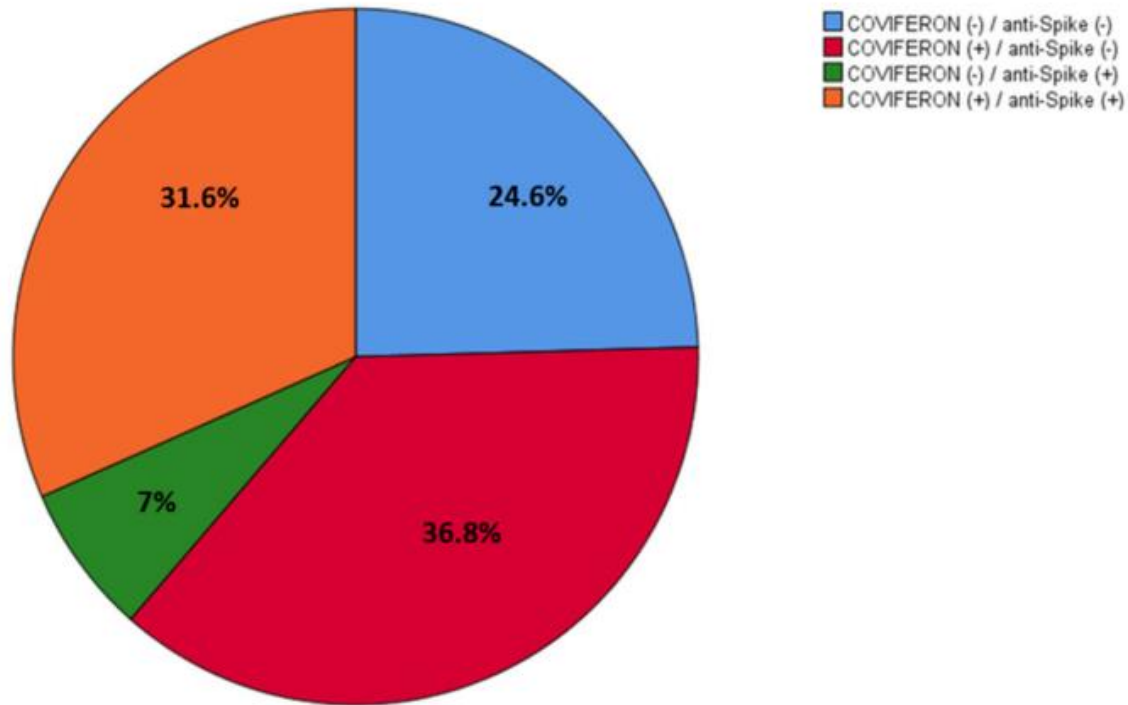
Breakthrough infx in fully vaccinated
>50% were receiving BCDT

Liew J et al, RMD Open 2022

Basic science

Sustained cell-mediated but not humoral responses in rituximab-treated rheumatic patients after vaccination against SARS-CoV-2

Konstantinos Thomas ^{1,*}, Ioannis Grigoropoulos¹, Panagiota Alexopoulou¹, Emmanouil Karofylakis¹, Irene Galani¹, Kyriaki Korina Papadopoulou², Anastasia Tsiavou², Aliko Ntourou³, Eleftheria Mavrou³, Irina Qevani³, Pelagia Katsimbri³, Christos Koutsianas⁴, Evgenia Mavrea⁴, Dimitrios Vassilopoulos ⁴, Spyros Pournaras², Sotirios Tsiodras¹, Dimitrios Boumpas^{1,3}, Anastasia Antoniadou¹



60 ασθενείς με λήψη RTX

Έλεγχος κυτταρικής (COVIferon) & χυμικής ανοσίας
(3-6 μήνες από τελευταίο εμβολιασμό)

38.6% χυμική ανοσία (23/60)

Responders -> λιγότερους κύκλους

& αθροιστική δόση RTX

20 breakthrough infx (4 νοσηλείες)

Protracted COVID-19 infection

- Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς -> “long persisters”
- Όχι *long COVID-19*
- Case reports / series
- **B-cell depletion** -> αιματολογικές κακοήθειες, CAR-T cells, HCT, **anti-CD20 mAbs**

CORRESPONDENCE

Persistence and Evolution of SARS-CoV-2
in an Immunocompromised Host

Ανοσοκαταστολή ->
παρατεταμένη λοίμωξη ->
“reservoir” μεταλλάξεων;

nature

[Explore content](#) ▾ [About the journal](#) ▾ [Publish with us](#) ▾

[nature](#) > [articles](#) > [article](#)

Article | [Published: 05 February 2021](#)

SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection

Κριτήρια

Table 1 Proposed diagnostic criteria for protracted COVID-19 in immunocompromised hosts (long persisters)

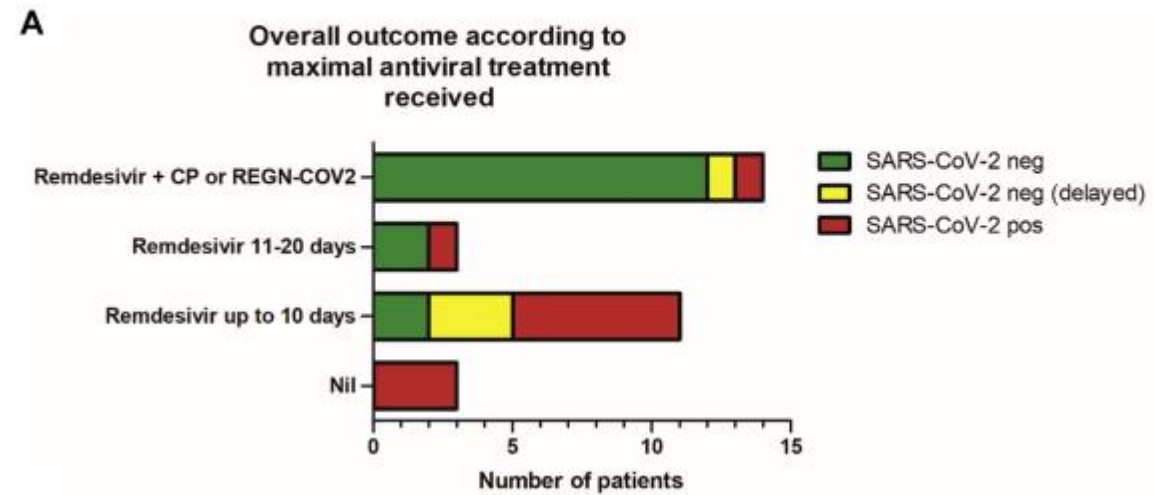
Criteria	
Virologic	Persistently positive SARS-CoV-2 PCR ≥ 21 days
Clinical	Persistent/relapsing symptoms (fever, dyspnea, hypoxemia) after extensive negative infectious work up
Imaging	Persistent/relapsing changes on chest-X ray or CT scan after extensive negative infectious work up
Host	Underlying immunocompromise: HCT, CAR T-cell recipient CLL, DLBCL, other lymphoma, or B-cell malignancy SOT Anti-CD19/20 therapy or other B/T cell targeted therapies Primary and acquired immunodeficiencies

Αντικκή Θεραπεία

- Remdesivir
- Nirmatrelvir/ritonavir
- Molnupiravir

BROWN ET AL

J ALLERGY CLIN IMMUNOL
FEBRUARY 2022



Συνδυασμός remdesivir + παθητικής ανοσοποίησης vs μόνο remdesivir -> OR 23.1 για infection clearance

BRIEF REPORT

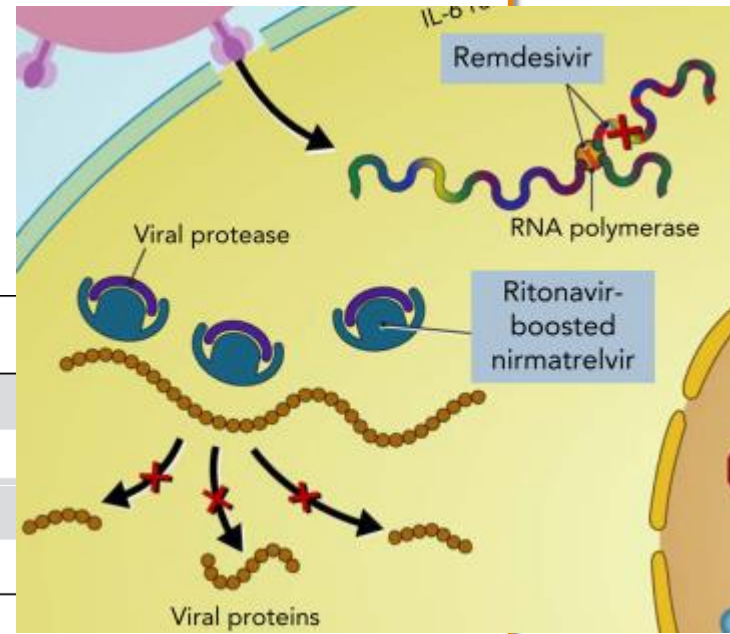
Successful Treatment of Prolonged Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Patients With Immunodeficiency With Extended Nirmatrelvir/Ritonavir: Case Series

Madison Breeden,^{1,6} Samuel L. Aitken,^{2,3} Ji Hoon Baang,¹ Misty Gravelin,⁴ Daniel R. Kaul,¹ Adam S. Lauring,^{1,6} Lindsay A. Petty,¹ and Kevin S. Gregg¹

Characteristic	Patient 1	Patient 2
Demographics		
Age	79 y	72 y
Extended nirmatrelvir/ritonavir duration	21 d	20 d
Response to nirmatrelvir/ritonavir	Clinical, virologic	Clinical, virologic

Case Report

Combination regimen of nirmatrelvir/ritonavir and molnupiravir for the treatment of persistent SARS-CoV-2 infection: A case report and a scoping review of the literature



BRIEF REPORT

Successful Treatment of Prolonged, Severe Coronavirus Disease 2019 Lower Respiratory Tract Disease in an Acute Lymphoblastic Leukemia Patient With an Extended Course of Remdesivir and Nirmatrelvir/Ritonavir

BRIEF REPORT

Antiviral Therapy for Persistent Coronavirus Disease 2019 and Associated Organizing Pneumonia in an Immunocompromised Host

Παθητική ανοσοποίηση

Clinical Infectious Diseases

VIEWPOINTS

IDSA
Infectious Diseases Society of America

hivma
hiv medicine association

OXFORD

Guidance on the Use of Convalescent Plasma to Treat Immunocompromised Patients With Coronavirus Disease 2019

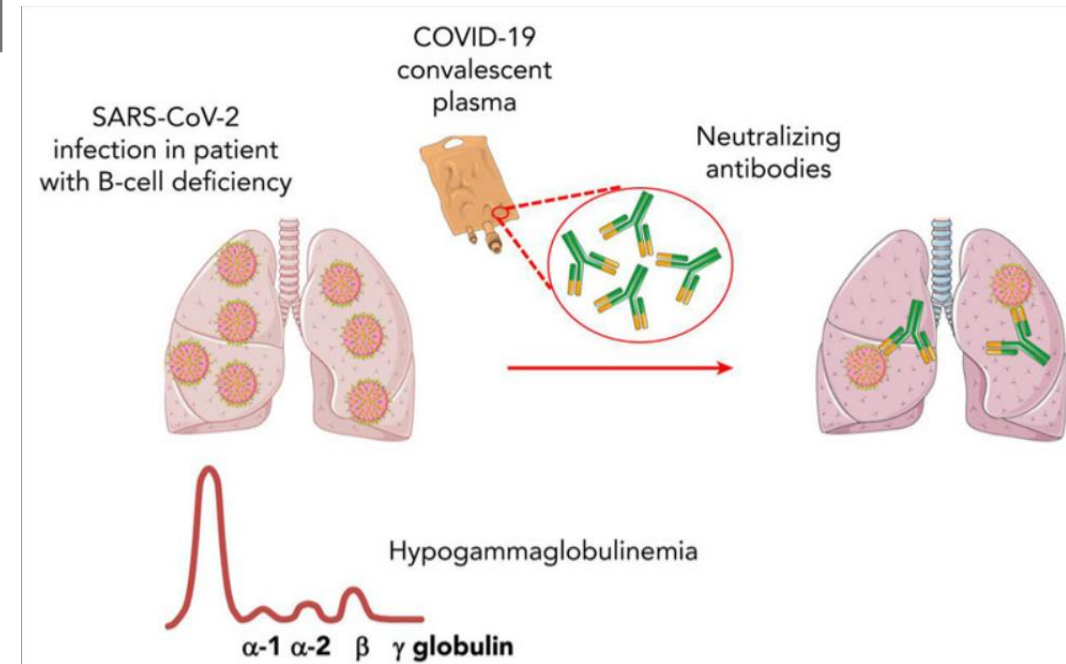
2 προϋποθέσεις

- α. υψηλοί τίτλοι εξουδετερωτικών αντισωμάτων
- β. ροοί ασθενών με πρόσφατη λοίμωξη

Μονοκλωνικά αντισώματα

Νέα στελέχη -> μειωμένη αποτελεσματικότητα

IV ανοσοσφαιρίνη ? -> αν υπογαμμασφαιριναιμία, vs CP όχι όφελος



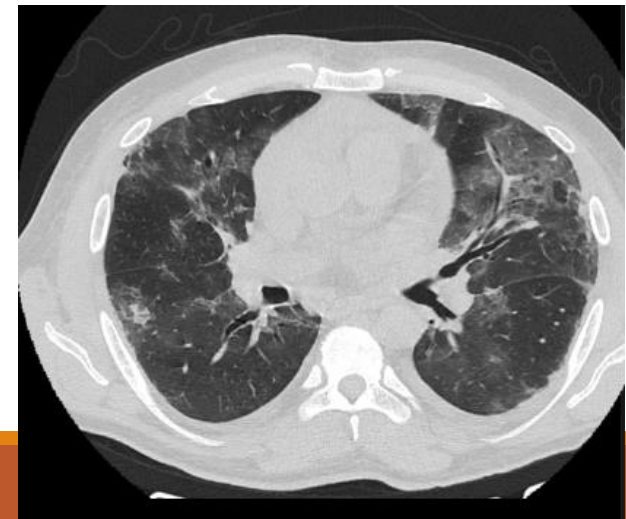
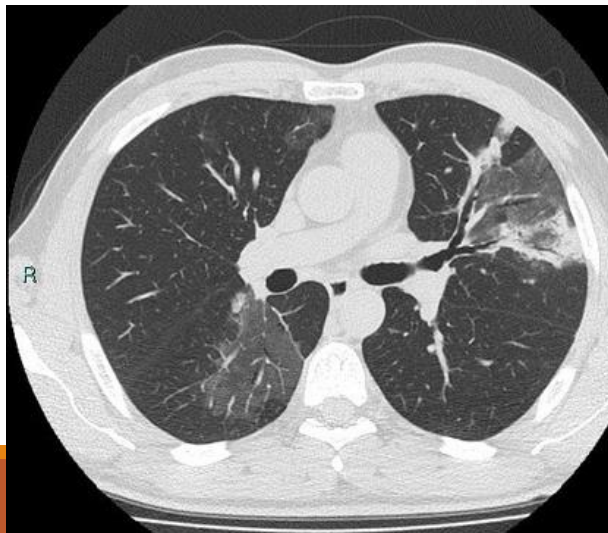
Κορτικοστεροειδή / ανοσοτροποποίηση

Αντιμετώπιση φλεγμονωδών εκδηλώσεων COVID-19 -> οργανούμενη πνευμονία (OP)

Κορτικοειδή
Ανοσοτροποποιητικά



Αντικές Θεραπείες



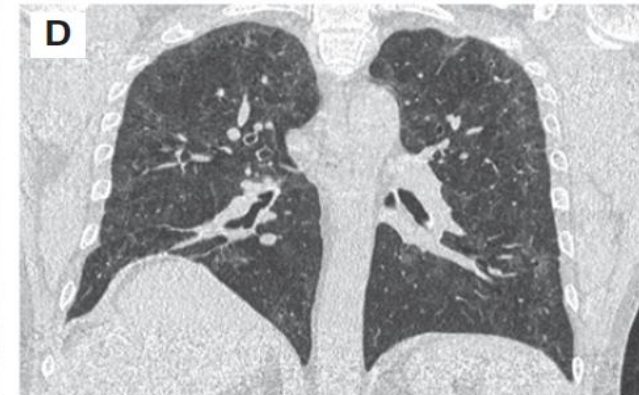
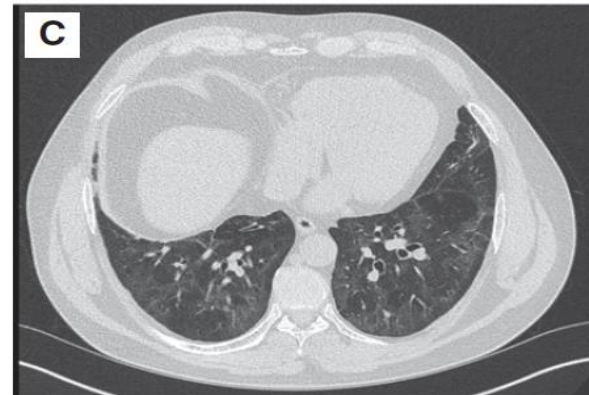
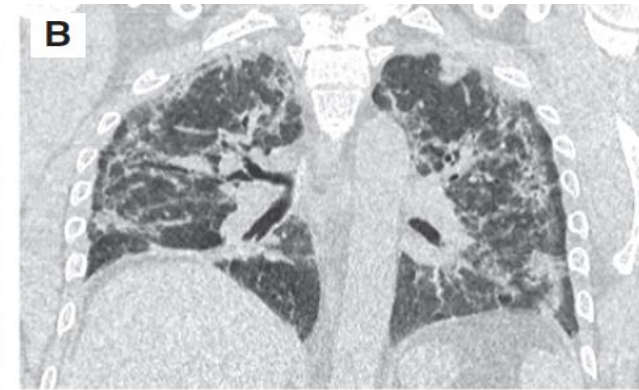
COVID-19 related OP

Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease

An Observational Study of Corticosteroid Treatment

- Myall et al, Ann Am Thor Soc, 2022

Prednisone 0.5 mg/kg, tapered over 3 weeks



Ρόλος Ct PCR

↑ κύκλος PCR = ↓ ιικό φορτίο ??

Εξαρτάται από μέθοδο λήψης

-> Δε συστήνεται για λήψη αποφάσεων

Πόσο μεταδοτικός είναι ο ασθενής;

Ιικό φορτίο

Μέτρηση στο πλάσμα, *ερευνητικό στάδιο*

Συσχέτιση με βαρύτητα νόσου

Διάρκεια θεραπείας έως καταστολή ιικού φορτίου? -> αντίστοιχα με CMV λοίμωξη

Συμπεράσματα

antiCD20-mAbs -> Αδυναμία επίτευξης χυμικής ανοσίας -> συνεχιζόμενος ιικός πολλαπλασιασμός

-> Long persistent COVID-19

-> Χρόνια ιογενής λοίμωξη -> reservoir μεταλλάξεων;

Παρατεταμένη χορήγηση αντικών & συνδυασμός? (διαφορετικοί μηχανισμοί δράσης)

-> *όχι fixed* διάρκεια αγωγής -> ιικό φορτίο στο μέλλον?

Κορτικοειδή -> οργανούμενη πνευμονία + αναπνευστική ανεπάρκεια