

# Εαρινές ημέρες Ρευματολογίας

13-15 Μαΐου 2022

Xenia Poros Image Hotel  
**ΠΟΡΟΣ**



## COVID-19 και φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα: Τι μάθαμε από την πανδημία

Αθανάσιος-Δημήτριος Μπακάσης



Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών  
Εργαστήριο/Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας

# Περίγραμμα Ομιλίας

## □ Εισαγωγή

- Κλινική ταξινόμηση της βαρύτητας της COVID-19
- Ανοσοπαθολογικά χαρακτηριστικά COVID-19 και αυτοανοσία.
- Γενικοί παράγοντες κινδύνου για σοβαρή COVID-19

## □ COVID-19 και φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα

- Κίνδυνος για δυσμενείς κλινικές εκβάσεις
- Διαχείριση ασθενών με COVID-19
- Κίνδυνος έξαρσης της νόσου

## □ Εμβολιασμός κατά του SARS-CoV-2

- Δεδομένα ανοσογονικότητας και ασφάλειας των νέων εμβολίων
- Διαχείριση ασθενών που πρόκειται να εμβολιασθούν
- Κλινικές εκβάσεις της COVID-19 σε εμβολισμένους ασθενείς

## □ Συμπεράσματα

# Ταξινόμηση της βαρύτητας της νόσου COVID-19 από τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας των ΗΠΑ

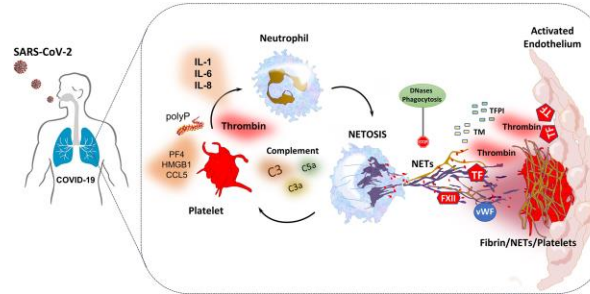
- Ασυμπτωματική:** Διαπίστωση λοίμωξης με μοριακή ή ανοσολογική δοκιμασία χωρίς συνοδή συμπτωματολογία
- Ήπια:** Συμπτωματολογία ίσως αναπνευστικού χωρίς δύσπνοια ή παθολογική ακτινολογική εξέταση πνευμόνων
- Μέτρια:** Παρουσία λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού χωρίς υποξυγοναιμία ( $O_2 \geq 94\%$ )
- Σοβαρή:** Παρουσία υποξυγοναιμίας ( $O_2 < 94\%$ ) ή πνευμονικά διηθήματα σε έκταση  $> 50\%$  του πνευμονικού παρεγχύματος
- Κρίσιμη:** Εκδήλωση αναπνευστικής ανεπάρκειας, σηπτικής καταπληξίας ή/και πολυοργανικής ανεπάρκειας

# COVID-19 και αυτοανοσία

## Ανοσοπαθολογικές διαταραχές στην σοβαρή COVID-19

### ○ Μικροαγγειοπάθεια πνευμόνων

(Ανοσοθρόμβωση: θρόμβοι ινικής, ενεργοποιημένα ΑΜΠ, NETs)



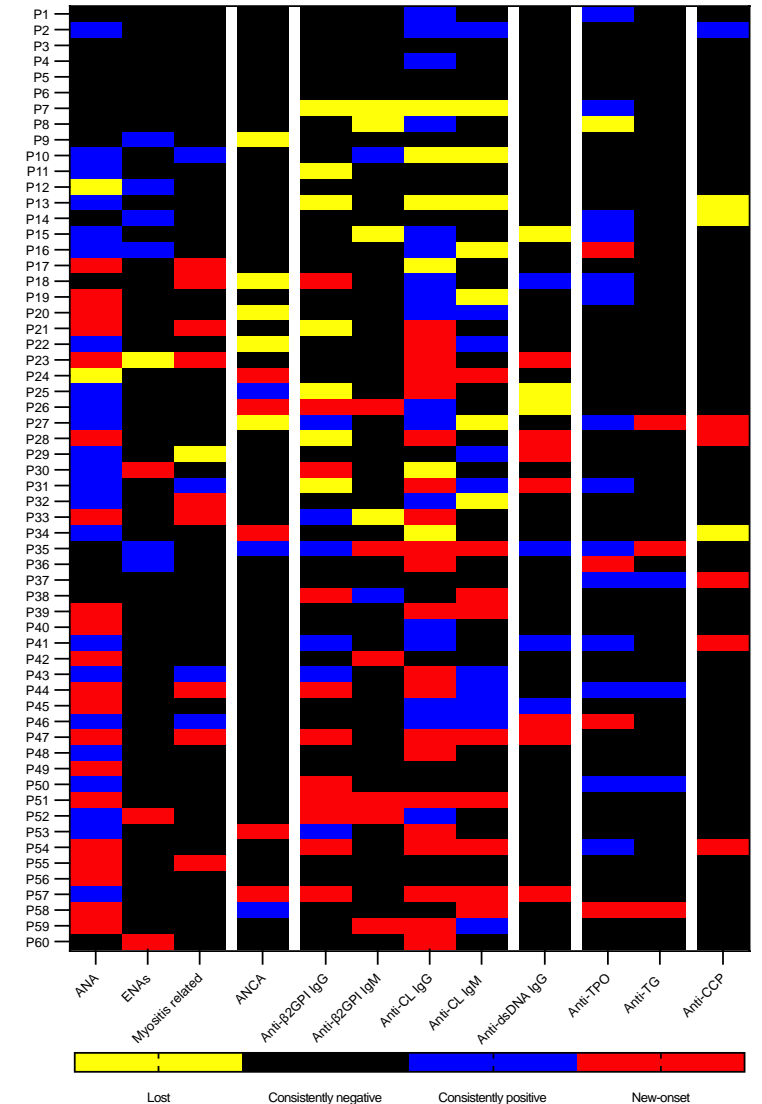
### ○ Διήθηση οργάνων από ανοσοκύτταρα

### ○ Παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι:

κοινών αυτοαντιγόνων, κυτταροκινών, κ.α.

### ○ Εμφάνιση αυτοάνοσων εκδηλώσεων στα πλαίσια της COVID-19:

- Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία/θρομβοπενία
- Αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο
- Αγγειίτιδα (Kawasaki-like)
- Πολυνευροπάθεια (Guillain-Barre)
- ΣΕΛ



Vlachoyiannopoulos PG, et al. *Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19*. *Ann Rheum Dis*. 2020 Dec;79(12):1661-1663. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218009. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32581086.

Galani IE, et al. *Untuned antiviral immunity in COVID-19 revealed by temporal type I/III interferon patterns and flu comparison*. *Nat Immunol*. 2021 Jan;22(1):32-40. doi: 10.1038/s41590-020-00840-x

Kaklamanos A, et al. *COVID-19 Immunobiology: Lessons Learned, New Questions Arise*. *Front Immunol*. 2021 Aug 26;12:719023. doi: 10.3389/fimmu.2021.719023.

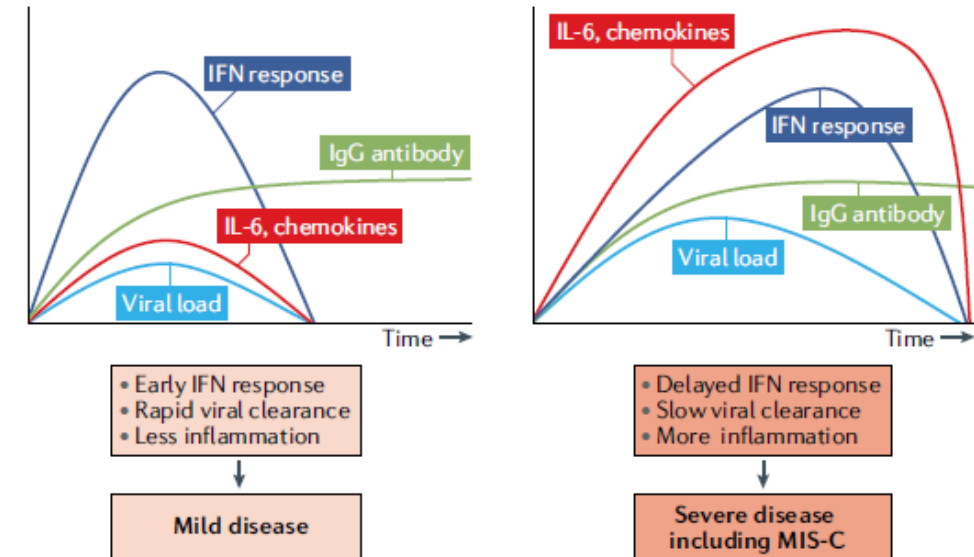
Bitzoglou K, et al. *Incidence of autoantibodies related to systemic autoimmunity in patients with severe COVID-19 admitted to Intensive*

*Care Unit*. (Under review)

# COVID-19 και αυτοανοσία

## Ανοσοπαθολογικές διαταραχές στην βαριά COVID-19

- Υπερ-φλεγμονώδης αντίδραση (↑ IL-6, IL-1β και TNF-α → “καταιγίδα κυτταροκινών”)
- Ανεπαρκή και ετεροχρονισμένη παραγωγή ΙΦΝ-Ι



# Βασικοί παράγοντες κινδύνου για βαριά/θανατηφόρο COVID-19

- Μεγάλη ηλικία
- Άρρεν φύλο
- Παχυσαρκία
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Αρτηριακή υπέρταση
- Καρδιακή ανεπάρκεια

- Πνευμονοπάθεια
- Χρόνια νεφρική νόσος
- Ηπατική ανεπάρκεια
- Νευρολογική νόσος
- Καρκίνος
- Ανοσοανεπάρκεια

Ποιοι?  
Πότε?  
Γιατί?

*CDC: People with Certain Medical Conditions*

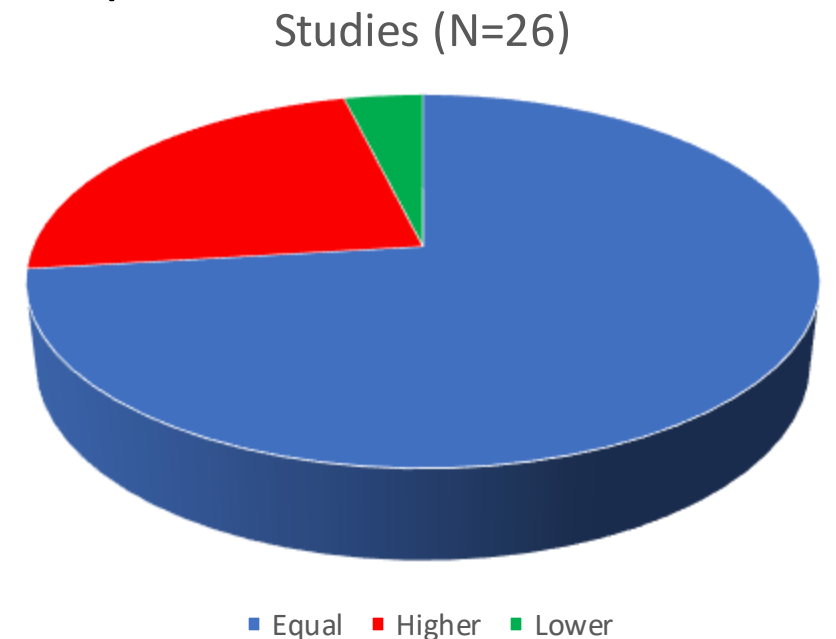
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs.html>



# Κίνδυνος για μόλυνση και σοβαρή COVID-19

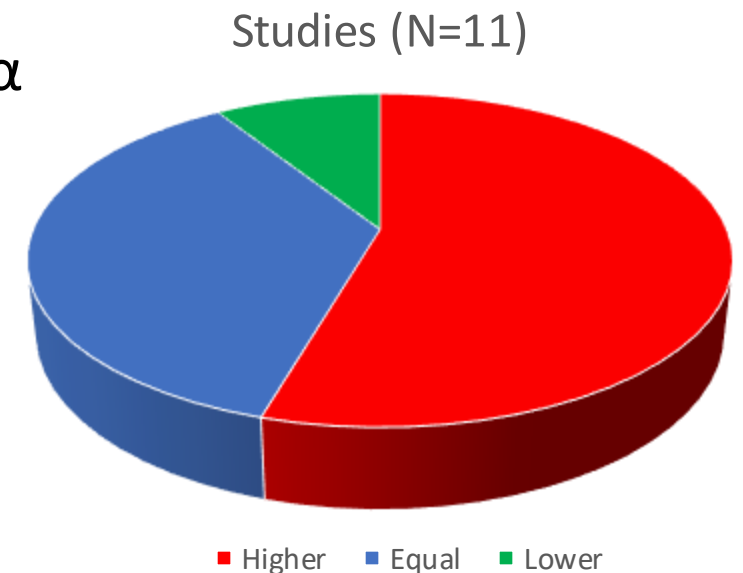
□ **Παρόμοια επίπτωση SARS-CoV-2 λοίμωξης σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα και στο γενικό πληθυσμό:**

- 26 μελέτες (17 συγχρονικές + 8 αναδρομικές + 1 προοπτική)
- 25-39.835 ασθενείς με πολλαπλά ρευματικά νοσήματα → 1-199 κρούσματα
- Επίπτωση: 0.16%–0.36%
- Συνεκτίμηση ηλικίας-φύλου με ↓RoB: παρόμοια επίπτωση



# Κίνδυνος για μόλυνση και σοβαρή COVID-19

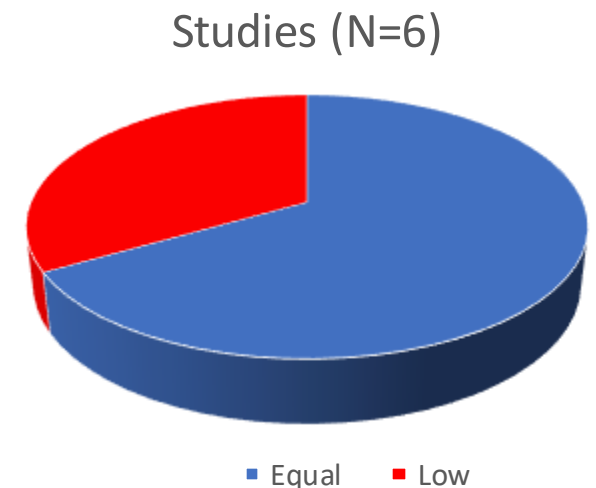
- **Παρόμοια** → **αυξημένη ανάγκη νοσηλείας** σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα και στο γενικό πληθυσμό:
  - 11 αναδρομικές μελέτες (3x ↓ RoB)
  - 8 to 110 567 ασθενείς με πολλαπλά ρευματικά νοσήματα → 1–581 εισαγωγές
  - Μεγάλη διακύμανση της επίπτωσης νοσηλείας 0.11-44% και στο γενικό πληθυσμό και στους ρευμ. ασθενείς
  - Συνεκτίμηση ηλικίας-φύλου με ↓ RoB:  
αυξημένος κίνδυνος αλλά ίδιος με τον κίνδυνο για νοσηλεία κάθε αιτίας πριν την πανδημία





# Κίνδυνος για μόλυνση και σοβαρή COVID-19

- **Παρόμοια επίπτωση θανάτου** σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα και στο γενικό πληθυσμό:
    - 6 αναδρομικές μελέτες
    - 8 - 110 567 ασθενείς με πολλαπλά ρευματικά νοσήματα → 0-161 θανάτους
    - Μεγάλη διακύμανση των ποσοστών θνησιμότητας στους ασθενείς (0-22.6%) → παρόμοια αποτελέσματα και στο γενικό πληθυσμό
    - 2 μελέτες με συνεκτίμηση ηλικίας-φύλου (↓ RoB) → παρόμοιο ποσοστό επίπτωσης θανάτου
- αυξημένο ποσοστό θανάτου σε ασθενείς με RA αλλά συγκρίσιμο με τα ποσοστά θνησιμότητας των ετών 2015-2019



# Κίνδυνος για μόλυνση και σοβαρή COVID-19

- ❑ **Παρόμοια επίπτωση εισαγωγής στη ΜΕΘ** σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα και στο γενικό πληθυσμό:
  - 2 αναδρομικές μελέτες
  - Ίση ( $n=1$ ) ή χαμηλότερη ( $n=1$ ) πιθανότητας εισαγωγής στη ΜΕΘ ασθενών με ρευματικά νοσήματα συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό

# Παράγοντες κινδύνου για σοβαρή COVID-19 σε ασθενείς με φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα

## ❑ Δημογραφικά στοιχεία:

- ↑ ηλικία,
- Άρρεν φύλο
- ↑ BMI

## ❑ Συννοσηρότητες:

- Καρδιαγγειακή νόσος,
- Σακχαρώδης διαβήτης,
- Χρόνια πνευμονοπάθεια
- Χρόνια νεφρική νόσος

## ❑ Τύπος ρευματικής νόσου:

- Μη ανιχνεύσιμη σταθερή διαφορά μεταξύ διαφόρων τύπων ρευματικής νόσου.

## ❑ Ενεργότητα ρευματικής νόσου:

- Μέτρια ή υψηλή ενεργότητα της νόσου σχετίζεται με θάνατο σε ασθενείς με COVID-19

## ❑ Φαρμακευτική αγωγή:

- γλυκοκορτικοειδή (υψηλές δόσεις)
- Μυκοφαινόλη
- Ριτουξιμάμπη
- Αναστολείς JAK κινασών

Mikulis TR, et al. ACR Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 3. Arthritis Rheumatol. 2021 Feb;73(2):e1-e12. doi: 10.1002/art.41596.

Landewé RBM, et al. EULAR recommendations for the management and vaccination of people RMDs in the context of SARS-CoV-2. Ann Rheum Dis. 2022 Feb 23;annrheumdis-2021-222006. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222006

Kroon FPB, et al. A systematic literature review to inform EULAR recommendations.

Ann Rheum Dis. 2022 Mar;81(3):422-432. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221575

# Διαχείριση ασθενών με COVID-19

## □ Έκθεση στον ιό SARS-CoV-2:

- συνέχεια θεραπείας → κορτικοστεροειδή, σουλφασαλαζίνη & ΜΣΑΦ
- προσωρινή διακοπή θεραπείας → υδροξυχλωροκίνη, βιολογικούς παράγοντες (εκτός anti-IL6), αναστολείς JAK κινασών, μυκοφαινόλη & αζαθειοπρίνη

## □ Μόλυνση από τον ιό SARS-CoV-2:

- συνέχεια θεραπείας → κορτικοστεροειδή
- διακοπή θεραπείας → υδροξυχλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη, μεθοτρεξάτη, λεφλουνομίδη, ανασοκατασταλτικά, βιολογικούς παράγοντες (εκτός anti-IL6) & αναστολείς JAK κινασών

## □ Επανάραξη θεραπείας:

- ήπια και μέτρια COVID-19 → 7-14 ημέρες μετά το τέλος των συμπτωμάτων
- ασυμπτωματική λοίμωξη → 10-17 ημέρες μετά από το θετικό μοριακό έλεγχο

# Έξαρση νόσου μετά την COVID-19

- **Αυξημένα ποσοστά εξάρσεων** σε νοσούντες συγκριτικά με όσους δεν είχαν μολυνθεί
- Στην πλειοψηφία τους: ήπιες
- Συσχέτιση με τη διακοπή της θεραπείας: Ισχυρή

Di Iorio M, et al. **DMARD disruption, disease flare, and prolonged symptom duration after acute COVID19**  
medRxiv [Preprint]. 2022 Feb 9;2022.02.08.22270696. doi: 10.1101/2022.02.08.22270696.

Felten R, et al. **Incidence and predictors of COVID-19 and flares in patients with rare autoimmune diseases: a systematic survey and serological study at a national reference center in France.**  
Arthritis Res Ther. 2021 Jul 13;23(1):188. doi: 10.1186/s13075-021-02565-0.

Zucchi D, et al. **Impact of first wave of SARS-CoV-2 infection in patients with Systemic Lupus Erythematosus: Weighting the risk of infection and flare.**  
PLoS One. 2021 Jan 13;16(1):e0245274. doi: 10.1371/journal.pone.0245274

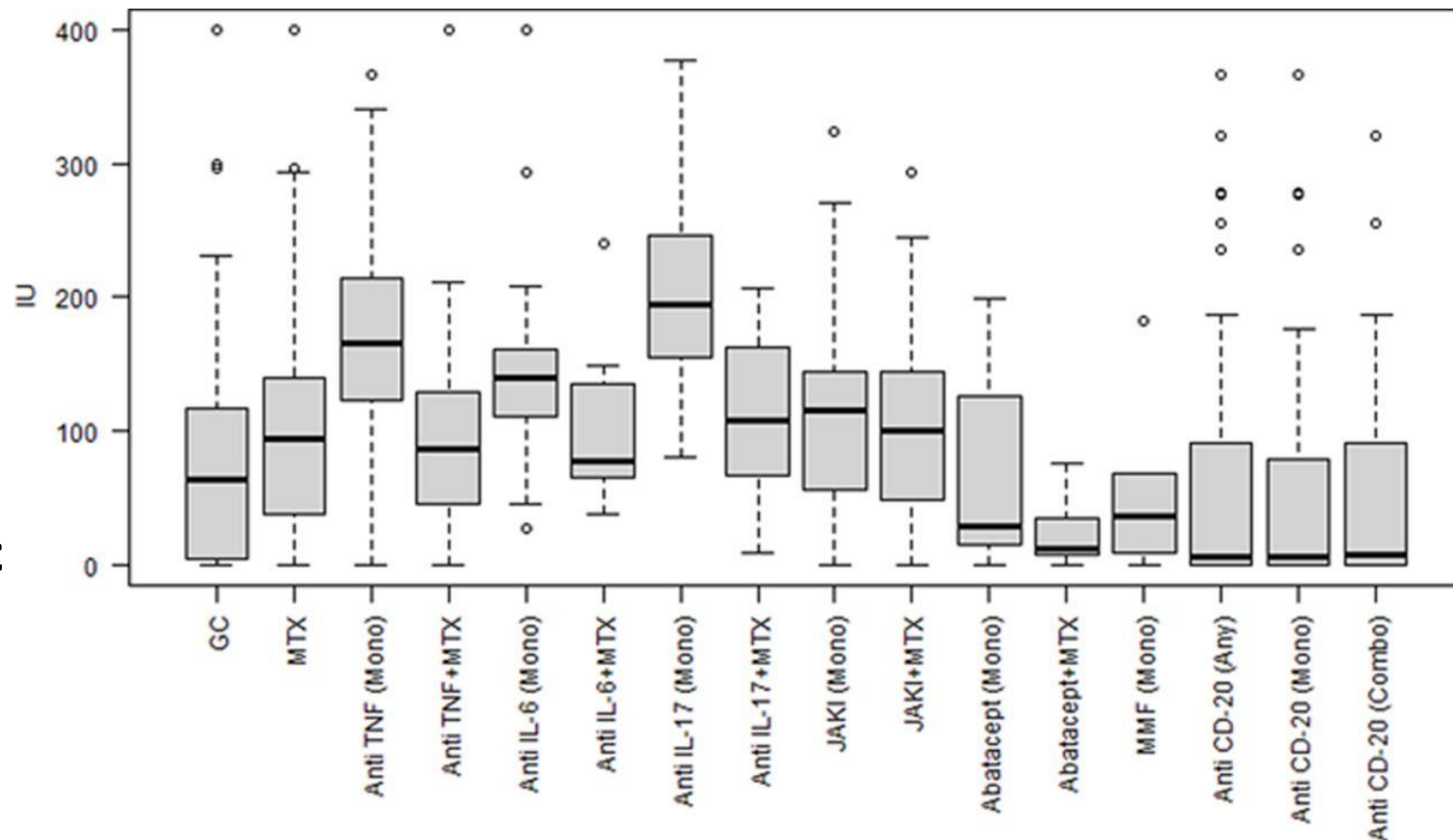
# Εμβολιασμός κατά του SARS-CoV-2: Ανοσογονικότητα

## ❑ Ανοσογονικότητα εμβολίων με βάση τις αντισωματικές αποκρίσεις:

- 14 μελέτες, 68-807 ασθενείς, mRNA εμβόλια → ανιχνεύσιμα αντισώματα σε **62-100%** των ασθενών vs **96-100%** στους υγιείς μάρτυρες

## ❑ Παράγοντες που σχετίζονται με μειωμένες αντισωματικές αποκρίσεις:

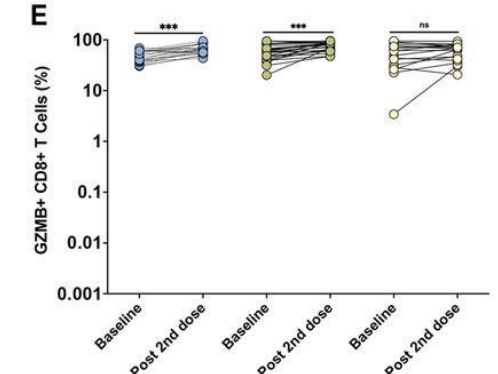
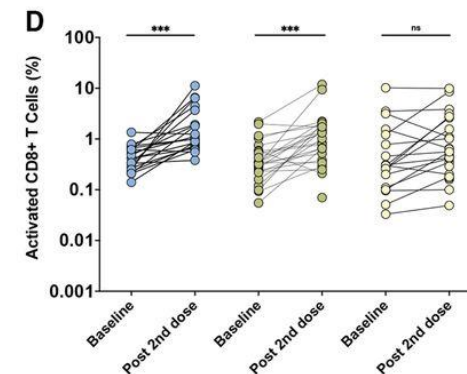
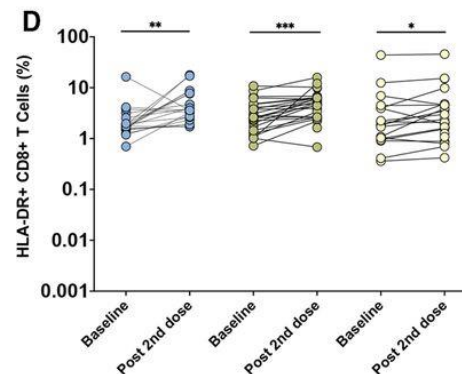
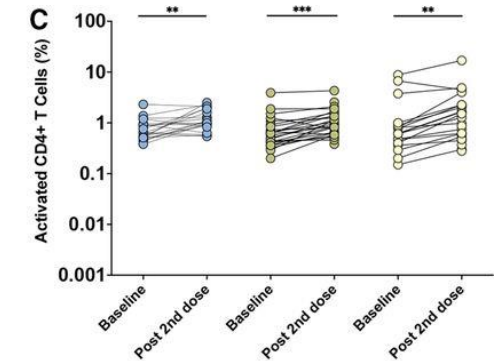
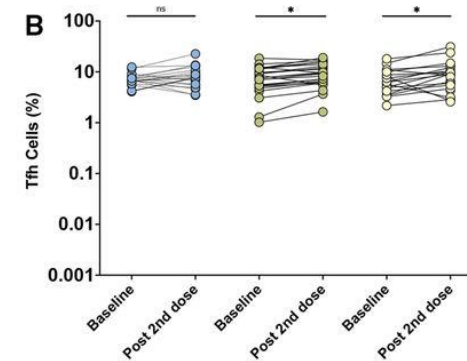
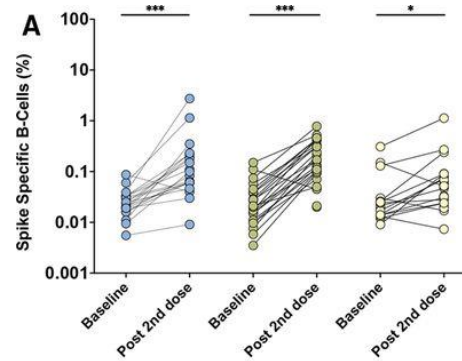
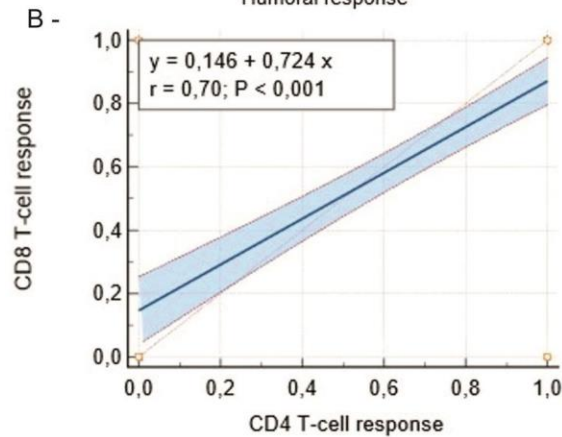
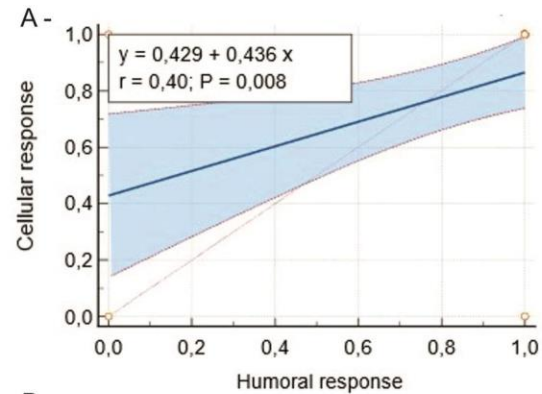
- ↑ ηλικία
- χρήση ριτουξιμάμπης
- χρήση μυκοφеноλάτης
- χρήση γλυκοκορτικοειδών (↑ δόσεων)



# Εμβολιασμός κατά του SARS-CoV-2: Ανοσογονικότητα

## □ Ανοσογονικότητα εμβολίων με βάση τις κυτταρικές αποκρίσεις:

- Καλύτερη ανοσογονικότητα,
- Παρόμοια η δράση των φαρμάκων: +μεθοτρεξάτη
- Μισοί και πάνω από τους οροαρνητικούς ασθενείς → (+) κυτταρικές αποκρίσεις



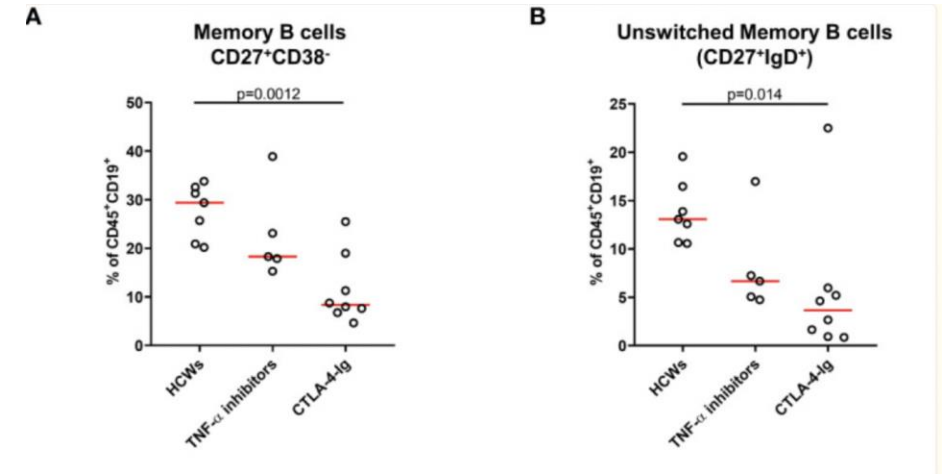
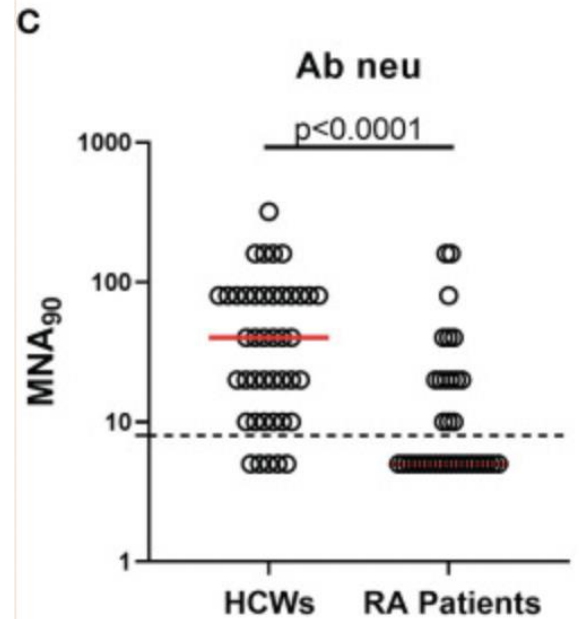
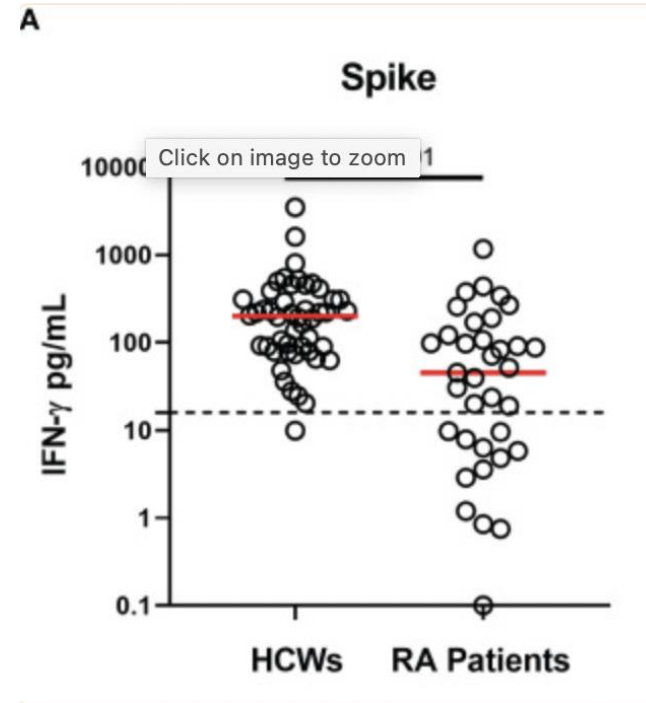
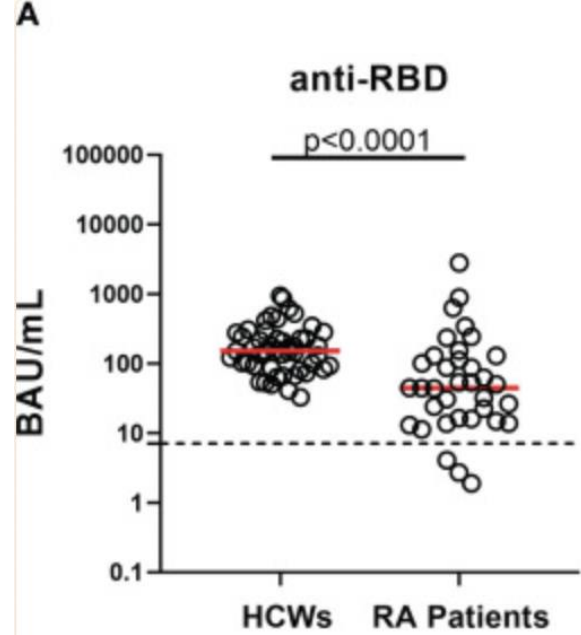
Haberman RH, et al Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease

Annals of the Rheumatic Diseases 2021;80:1339-1344

Sieiro Santos, et al Immune responses to mRNA vaccines against SARS-CoV-2 in patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases

RMD Open 2022;8:e001898. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001898.

# Ανοσολογικές αποκρίσεις στους 6 μήνες μετά τον εμβολιασμό



Farroni C, Petal. Kinetics of the B- and T-Cell Immune Responses After 6 Months From SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in Patients With Rheumatoid Arthritis.

Front Immunol. 2022 Feb 28;13:846753. doi: 10.3389/fimmu.2022.846753.

Firin D, et al. Evaluation of antibody response to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients affected by immune-mediated inflammatory diseases up to 5 months after vaccination.

Clin Exp Med. 2021 Nov 5:1-9. doi: 10.1007/s10238-021-00771-3.



# Εμβολιασμός κατά του SARS-CoV-2: Ασφάλεια

## □ Δεδομένα ασφαλείας που σχετίζονται με τον εμβολιασμό:

- 10 μελέτες (5x↑ RoB) → mRNA εμβόλιο, συγκρίσιμη **ανεκτικότητα εμβολιασμού και ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες** συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό (Έρπης ζωστήρας?)
- Αλλαγή στην **ενεργότητα του υποκείμενου** ρευματικού νοσήματος : **0-10%**
- EULAR COVAX registry (N=5121) → **4.4% έξαρση, 1.5% προσθήκη φαρμάκου, 0.6% σοβαρή**
- **Ελληνική μελέτη φαρμακοεπαγρύπνησης:**
  - ΑΕ 33.6%,
  - έξαρση 2%,
  - Φόβος ανεμβολίαστους: 1) επιβλαβές (53.3%) και θρόμβωση (21.7% ), 2) έξαρση νόσου(24.2%)

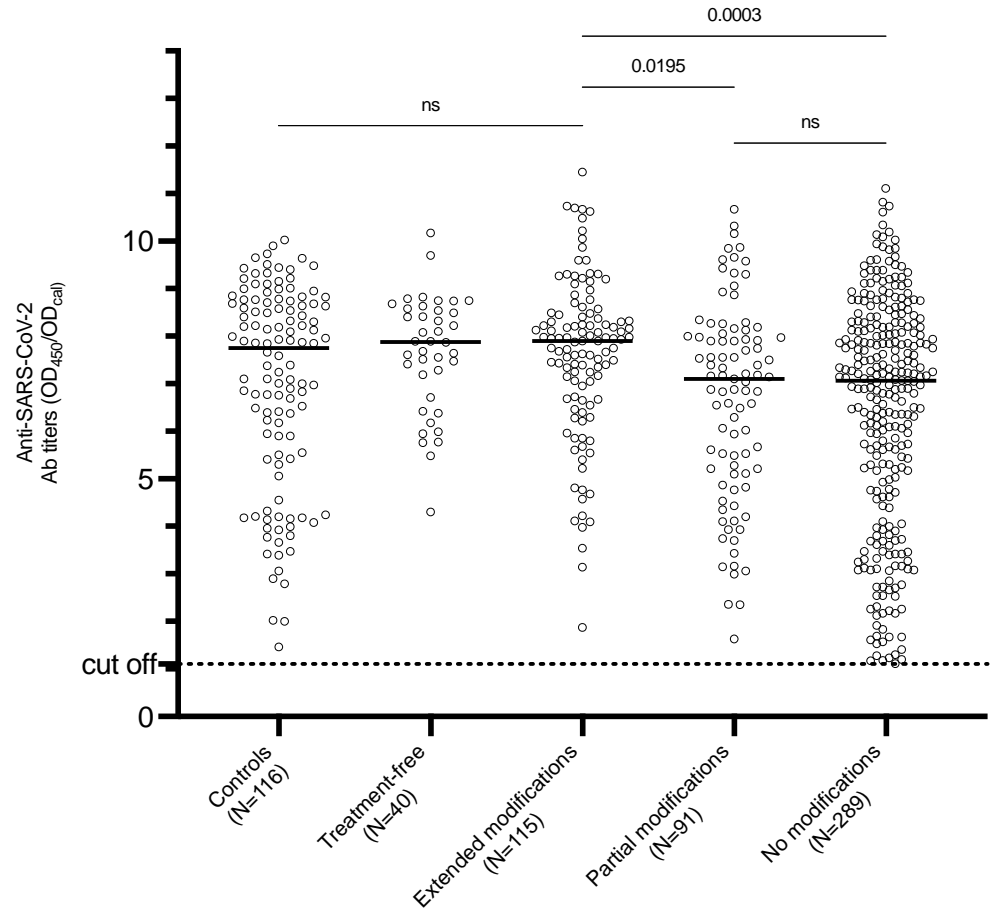
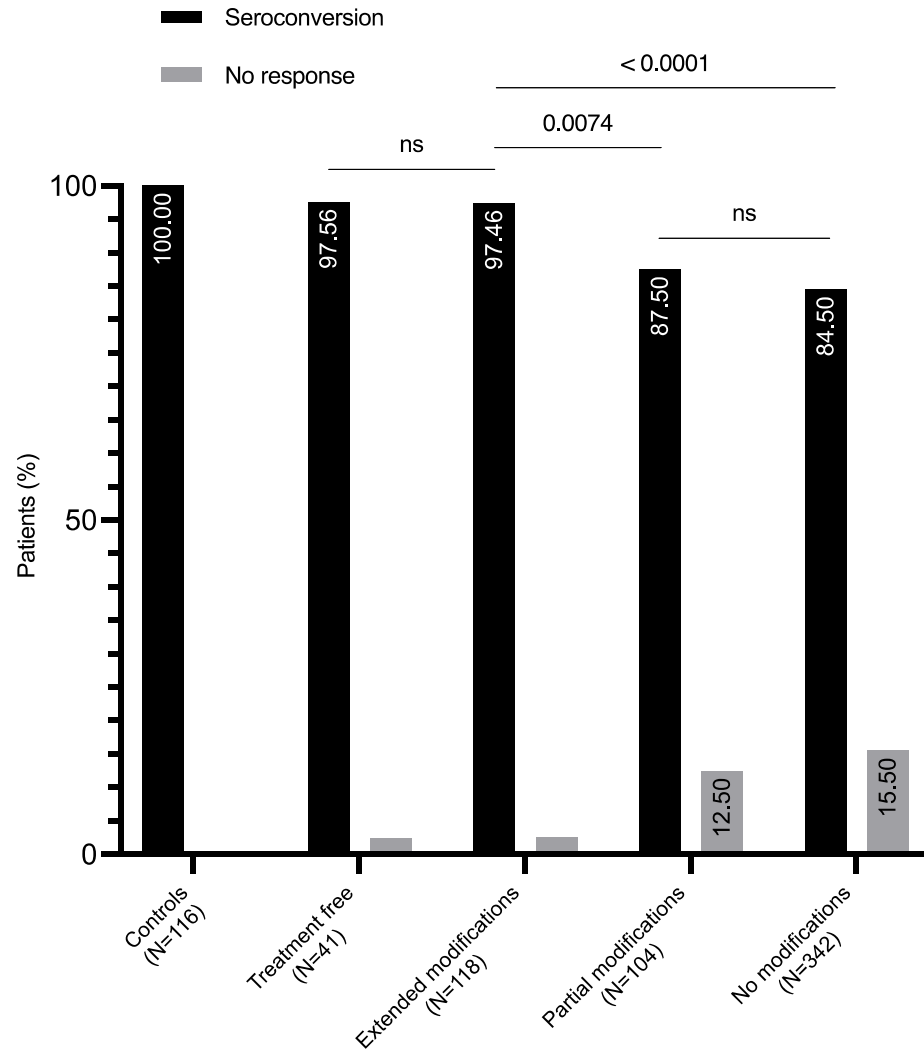
Machado PM, et al. **Safety of vaccination against SARS-CoV-2 in people with rheumatic and musculoskeletal diseases: results from the EULAR Coronavirus Vaccine (COVAX) physician-reported registry.** Ann Rheum Dis. 2022 May;81(5):695-709. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221490.

Curtis JR, et al. **American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 4.** Arthritis Rheumatol. 2022 May;74(5):e21-e36. doi: 10.1002/art.42109.

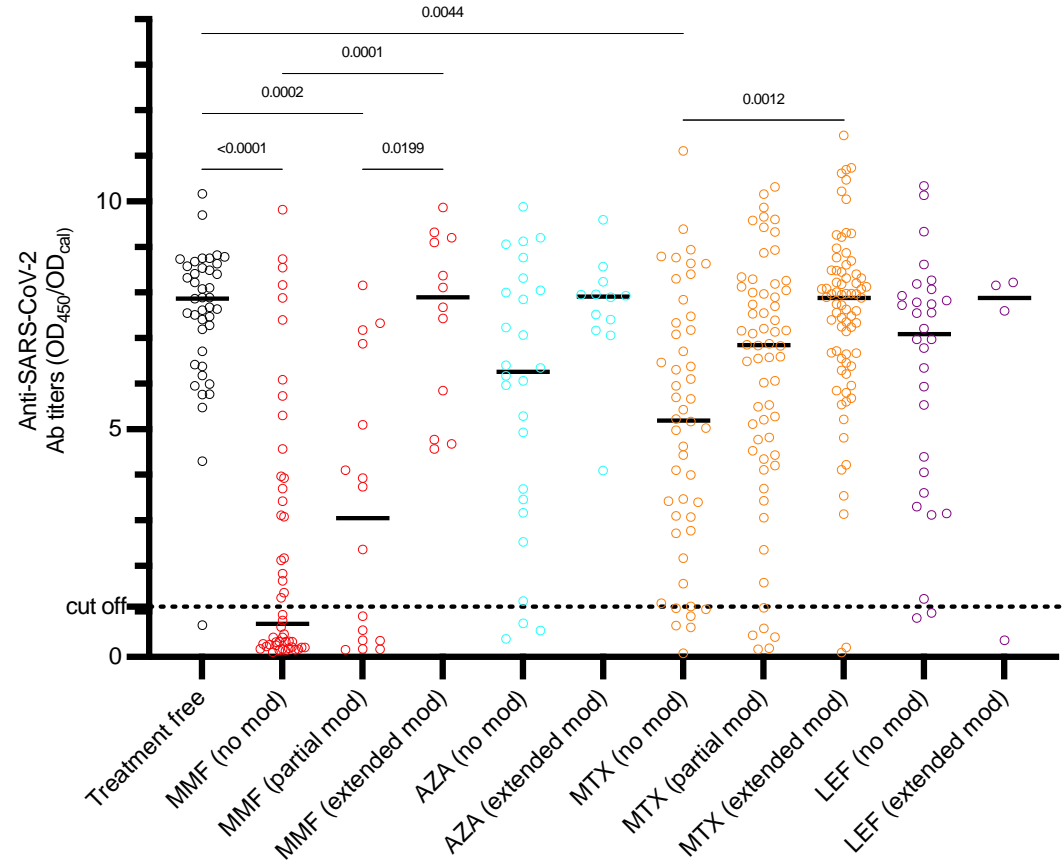
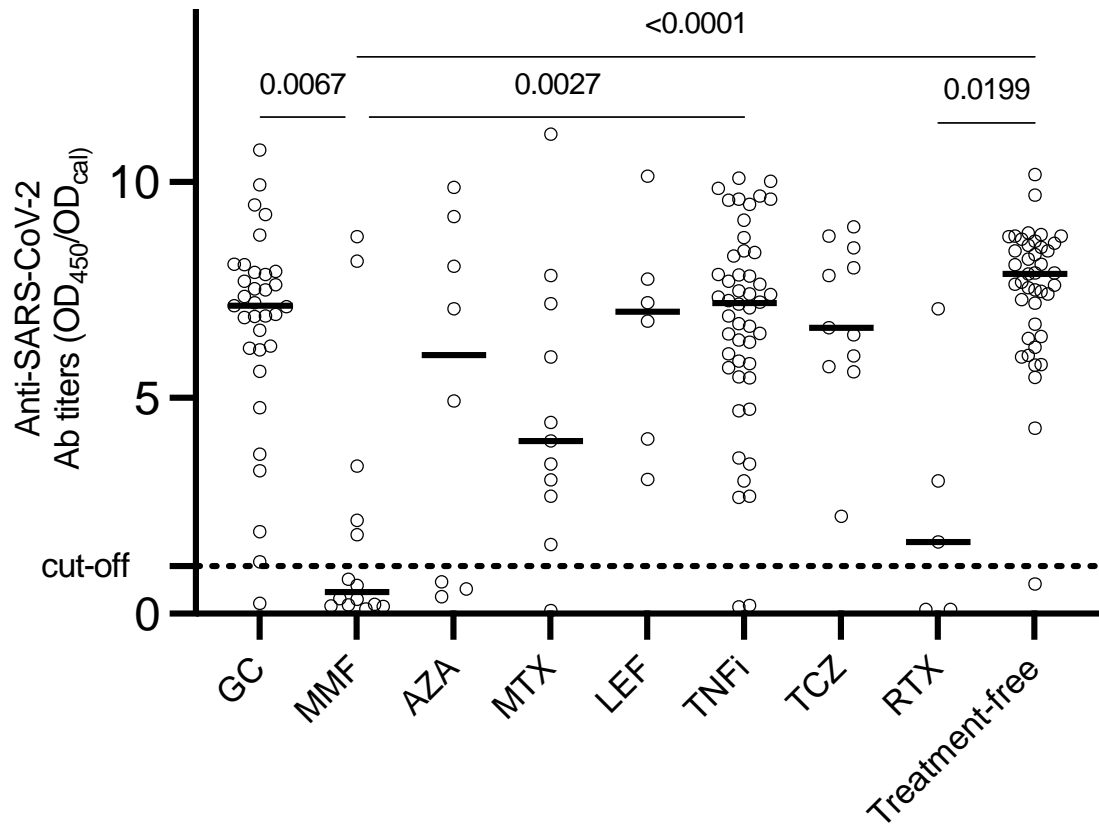
Kroon FPB, et al. **A systematic literature review to inform EULAR recommendations.** Ann Rheum Dis. 2022 Mar;81(3):422-432. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221575

Fragoulis GE, et al. **COVID-19 vaccine safety and nocebo-prone associated hesitancy in patients with systemic rheumatic diseases: a cross-sectional study.** Rheumatol Int. 2022 Jan;42(1):31-39. doi: 10.1007/s00296-021-05039-3.

# Ελληνική πολυκεντρική μελέτη της ανοσογονικότητας και της ασφάλειας των νέων εμβολίων

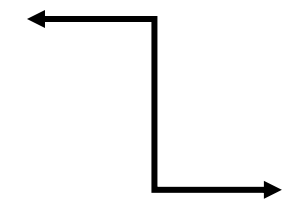


# Ελληνική πολυκεντρική μελέτη της ανοσογονικότητας και της ασφάλειας των νέων εμβολίων

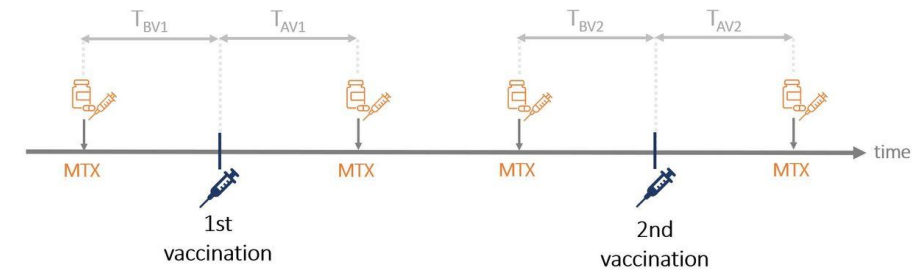
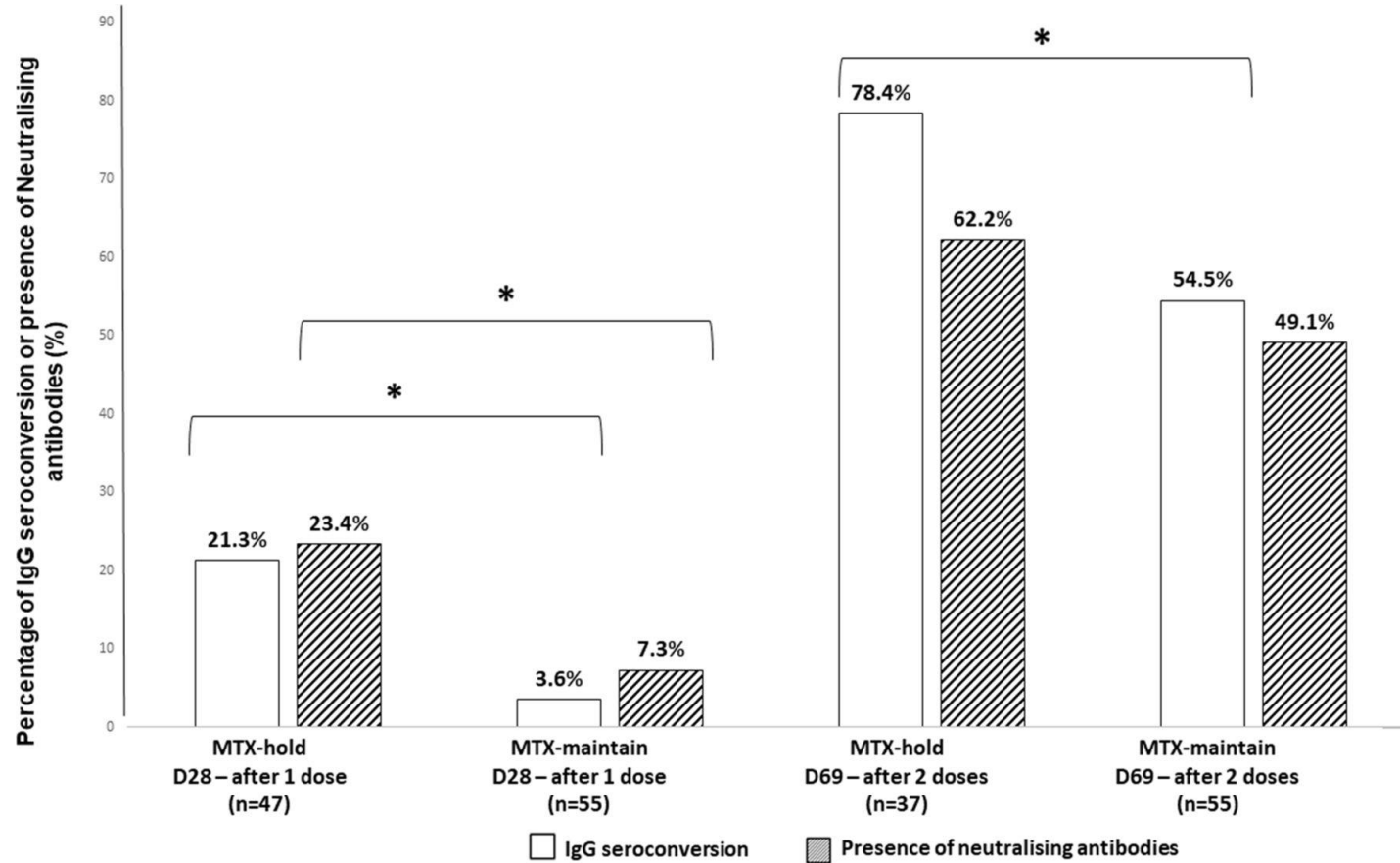


# Ελληνική πολυκεντρική μελέτη της ανοσογονικότητας και της ασφάλειας των νέων εμβολίων

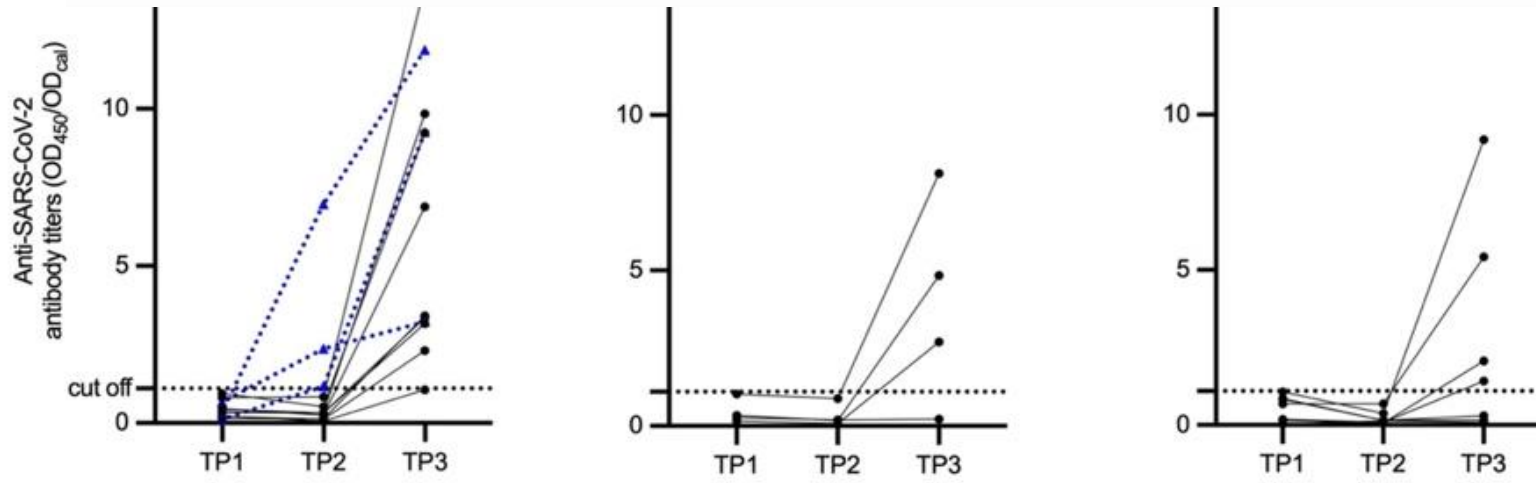
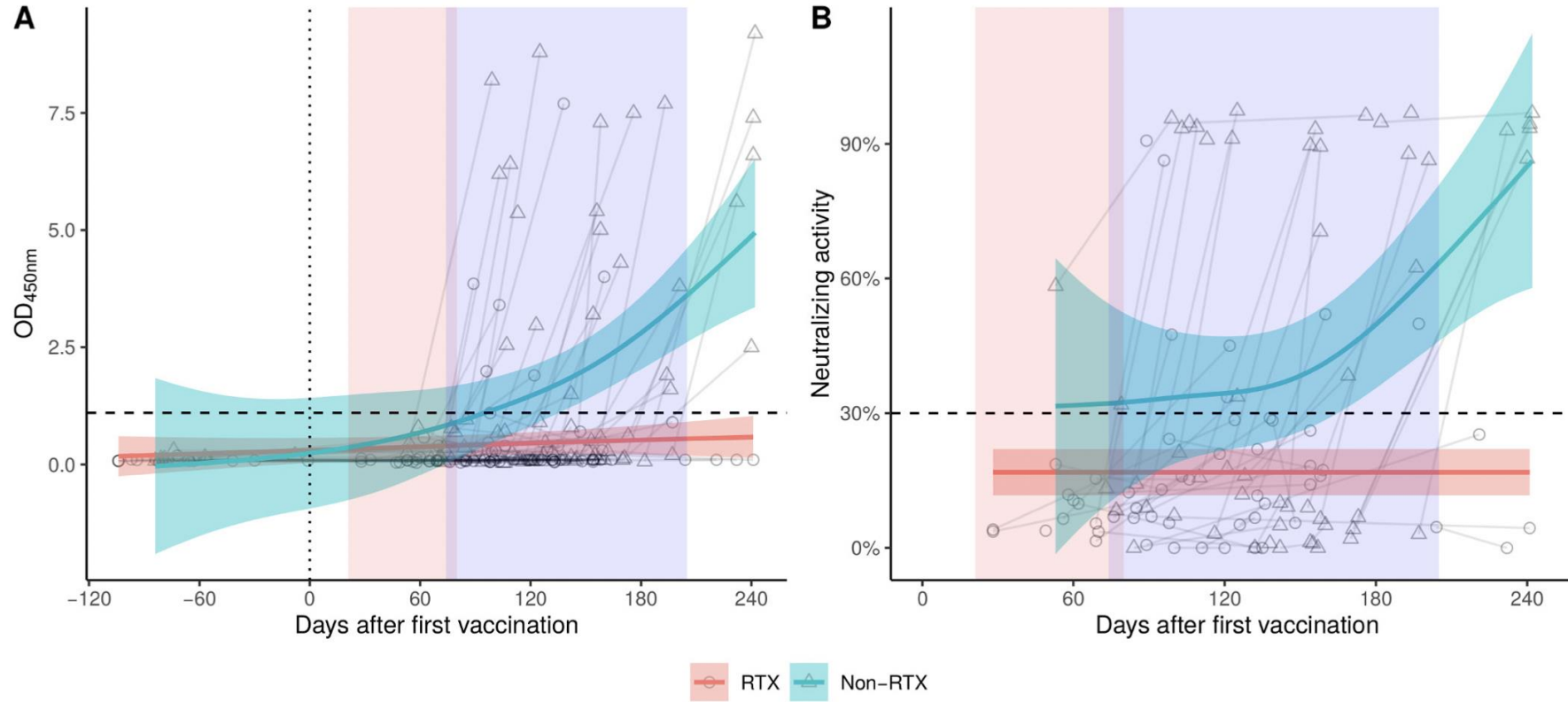
Anti-CD20/RITUXIMAB	RESPONDERS (N=22)	NON-RESPONDERS (N=21)	P-value
Last infusion: <b>≥ 6 months</b> , n/N* (%)	16/21 (76.19)	5/18 (27.77)	0.007
Last infusion: <b>&lt; 6 months</b> , n/N* (%)	5/21 (23.80)	13/18 (72.22)	0.007



# Διακοπή της θεραπείας με μεθοτρεξάτη βελτιώνει τις αντισωματικές αποκρίσεις



# Αναμνηστικός εμβολιασμός

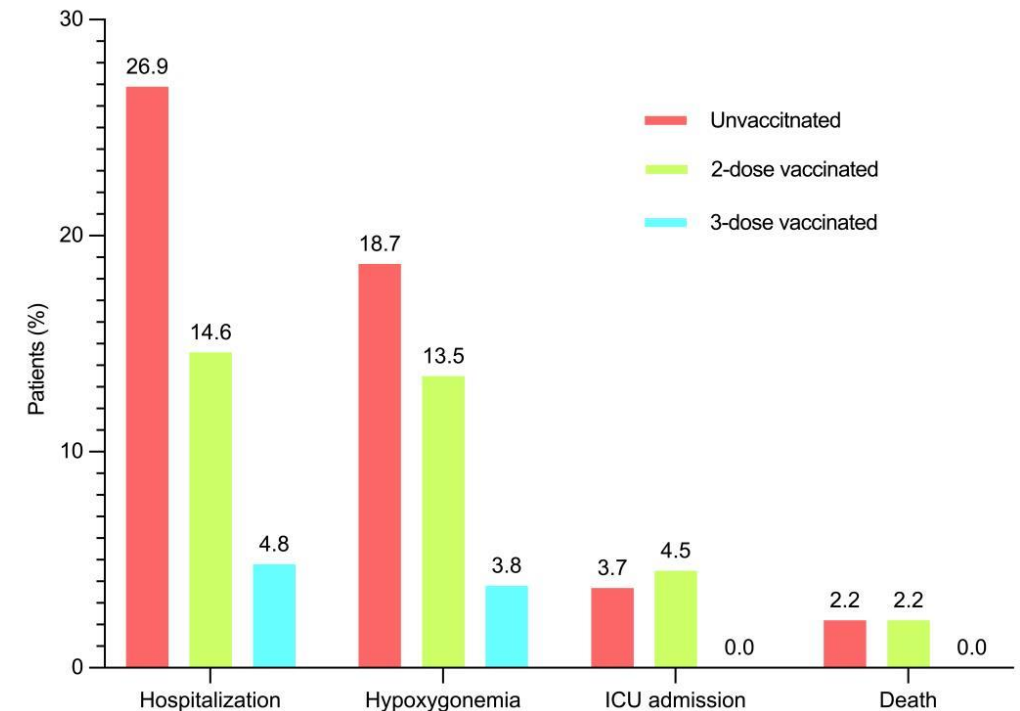
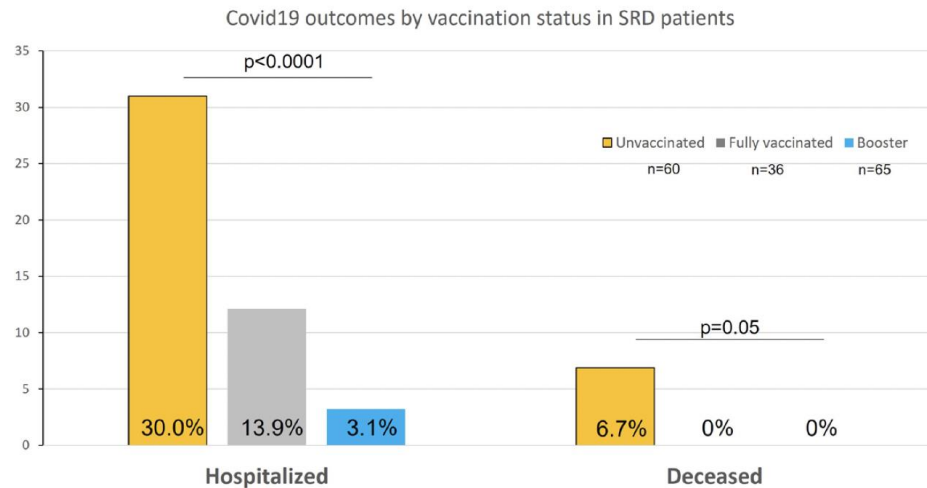
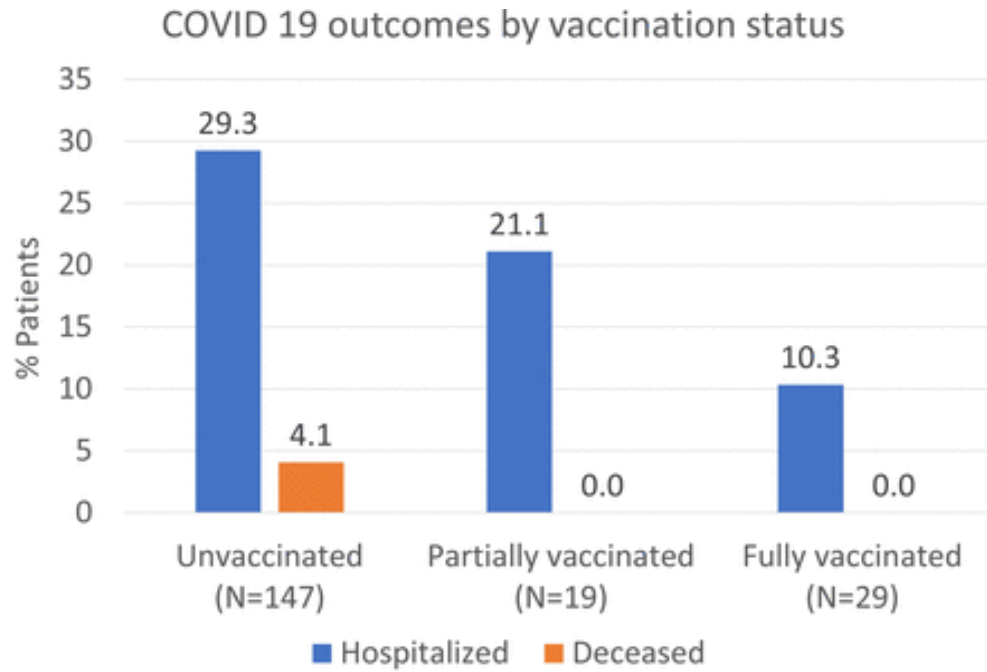


Simon D, et al  
Efficacy and safety of SARS-CoV-2 revaccination in non-responders with immune-mediated inflammatory disease  
*Annals of the Rheumatic Diseases* Published Online First: 24 November 2021. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221554  
Bakasis A, et al. Late and booster antibody responses against SARS-CoV-2 in mycophenolate and rituximab treated patients. *ACR Open* (In press)

# Οδηγίες σχετικά με τον εμβολιασμό έναντι του SARS-CoV-2 σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα: Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας

- ❑ Υδροξυχλωροκίνη → καμία τροποποίηση
- ❑ **Abatacept** (IV) → χορήγηση του εμβολίου 1 εβδομάδα πριν την επόμενη δόση
- ❑ >> (SC) → προσωρινή διακοπή για 1-2 εβδομάδες μετά από κάθε δόση
- ❑ **Belimumab** (SC) → προσωρινή διακοπή για 1-2 εβδομάδες μετά από κάθε δόση
- ❑ **TNFi, IL-6R, IL-1Ra, IL-17, IL-12/23, IL-23** → ?
- ❑ **Κυκλοφωσφαμίδη** (IV) → 1 εβδομάδα μετά την κάθε δόση
- ❑ **Ριτουξιμάμπη** → Εξατομικευμένη απόφαση
- ❑ **Λοιπά συμβατικά και ανοσοτροποποιητικά/ανοσοκατασταλτικά φάρμακα**  
→ προσωρινή διακοπή για 1-2 εβδομάδες μετά από κάθε δόση

# Έκβαση της COVID-19 σε ανεμβολίαστους, διπλά και τριπλά εμβολιασμένους ασθενείς



Papagoras C, et al **Better outcomes of COVID-19 in vaccinated compared to unvaccinated patients with systemic rheumatic diseases** Ann Rheum Dis. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221539

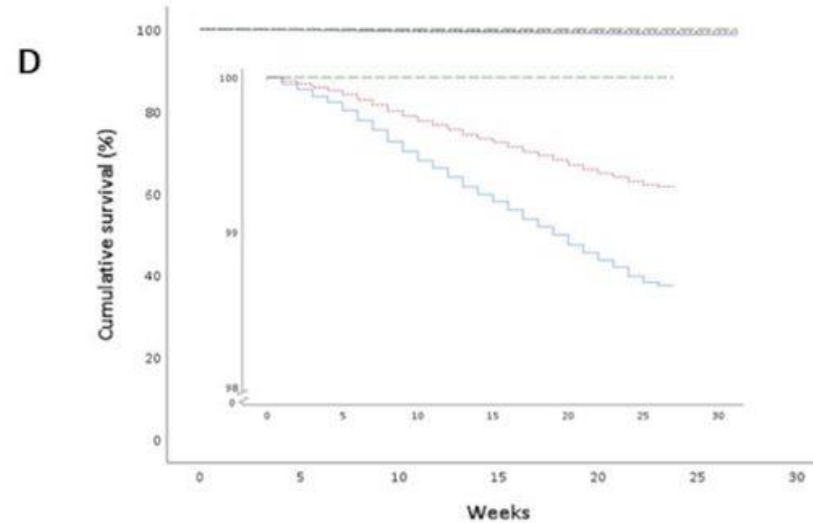
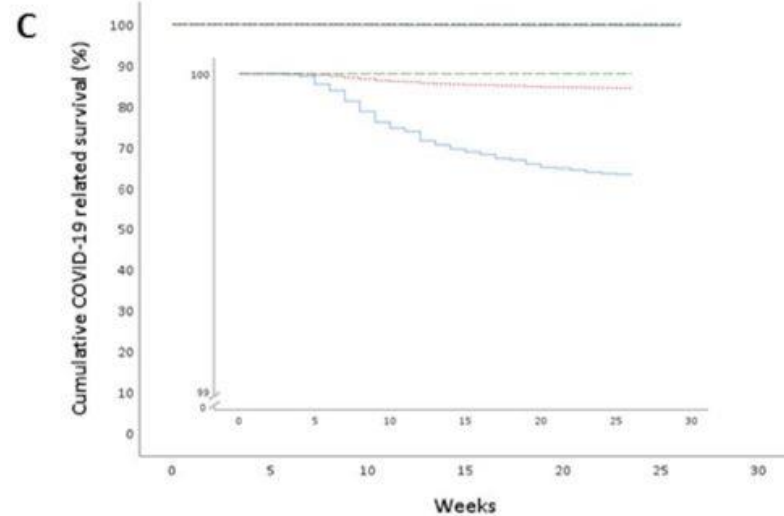
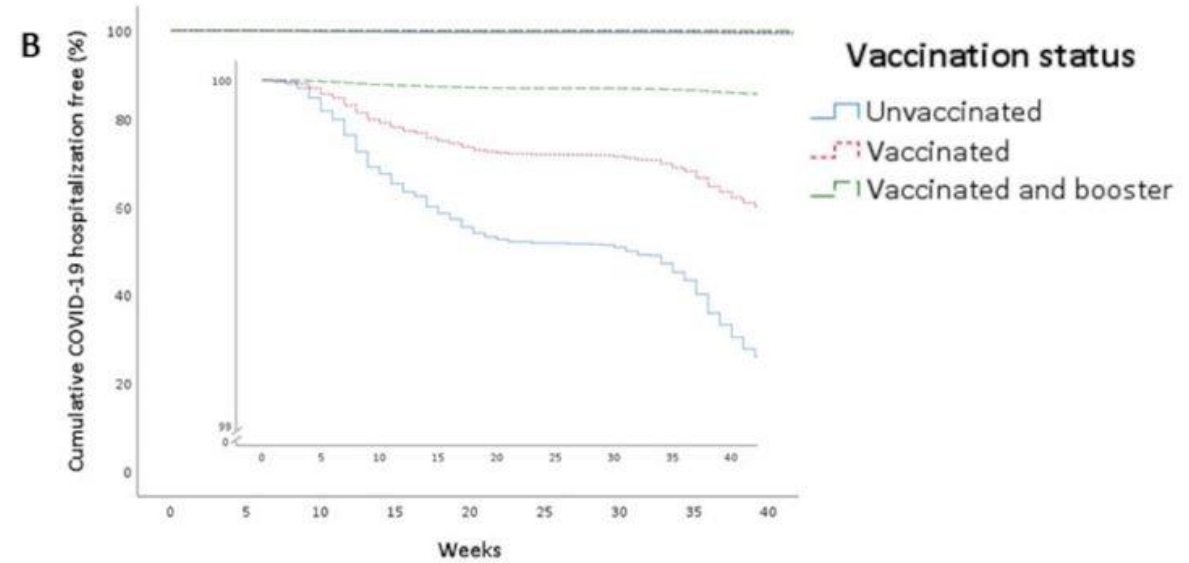
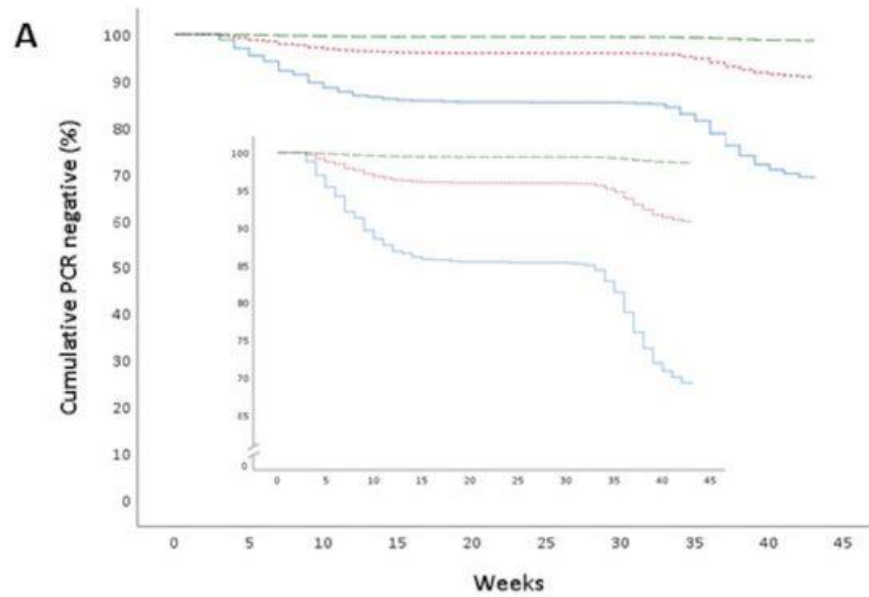
Fragoulis GE, et al. **Clinical outcomes of breakthrough COVID-19 after booster vaccination in patients with systemic rheumatic diseases.** RMD Open. 2022 Mar;8(1):e002279. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002279.

Bakasis AD, et al. **COVID-19: Clinical features and outcomes in unvaccinated, 2-dose and 3-dose vaccinated patients with systemic rheumatic diseases.** J Autoim 2022 (Under review)

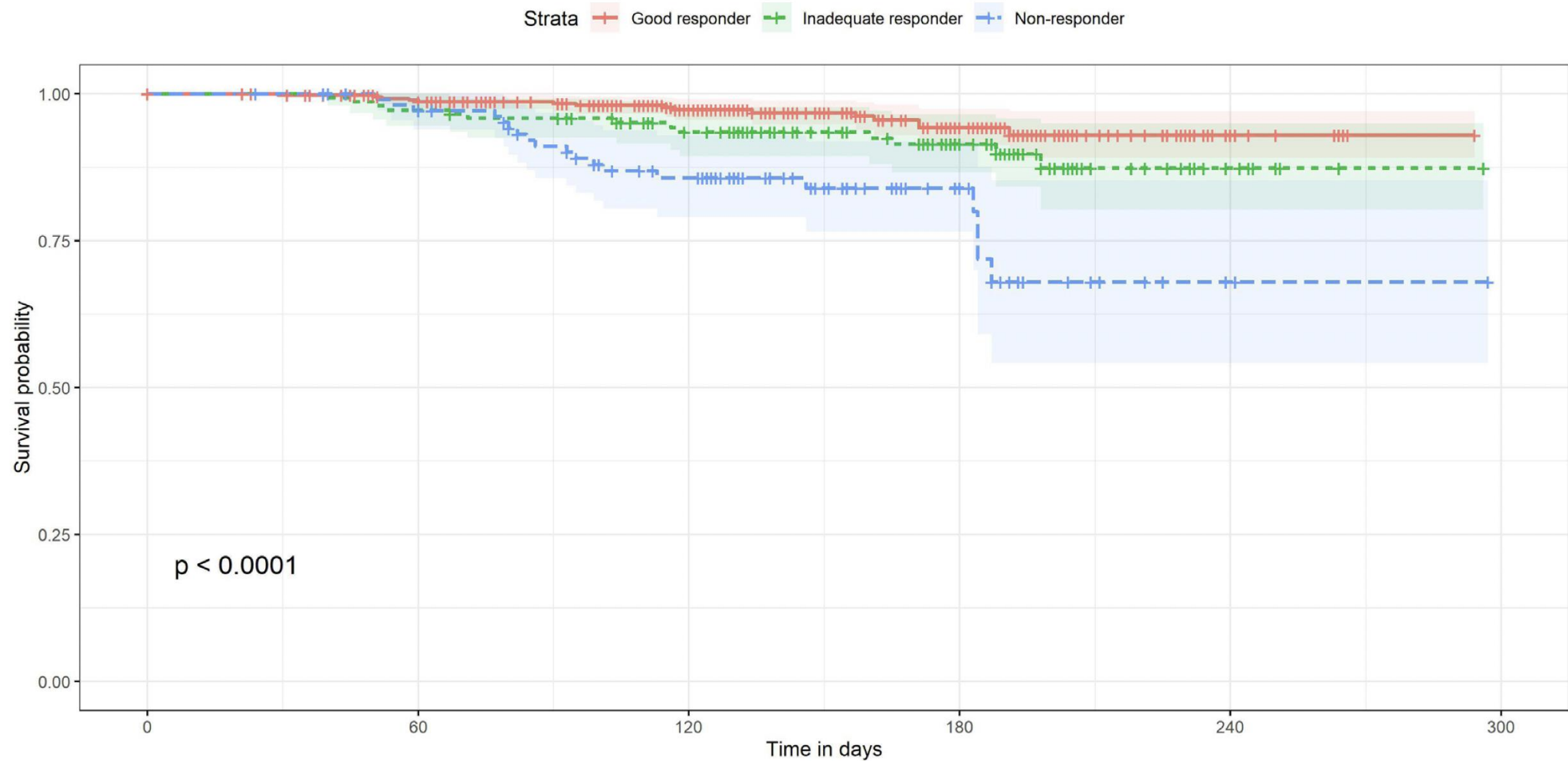
**Figure 1** Better outcomes for booster-vaccinated compared with fully vaccinated or unvaccinated patients with SRDs. SRD, systemic rheumatic disease.



# Έκβαση της COVID-19 σε ανεμβολίαστους, διπλά και τριπλά εμβολιασμένους ασθενείς



# Αντισωματικές αποκρίσεις μετά τον εμβολιασμό σχετίζονται με την επιβίωση από COVID-19



# Συμπεράσματα

## Prior to symptomatic or confirmed asymptomatic infection



- Follow local public-health infection prevention guidance



### Vaccination

- Follow local guidelines
- Follow updated guidance on the management of immunosuppressive medication use around COVID-19 vaccination, which may include temporarily stopping medications
- In patients receiving B cell-depleting therapy, carefully plan vaccination to be  $\geq 6$  months after previous treatment dose
- Consider third mRNA vaccine dose as part of primary series, 28 days after routine primary (two-dose) course
- Additional vaccine dose(s) in those not expected to mount an adequate response should be considered (refer to local up-to-date guidelines for specifics)



- Maintain rheumatic-disease control
- Do not stop medication; optimize DMARDs, minimize glucocorticoids, consider necessity for treatment with B cell-depleting therapy in non-organ-/non-life-threatening conditions



- Consider pre-exposure prophylaxis with mAbs in those who mount sub-optimal responses to vaccines
- Consider post-exposure prophylaxis with mAbs in those who are at a risk of poor outcomes and have a known high-risk exposure

## Mild COVID-19



### Actions

- Supportive care
- Withhold immunomodulatory medication (ACR recommends for 7–14 days after symptom resolution or 10–17 days after a positive SARS-CoV-2 test)
- Consider medication to reduce viral replication (such as oral antivirals (nirmatrelvir/ritonavir, molnupiravir), mAbs, remdesivir, and/or combinations, as per local health-service guidelines), especially in patients previously receiving B cell-depleting therapies or immunosuppressive medications



## Moderate, severe or critical COVID-19



### Actions

- Hospitalize, withhold immunomodulatory medication
- Respiratory support (non-invasive or invasive in ICU)
- Medication to reduce inflammation (dexamethasone, IL-6 inhibition, JAK inhibition)
- Consider benefits and risks of medications carefully in people with prior immunosuppressive treatment, to avoid compounding risk of bacterial infection



0

5

10

15

20

Time since infection (days)

Ευχαριστώ πολύ