

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

## Θρομβοεμβολικά επεισόδια και ΙΦΝΕ

Ε. Σκουλούδης, Π. Κουρκούλης, Σ. Βρακάς, Γ. Μιχαλόπουλος

Γαστρεντερολογική Κλινική, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ) χαρακτηρίζονται από υποτροπιάζοντα επεισόδια έξαρσης της φλεγμονής του γαστρεντερικού σωλήνα που χαρακτηρίζονται, σύμφωνα με την επικρατούσα θεωρία, από την απρόσφορη ανοσοαπόκριση στη μικροχλωρίδα του εντέρου. Τα ΙΦΝΕ περιλαμβάνουν δύο τύπους νόσου κατά κύριο λόγο, που διαφοροποιούνται από τη θέση και το βάθος προσβολής τους στο τοίχωμα του εντέρου. Η ελκώδης κολίτιδα (UC) περιλαμβάνει τη διάχυτη φλεγμονή του βλεννογόνου του παχέος εντέρου. Τις περισσότερες φορές η UC προσβάλλει το ορθό (πρωκτίτιδα), αλλά μπορεί να επεκταθεί μέχρι το κατιόν (αριστερή ελκώδη κολίτιδα) ή να προσβάλλει το κόλον εγγύτερα της σιληνικής καμπής και μέχρι ακόμα και το τυφλό, ως επί το πλείστον κατά συνέχεια ιστού (εκτεταμένη κολίτιδα). Η νόσος του Crohn (CD) δύναται να προκαλέσει διατοιχωματική φλεγμονή σε οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα αλλά επηρεάζει συχνότερα τον τελικό ειλέο και το κόλον. Και οι δύο προαναφερθέντες τύποι ΙΦΝΕ ταξινομούνται βάσει της κλινικής, εργαστηριακής, απεικονιστικής και ενδοσκοπικής βαρύτητάς τους (ήπια, μέτρια ή σοβαρή) αλλά και την εντόπιση τους στο πεπτικό σύστημα. Εκτός από το γαστρεντερικό σωλήνα, τόσο η νόσος CD όσο και η UC παρουσιάζουν πολλαπλές και ποικίλες εξωεντερικές εκδηλώσεις, όπως η αρthropάθεια, οι αρθρίτιδες, η μεταβολική νόσος των οστών, οι οφθαλμικές εκδηλώσεις, οι παθήσεις του δέρματος, η προσβολή των ήπατος-παγκρέατος-χοληδόχου κύστης, οι νευρολογικές διαταραχές, η καρδιαγγειακή νόσος, η αναπνευστική νόσος και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια (ΘΕΕ). Στη συγκεκριμένη ανασκόπηση θα γίνει αναφορά στα ΘΕΕ που σχετίζονται με τα ΙΦΝΕ και τα οποία αποτελούν σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας αλλά και θνησιμότητας των ασθενών.

*Λέξεις ευρετηρίου:* ΙΦΝΕ, ελκώδη κολίτιδα, νόσος Crohn, θρομβοεμβολικά επεισόδια

---

Ε. Σκουλούδης, Π. Κουρκούλης, Σ. Βρακάς, Γ. Μιχαλόπουλος. Θρομβοεμβολικά επεισόδια και ΙΦΝΕ. *Επιστημονικά Χρονικά* 2021; 26(3): 445-455

---

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το θέμα αυτής της ανασκόπησης είναι τα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου και η συσχέτιση τους με τα θρομβοεμβολικά επεισόδια τα οποία αποτελούν σοβαρό παράγοντα νοσηρότητας και θνησιμότητας των ασθενών. Τα φλεγμονώδη νοσήματα του

εντέρου (ΙΦΝΕ) χαρακτηρίζονται από υποτροπιάζοντα επεισόδια έξαρσης της φλεγμονής του γαστρεντερικού σωλήνα που χαρακτηρίζονται, σύμφωνα με την επικρατούσα θεωρία, από την απρόσφορη ανοσοαπόκριση στη μικροχλωρίδα του εντέρου. Είναι γνωστό ότι τα ΙΦΝΕ

χαρακτηρίζονται από ανίατη χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονή του εντέρου με ποικίλο αριθμό και διάρκεια επεισοδίων έξαρσης εν μέσω περιόδων ύφεσης. Η συστηματική αυτή καθαυτή χρόνια φλεγμονή είναι ένας ισχυρός προθρομβωτικός παράγοντας. Πιο συγκεκριμένα η ανασκόπηση αναφέρεται στην αιτιοπαθογένεια των ΙΦΝΕ καθώς και ο συσχετισμός τους με την εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Η ενεργός φλεγμονή μέσω της αύξησης των κυτταροκινών χρόνιας φλεγμονής οδηγεί τελικά στην αύξηση του κινδύνου θρόμβωσης. Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η γενετική προδιάθεση, όπως η ανεπάρκεια του παράγοντα V Leiden της πρωτεΐνης S, της πρωτεΐνης C και της αντιθρομβίνης. Στη συνέχεια, αναφέρονται οι οδηγίες για την προληπτική θεραπεία, που σύμφωνα με μελέτη του 2013 περίπου το 30-40% των γαστρεντερολόγων που διαχειρίζονται ασθενείς με UC ή CD δεν ακολουθούν αυτές τις οδηγίες. Τα ΘΕΕ είναι επίσης από τις σημαντικότερες απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη. Σε ασθενείς με ΙΦΝΕ ο σχετικός κίνδυνος της ΘΕΕ στην εγκυμοσύνη αυξάνεται 4 έως 6 φορές σε σύγκριση με τις μη έγκυες γυναίκες και 5 φορές μετά τον τοκετό σε σύγκριση με αυτόν της περιόδου πριν από τον τοκετό. Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) σε προφυλακτική δόση μειώνει τον κίνδυνο ΘΕΕ σε φαρμακευτικά και χειρουργικά θεραπευόμενους ασθενείς κατά 60-70%. Η διαταραχή πήξης που σχετίζεται με τον COVID-19 έχει συνδεθεί με κακή πρόγνωση, συμπεριλαμβανομένης της εισαγωγής σε μονάδα εντατικής θεραπείας

(ICU), την ανάγκη για αναπνευστική υποστήριξη και τη θνησιμότητα. Η φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη είναι αποτελεσματική στην πρόληψη των ΘΕΕ για άτομα υψηλού κινδύνου. Στο τέλος, αναλύονται οι θεραπείες των ΙΦΝΕ και ποιές από αυτές, όπως τα κορτικοστεροειδή, συχνά έχουν πολλές παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου κινδύνου VTE καθώς και αυτές που μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης VTE, όπως τα αντι-TNFα.

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Στην αναδρομική μελέτη κοόρτης των Bernstein *et al.* [1], που ερεύνησαν τον κίνδυνο θρόμβωσης στα ΙΦΝΕ, συνολικά 5529 ασθενείς με ΙΦΝΕ συγκρίθηκαν με άτομα που επιλέχθηκαν τυχαία σε αναλογία 1:10 από τον γενικό πληθυσμό μεταξύ 1984 και 1997. Σε αυτή τη μελέτη, προσδιορίστηκε ότι ο κίνδυνος της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) ήταν 3 έως 3,5 φορές μεγαλύτερος σε ασθενείς με ΙΦΝΕ σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Ο κίνδυνος δεν επηρεάστηκε από το φύλο ή τον τύπο ΙΦΝΕ (UC ή CD). Αντίθετα, ο κίνδυνος θρόμβωσης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ ηλικίας κάτω των 40 ετών βρέθηκε να είναι 6 φορές υψηλότερος από αυτόν των ατόμων της ίδιας ηλικίας στον γενικό πληθυσμό.

Οι Grainge *et al* [2] ανέφεραν επίσης σημαντικά ευρήματα στην αναδρομική μελέτη κοόρτης που πραγματοποιήθηκε σε 13 756 ασθενείς με ΙΦΝΕ. Αν και ο γενικός κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων μεταξύ των ασθενών με ΙΦΝΕ ήταν 3,6 φορές

υψηλότερος από αυτών των μαρτύρων, ο κίνδυνος αυξήθηκε έως και 8,4 φορές κατά τη διάρκεια της περιόδου έξαρσης και 6,5 φορές παρουσία χρόνιας ενεργού νόσου. Αν και ο κίνδυνος ΘΕΕ μειώθηκε κατά την περίοδο ύφεσης, ήταν και πάλι 2,1 φορές υψηλότερος από αυτόν του γενικού πληθυσμού.

## ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ

Στους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΘΕΕ σε ασθενείς με ΙΦΝΕ περιλαμβάνονται οι γνωστοί γενικοί παράγοντες θρομβοφιλίας, όπως η εγκυμοσύνη, οι θεραπείες ορμονικής υποκατάστασης και τα αντισυλληπτικά, η παρουσία κακοήθειας, το μεταβολικό σύνδρομο, η επίκτητη και κληρονομική θρομβοφιλία, τα αεροπορικά ταξίδια, η παχυσαρκία, η προχωρημένη ηλικία και το κάπνισμα. Επιπλέον, ειδικά σε ασθενείς με ΙΦΝΕ η υπερομοκυστεϊναιμία (μειωμένο φυλικό οξύ, Β6, Β12 λόγω δυσαπορρόφησης), η παρουσία κεντρικής φλεβικής γραμμής, οι χειρουργικές επεμβάσεις, η ακινητοποίηση, η θεραπεία με στεροειδή καθώς και η ενεργή/επιπλεγμένη/εκτεταμένη νόσος, αυξάνουν τον κίνδυνο θρόμβωσης [2].

## ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

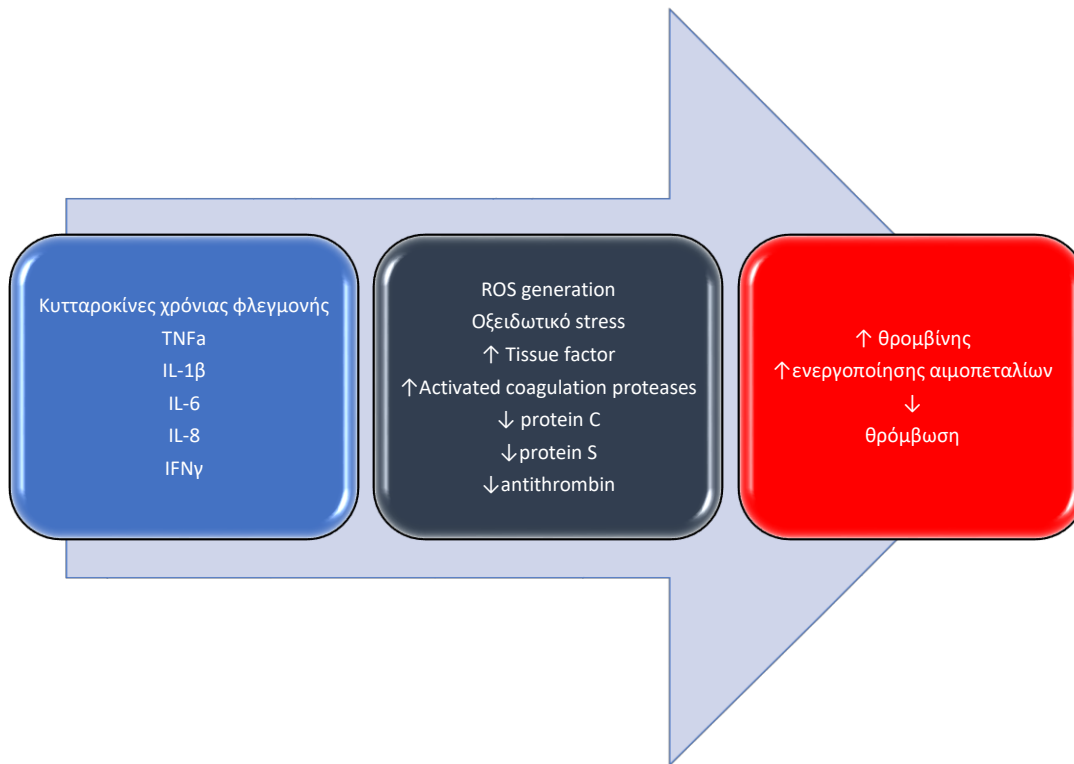
Είναι γνωστό ότι τα ΙΦΝΕ χαρακτηρίζονται από ανίατη χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονή του εντέρου με ποικίλο αριθμό και διάρκεια επεισοδίων έξαρσης εν μέσω περιόδων ύφεσης. Η συστηματική αυτή καθαυτή χρόνια φλεγμονή

είναι ένας ισχυρός προθρομβωτικός παράγοντας [3].

Μεταβολίτες αραχιδονικού οξέος (όπως προσταγλανδίνη Ε2, θρομβοξάνη Α2 (ΤΧΑ2) και λευκοτριένιο Β4), κυταροκίνες (όπως παράγοντας νέκρωσης όγκου [TNF-α], ιντερφερόνη γ, και ιντερλευκίνες [IL-1, IL-2 και IL-8]), ο παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF) και τα μόρια διακυτταρικής προσκόλλησης είναι μεταξύ των μεσολαβητών που έχουν σημαντικούς ρόλους στην επιδείνωση της χρόνιας φλεγμονής. Ο παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων αυξάνει τη συσσώρευση και τη διέγερση των θρομβοκυττάρων, [4] ενώ η ιντερλευκίνη 8 αυξάνει τη συστολή των λείων μυών. Έχει αποδειχθεί ότι η θρομβοξάνη Α2 αυξάνει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, ειδικά στη CD, ανεξάρτητα από την ενεργότητα της νόσου [5]. Όπως φαίνεται και στο σχήμα 1 η ενεργός φλεγμονή μέσω της αύξησης των κυτταροκινών χρόνιας φλεγμονής οδηγεί τελικά στην αύξηση του κινδύνου θρόμβωσης.

## ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ

Προηγούμενες αναφορές για γενετικούς κινδύνους ΘΕΕ σε ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν επικεντρωθεί κυρίως σε μονογονιδιακές μεταλλάξεις, όπως η ανεπάρκεια του παράγοντα V Leiden [6] της πρωτεΐνης S, της πρωτεΐνης C και της αντιθρομβίνης. Από την μία πλευρά μελέτες έχουν δείξει πως το ποσοστό μονογονιδιακών μεταλλάξεων σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι ανάλογο του ποσοστού μεταλλάξεων στον γενικό πληθυσμό αλλά από την άλλη, έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα της πρωτεΐνης C, της



**Σχήμα 1.** Επίδραση προφλεγμονωδών κυτταροκινών στην επαγωγή της θρόμβωσης. (TNFα: Tumor necrosis alpha, IL: Interleukin, IFNγ: Interferon γ, ROS: Reactive Oxygen Species)

πρωτεΐνης S καθώς επίσης και του παράγοντα V Leiden ειδικά κατά την περίοδο έξαρσης των ασθενών με ΙΦΝΕ μειώθηκαν αισθητά. Επιπλέον, μια πρόσφατη μελέτη ανέφερε ότι ο κίνδυνος ΘΕΕ στον γενικό πληθυσμό επηρεάζεται όχι μόνο από τον μονογονιδιακό κίνδυνο, αλλά και τον πολυγονιδιακό κίνδυνο, ο οποίος αναφέρεται στην επίδραση πολλών θέσεων, συχνά μικρής ατομικής επίδρασης, σε ολόκληρο το γονιδίωμα [7].

#### ΤΥΠΟΙ ΤΕΕ - VTE / ΑΤΕ

Η ανάπτυξη ενός θρομβοεμβολικού συμβάντος είναι μια απειλητική για τη ζωή επιπλοκή σε ασθενείς με ΙΦΝΕ [8]. Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος περιλαμβάνει την εν

τω βάθει φλεβοθρόμβωση, την πνευμονική εμβολή, τη θρομβοφλεβίτιδα καθώς και τη θρόμβωση σε φλεβικές τοποθεσίες όπως η κοίλη φλέβα και η μεσεντέρια φλέβα. Η αρτηριακή θρομβοεμβολική νόσος περιλαμβάνει την ισχαιμική καρδιακή νόσο / έμφραγμα του μυοκαρδίου καθώς και την προσβολή άλλων αρτηριών.

Σε μια Ευρωπαϊκή μελέτη κοόρτης (European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2016, 28:) καταγράφηκαν συγκεντρωτικά τα ποσοστά ΘΕΕ των προαναφερθέντων κατηγοριών μεταξύ 84 ασθενών όπως φαίνεται στο σχήμα που ακολουθεί. Η εμφάνιση ΘΕΕ έχει σημαντικό αντίκτυπο στο ποσοστό θνησιμότητας [9] καθώς μέχρι και το 25% των ασθενών με

ΙΦΝΕ και θρομβοεμβολικά επεισόδια κατέληξαν κατά τη διάρκεια του επεισοδίου [10].

### **ΙΦΝΕ, ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ, ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΚΑΙ ΕΞΙΤΗΡΙΟ ΑΠΟ ΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ, όπως έγινε σαφές, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Αρκετές κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη φαρμακευτική προφύλαξη για ασθενείς με ΙΦΝΕ που χρήζουν νοσηλεία. Η κλασσική ηπαρίνη ή η LMWH είναι η βάση της προφυλακτικής θεραπείας. Με αυτόν τον τρόπο, ο κίνδυνος θρόμβωσης μειώνεται κατά 50%. Τα οφέλη από άλλα προληπτικά μέτρα, όπως οι κάλτσες ελαστικής συμπίεσης, η πρόωμη κινητοποίηση και η προσεκτική χρήση και φροντίδα των ενδοφλέβιων γραμμών είναι αμφιλεγόμενα μέτρα. Κλασικά, η προφυλακτική θεραπεία διακόπτεται όταν οι ασθενείς παίρνουν εξιτήριο από το νοσοκομείο. Ωστόσο, φαίνεται λογικό να συνεχιστεί η προφυλακτική θεραπεία με LMWH για κάποιο χρονικό διάστημα μετά το εξιτήριο, επειδή η δραστηριότητα της νόσου συνεχίζεται και κατά τη διάρκεια της πρόωμης περιόδου ύφεσης. Η θρομβοπροφύλαξη πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για όλους τους νοσηλευόμενους ασθενείς με ΙΦΝΕ [11]. Παρ' όλα αυτά, σύμφωνα με μελέτη του 2013 περίπου το 30-40% των γαστρεντερολόγων που διαχειρίζονται ασθενείς με UC ή CD δεν ακολουθούν αυτές τις οδηγίες [12].

### **ΙΦΝΕ, ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΣΕΙΣ**

Τα ΘΕΕ είναι από τις σημαντικότερες απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη. Παρά την χαμηλή συχνότητα εμφάνισης με 1 έως 2 περιστατικά ΘΕΕ ανά 1000 εγκυμοσύνες (και σχετικές περιόδους λοχείας), παραμένουν η κύρια αιτία της μητρικής θνησιμότητας κατά την εγκυμοσύνη στις ανεπτυγμένες χώρες [13] και μία από τις αιτίες μακροχρόνιων νευρολογικών νοσημάτων όπως το μεταθρομβωτικό σύνδρομο [14,15-18]. Οι παθοφυσιολογικές αλλαγές που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη και τον τοκετό, συμπεριλαμβανομένης της υπερπηκτικότητας, των ορμονικά επαγόμενων αλλαγών στη φλεβική αιματική ροή, τη μηχανική απόφραξη από τη μήτρα και τον αγγειακό τραυματισμό, συμβάλλουν στην αύξηση της σχετιζόμενης με τη θρόμβωση νοσηρότητας [19]. Σε ασθενείς με ΙΦΝΕ ο σχετικός κίνδυνος της ΘΕΕ στην εγκυμοσύνη αυξάνεται 4 έως 6 φορές σε σύγκριση με τις μη έγκυες γυναίκες και 5 φορές μετά τον τοκετό σε σύγκριση με αυτόν της περιόδου πριν από τον τοκετό [14,16]. Οι σχετιζόμενες με την εγκυμοσύνη αλλαγές στις φυσιολογικές παραμέτρους, επιστρέφουν στα επίπεδα πριν από την εγκυμοσύνη σε μεταβλητούς χρόνους κατά την περίοδο μετά τον τοκετό, αλλά ορισμένες από αυτές δεν επανέρχονται μέχρι και τις 6 έως 12 εβδομάδες μετά τον τοκετό [16-18]. Η Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) σε προφυλακτική δόση μειώνει τον κίνδυνο ΘΕΕ σε φαρμακευτικά και χειρουργικά θεραπευόμενους ασθενείς κατά 60-70% [20]. Η LMWH έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική στον έγκυο πληθυσμό [21]. Επομένως, η χρήση

προφυλακτικών μέτρων ΘΕΕ συνιστάται με LMWH σε έγκυες γυναίκες με ΙΦΝΕ που υποφέρουν από υποτροπή ή / και εισάγονται στο νοσοκομείο για αυτήν. Όλες οι γυναίκες πρέπει να υποβάλλονται σε τεκμηριωμένη αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη ΘΕΕ στην πρόωμη εγκυμοσύνη ή πριν από την εγκυμοσύνη. Αυτή η αξιολόγηση πρέπει να επαναληφθεί εάν η γυναίκα εισαχθεί στο νοσοκομείο για οποιονδήποτε λόγο και πάλι μετά τον τοκετό [22].

### **ΙΦΝΕ-COVID ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ**

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η λοίμωξη με COVID-19 μπορεί να σχετίζεται με ανωμαλίες στις παραμέτρους πήξης (π.χ. D-dimers, χρόνος προθρομβίνης, μερικός χρόνος θρομβοπλαστίνης, προϊόντα αποικοδόμησης ινώδους / ινωδογόνου και αριθμός αιμοπεταλίων) που είναι συνεπείς με φλεγμονώδεις αλλαγές που προκαλούνται κατά τη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη [23]. Η διαταραχή πήξης που σχετίζεται με τον COVID-19 έχει συνδεθεί με κακή πρόγνωση, συμπεριλαμβανομένης της εισαγωγής σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ICU), την ανάγκη για αναπνευστική υποστήριξη και τη θνησιμότητα [24]. Η φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη είναι αποτελεσματική στην πρόληψη των ΘΕΕ για άτομα υψηλού κινδύνου. Σε ασθενείς με οξεία λοίμωξη που νοσηλεύονται, η συχνότητα εμφάνισης ΘΕΕ κυμαίνεται από 5% έως 15% και μπορεί να μειωθεί αποτελεσματικά κατά το ήμισυ έως τα δύο τρίτα με κατάλληλη θρομβοπροφύλαξη [25]. Σε ασθενείς με κρίσιμη νόσο, η

συχνότητα εμφάνισης DVT κυμαίνεται από 13% έως 31% χωρίς θρομβοπροφύλαξη. Ομοίως, ο κίνδυνος μπορεί να μειωθεί σε 10,9% έως 15,5% με LMWH ή χαμηλής δόσης μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη. Μεταξύ των νοσοκομειακών ασθενών με COVID-19, το 23,9% αναπτύσσει παρ' όλα αυτά ΘΕΕ παρά τη προφύλαξη με LMWH [26]. Ωστόσο, η επίδραση της λοίμωξης από COVID-19 στην πήξη ή στην εξέλιξη της θρόμβωσης σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ΙΦΝΕ παραμένει αβέβαιη. Με βάση πρόσφατες μελέτες, η λοίμωξη SARS-CoV-2 ενδέχεται να μην επιδεινώνει το ποσοστό των επιπλοκών του θρομβοεμβολισμού σε ασθενείς με IBD. Μία προτεινόμενη εξήγηση είναι ότι τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα ασθενών με ΙΦΝΕ πιθανόν να έχουν κατασταλτική επίδραση στην φλεγμονώδη απόκριση και πνευμονία που προκαλούνται από τον COVID-19 και κατ' επέκταση στα ΘΕΕ που οφείλονται στον ίδιο ιό. Ο ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στα ΙΦΝΕ, όπως η αζαθειοπρίνη και η μεθοτρεξάτη πιθανόν να χρησιμεύουν ως επιπρόσθετη επιλογή για τη θεραπεία του COVID-19. Η νοσηλεία από μόνη της ως παράγων, όπως επισημάνθηκε, είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ΘΕΕ σε ασθενείς με ΙΦΝΕ [27]. Επομένως, είναι λογικό να χορηγείται αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με COVID-19 και προϋπάρχουσα ΙΦΝΕ. Από την άλλη πλευρά, είναι αναγκαίες περισσότερες μελέτες επικεντρωμένες στον μηχανισμό και τα αποτελέσματα της υπερπηκτικότητας σε ασθενείς με COVID-19 και ταυτόχρονη ΙΦΝΕ για την αποσαφήνιση της εικόνας.

## ΙΦΝΕ, ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

Τα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο VTE από χρήση αμινοσαλικυλικών είναι περιορισμένα. Χρησιμοποιούνται συχνά στα ΙΦΝΕ και έχουν αποδειχθεί ότι τα αμινοσαλικυλικά όπως η μεσαλαμίνη και η σουλφασαλαζίνη αναστέλλουν την αυθόρμητη και επαγόμενη από τη θρομβίνη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων [28].

Ανοσοτροποποιητικά φάρμακα όπως η αζαθειοπρίνη και η 6-μεροπτοπουρίνη έχει επίσης αποδειχθεί ότι μειώνουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων *in vitro* [29]. Αν και αυτά τα φάρμακα μπορεί να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης VTE, απαιτούνται περισσότερες μελέτες που θα αξιολογήσουν συγκεκριμένα αυτόν τον συσχετισμό εντός του πληθυσμού των ασθενών με ΙΦΝΕ.

Τα κορτικοστεροειδή τα οποία επίσης χρησιμοποιούνται συχνά για την πρόκληση ύφεσης σε ασθενείς με ενεργή ΙΦΝΕ, συχνά έχουν πολλές παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου κινδύνου VTE [30]. Σε μια μετα-ανάλυση του 2018 από τους Sarlos *et al* [31], η χρήση κορτικοστεροειδών συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης συμβάντων VTE στους ασθενείς με ΙΦΝΕ (OR: 2,2, 95% CI: 1,7-2,9). Ο μηχανισμός πιθανά σχετίζεται με την περίσσεια κορτιζόλης, καθώς οι ασθενείς με σύνδρομο Cushing έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης VTE από αυξημένη παραγωγή προπηκτικών παραγόντων και μειωμένη ινωδολυτική ικανότητα [32]. Αυτό προκαλεί ιδιαίτερη ανησυχία καθώς στους ηλικιωμένους ασθενείς με ΙΦΝΕ, οι οποίοι έχουν τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης

συμβάντων VTE, συχνά χορηγούνται κορτικοστεροειδή [33].

Αντίθετα, τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα όπως τα αντι-TNFα πιστεύεται ότι μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης VTE. Το 2011, οι Yoshida *et al* [34] διαπίστωσαν ότι σε μοντέλα προκλητής κολίτιδας ποντικών, ο TNFα συμμετείχε στενά στην υπερπηκτική κατάσταση. Αυτό οδήγησε έκτοτε στη θεωρία ότι η αναστολή του TNFα μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο VTE στον πληθυσμό ασθενών με ΙΦΝΕ. Σε μια αναδρομική ανασκόπηση ενός κέντρου, η χρήση φαρμάκων κατά του TNFα είχε μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης VTE (OR: 0,2, 95% CI: 0,04-0,99), ενώ η χρήση κορτικοστεροειδών συσχετίστηκε με μια τετραπλάσια αύξηση του κινδύνου VTE [35]. Χρησιμοποιώντας μια εθνική βάση δεδομένων ασφάλισης των Ηνωμένων Πολιτειών, οι Higgins *et al* [36] διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν βιολογικούς παράγοντες είχαν περίπου πέντε φορές λιγότερες πιθανότητες να εμφανίσουν συμβάν VTE σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν κορτικοστεροειδή. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε μια μελέτη από τους Ananthakrishnan *et al* [37] που αξιολόγησαν συμβάντα VTE μετά τη νοσηλεία, υποδηλώνοντας ότι η αντι-TNFα θεραπεία σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο VTE. Όσον αφορά τα νεότερα βιολογικά φάρμακα, όπως το vedolizumab (αντι-ιντεγκρίνη) και το ustekinumab (αντι-ιντερλευκίνη) δεν υπάρχουν αρκετά παρόμοια δεδομένα με αποτέλεσμα να είναι απαραίτητη η αξιολόγηση μέσω μελετών της επίδρασής τους στην πήξη.

Τα τελευταία χρόνια, μια νέα κατηγορία φαρμάκων, οι αναστολείς μικρών μορίων, προστέθηκε στο οπλοστάσιο της θεραπείας των ΙΦΝΕ. Το tofacitinib, ένας αναστολέας JAK 1 & 3, είναι μια πρόσφατα εγκεκριμένο φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής UC. Πρόσφατα δεδομένα ασφάλειας από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (FDA) έχουν δείξει ότι δόσεις των 10 mg δύο φορές την ημέρα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης VTE. Αυτό το εύρημα, ωστόσο, παρατηρήθηκε σε μια μελέτη ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα άνω των 50 ετών με τουλάχιστον έναν επιπλέον παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Σε μια πρόσφατη post-hoc ανάλυση ασθενών με UC που έλαβαν tofacitinib, 5 ασθενείς είχαν VTE σε σύγκριση με 2 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Κατά την εξέταση των ποσοστών επίπτωσης, παρατηρήθηκε DVT σε 0,04 ασθενείς / 100 ασθενείς, ενώ παρατηρήθηκε ΠΕ σε 0,16 ασθενείς / 100 ασθενείς. Σημειωτέον, όλοι οι ασθενείς με tofacitinib που είχαν VTE, λάμβαναν επίσης 10mg δύο φορές την ημέρα και είχαν επιπλέον παράγοντες κινδύνου για VTE. Παρόλο που τα δεδομένα ασφαλείας είναι

προς το παρόν περιορισμένα, όλοι οι ασθενείς με tofacitinib θα πρέπει ιδανικά να λαμβάνουν μειωμένη δόση με 5mg δύο φορές ημερησίως, και να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη χρήση αυτού του φαρμάκου σε ηλικιωμένους ασθενείς με πρόσθετους παράγοντες κινδύνου για VTE [38].

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ΘΕΕ εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και αποτελούν σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας αλλά και θνησιμότητας για αυτούς τους ασθενείς. Ποσοστό μέχρι και το 25% των ασθενών με ΙΦΝΕ και ΘΕΕ καταλήγουν κατά τη διάρκεια του επεισοδίου. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΘΕΕ σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι συγκεκριμένα 3 έως 3,5 φορές μεγαλύτερος σε σύγκριση με αυτόν του γενικού πληθυσμού. Η κλασική ηπαρίνη ή η LMWH είναι η βάση της προφυλακτικής θεραπείας καθώς με αυτόν τον τρόπο, ο κίνδυνος θρόμβωσης μειώνεται κατά 50%. Η θρομβοπροφύλαξη πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για όλους τους νοσηλευόμενους ασθενείς με ΙΦΝΕ.

---

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost.* 2001 Mar;85(3):430-4.
2. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet.* 2010 Feb 20;375(9715):657-63.
3. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol.* 2005 Nov;131(4):417-30.



4. Wardle TD, Hall L, Turnberg LA. Platelet activating factor: release from colonic mucosa in patients with ulcerative colitis and its effect on colonic secretion. *Gut*. 1996 Mar;38(3):355-61.
5. Tezel A, Demir M. Inflammatory bowel disease and thrombosis. *Turk J Haematol*. 2012 Jun;29(2):111-9.
6. Papa A, Danese S, Grillo A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Review article: inherited thrombophilia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2003 Jun;98(6):1247-51.
7. Klarin D, Busenkell E, Judy R, Lynch J, Levin M, Haessler J, et al. Genome-wide association analysis of venous thromboembolism identifies new risk loci and genetic overlap with arterial vascular disease. *Nat Genet*. 2019 Nov;51(11):1574-1579.
8. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc*. 1986 Feb;61(2):140-5.
9. Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2008 Sep;103(9):2272-80.
10. Zazos P, Kouklakis G, Saibil F. Inflammatory bowel disease and thromboembolism. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 14;20(38):13863-78.
11. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al.. European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Mar;10(3):239-54.
12. Tinsley A, Naymagon S, Trindade AJ, Sachar DB, Sands BE, Ullman TA. A survey of current practice of venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized inflammatory bowel disease patients in the United States. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Jan;47(1):e1-6.
13. Creanga AA, Berg CJ, Syverson C, Seed K, Bruce FC, Callaghan WM. Pregnancy-related mortality in the United States, 2006-2010. *Obstet Gynecol*. 2015 Jan;125(1):5-12.
14. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005 Nov 15;143(10):697-706.
15. Liu S, Rouleau J, Joseph KS, Sauve R, Liston RM, Young D, et al.. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009 Jul;31(7):611-620.
16. Virkus RA, Løkkegaard EC, Bergholt T, Mogensen U, Langhoff-Roos J, Lidegaard Ø. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995-2005. A national cohort study. *Thromb Haemost*. 2011 Aug;106(2):304-9.
17. Abdul Sultan A, Tata LJ, Grainge MJ, West J. The incidence of first venous thromboembolism in and around pregnancy using linked primary and secondary care data: a population based cohort study from England and comparative meta-analysis. *PLoS One*. 2013 Jul 29;8(7):e70310.
18. Jackson E, Curtis KM, Gaffield ME. Risk of venous thromboembolism during the postpartum period: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2011 Mar;117(3):691-703.
19. Thornton P, Douglas J. Coagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010 Jun;24(3):339-52.
20. National Clinical Guideline Centre - Acute and Chronic Conditions (UK). Venous Thromboembolism: Reducing the Risk of Venous Thromboembolism (Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism) in Patients Admitted to Hospital. London: Royal College of Physicians (UK); 2010.

21. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005 Jul 15;106(2):401-7.
22. Grille S, Vitureira G, Morán R, Retamosa L, Alonso V, Gómez LM, et al. Compliance with the 2009 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists guidelines for venous thromboembolic disease prophylaxis in pregnancy and postpartum period in Uruguay. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018 Apr;29(3):252-256.
23. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020 Jun 4;135(23):2033-2040.
24. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;18(4):844-847.
25. Tapson VF, Decousus H, Pini M, Chong BH, Froehlich JB, Monreal M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest*. 2007 Sep;132(3):936-45.
26. Geerts W, Cook D, Selby R, Etchells E. Venous thromboembolism and its prevention in critical care. *J Crit Care*. 2002 Jun;17(2):95-104.
27. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GI, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2014 Mar;146(3):835-848.e6.
28. Carty E, MacEy M, Rampton DS. Inhibition of platelet activation by 5-aminosalicylic acid in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000 Sep;14(9):1169-79.
29. Thomas G, Skrinska VA, Lucas FV. The influence of glutathione and other thiols on human platelet aggregation. *Thromb Res*. 1986 Dec 15;44(6):859-66.
30. Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, Cannegieter SC, Jørgensen JO, Ehrenstein V, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013 May 13;173(9):743-52.
31. Sarlos P, Szemes K, Hegyi P, Garami A, Szabo I, Illes A, et al. Steroid but not Biological Therapy Elevates the risk of Venous Thromboembolic Events in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *J Crohns Colitis*. 2018 Mar 28;12(4):489-498.
32. van der Pas R, Leebeek FW, Hofland LJ, de Herder WW, Feelders RA. Hypercoagulability in Cushing's syndrome: prevalence, pathogenesis and treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Apr;78(4):481-8.
33. Ananthakrishnan AN, Donaldson T, Lasch K, Yajnik V. Management of Inflammatory Bowel Disease in the Elderly Patient: Challenges and Opportunities. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Jun;23(6):882-893.
34. Yoshida H, Yilmaz CE, Granger DN. Role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the extraintestinal thrombosis associated with colonic inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Nov;17(11):2217-23.
35. Desai RJ, Gagne JJ, Lii J, Liu J, Friedman S, Kim SC. Comparative risk of incident venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease initiating tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors or nonbiologic agents: a cohort study. *CMAJ*. 2017 Nov 27;189(47):E1438-E1447.
36. Higgins PD, Skup M, Mulani PM, Lin J, Chao J. Increased risk of venous thromboembolic events with corticosteroid vs biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb;13(2):316-21.
37. Cheng K, Faye AS. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2020 Mar 28;26(12):1231-1241.

38. Sandborn WJ, Panés J, Sands BE, Reinisch W, Su C, Lawendy N, et al. Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Nov;50(10):1068-1076.

## REVIEW

# *Thromboembolic events in inflammatory bowel disease*

**E. Skouloudis, P. Kourkoulis, S. Vrakas, G. Michalopoulos**

Department of Gastroenterology, Tzaneio General Hospital, Piraeus, Greece

## ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) is characterized by recurrent episodes of exacerbation of gastrointestinal inflammation characterized, according to the prevailing theory, by an inadequate immune response to the intestinal microflora. IBD include two types of disease, which differ in their location and depth of inflammation in the intestinal wall. Ulcerative colitis (UC) involves diffuse inflammation of the mucosa of the colon. UC most commonly affects the rectum (proctitis), but can extend to the descending colon (left ulcerative colitis) or affect the colon up to the splenic flexure and even the cecum, mostly subsequent tissue (extensive colitis). Crohn's disease (CD) can cause segmental inflammation in any part of the gastrointestinal tract but most often affects the terminal ileum and colon. Both of the above mentioned types of IBD are classified based on their clinical, laboratory, imaging and endoscopic severity (mild, moderate or severe) and their location in the digestive tract. In addition to the gastrointestinal tract, both CD and UC disease present with multiple and varied extraintestinal manifestations, such as arthritis, metabolic bone disease, ocular manifestations, skin diseases, and liver-pancreas disease, gallbladder disease, neurological disorders, cardiovascular disease, respiratory disease and thromboembolic events (TEE). In this review we will refer to the thromboembolic episodes related to IBD which are an important factor in morbidity and mortality of patients.

*Keywords:* IBD, ulcerative colitis, Crohns disease, thromboembolic episodes

---

**E. Skouloudis, P. Kourkoulis, S. Vrakas, G. Michalopoulos. Thromboembolic events in inflammatory bowel disease. *Scientific Chronicles* 2021; 26(3): 445-455**

---