



Ανοσοτροποποιητική θεραπεία στη νόσο Covid-19 – Η κλινική εμπειρία του παθολόγου

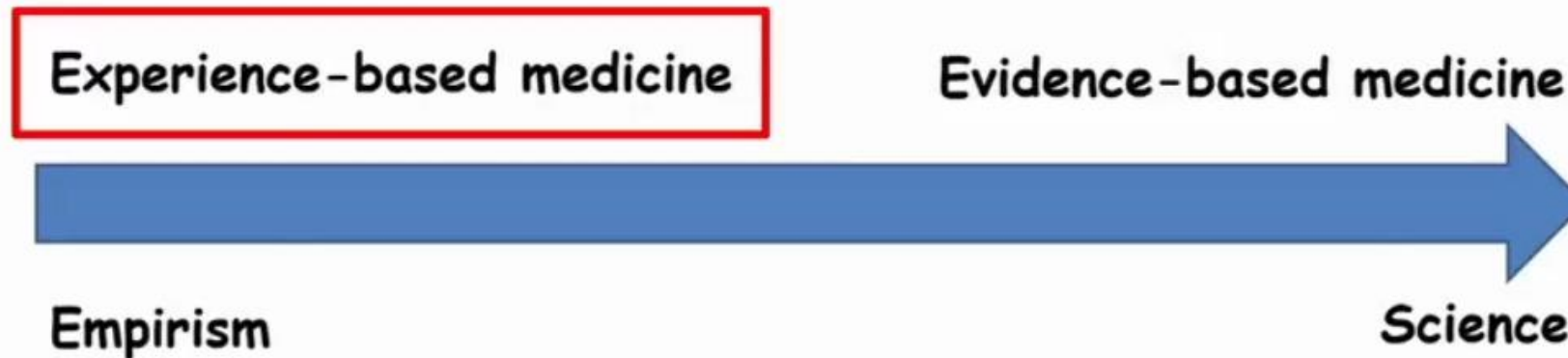
Χύτας Ηλίας

Παθολόγος – Εντατικολόγος
Εξειδικευθείς στη Λοιμωξιολογία

Επιμ. Α' ΕΣΥ-Γ.Ν.Θ. ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ
Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική

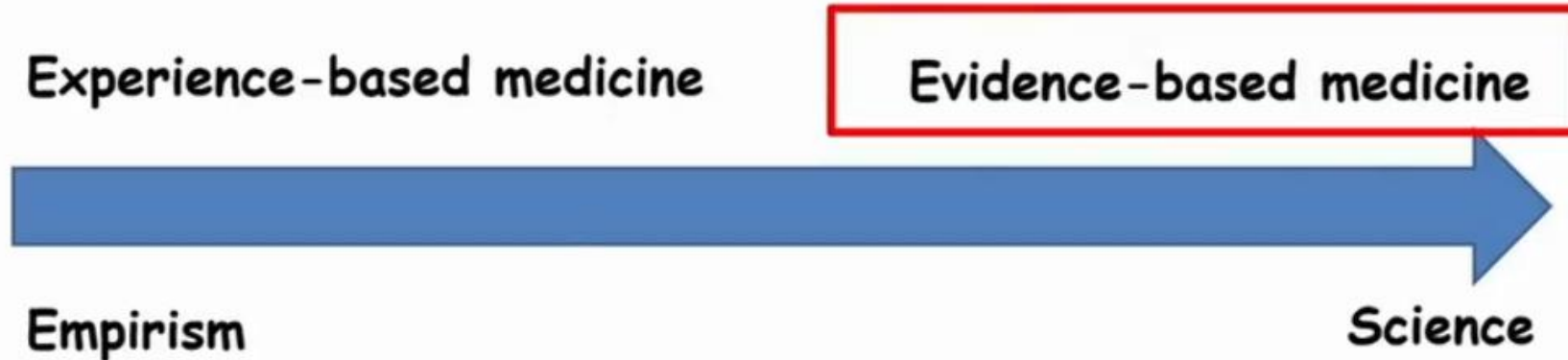
Εισαγωγικά...

Στην εποχή της *evidence based medicine* η εμφάνιση ενός νέου ιού χωρίς θεραπευτικές επιλογές αποτελεί πραγματικά μια πρόκληση ...



Εισαγωγικά...

Στην εποχή της evidence based medicine η εμφάνιση ενός νέου ιού χωρίς θεραπευτικές επιλογές αποτελεί πραγματικά μια πρόκληση ...





Αριθμός κλινικών δοκιμών*

ClinicalTrials.gov

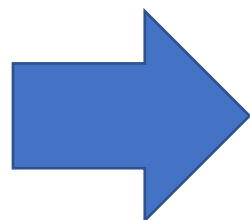
7167



654



889



Currently under rolling review

No treatments currently under rolling review



Marketing authorisation application submitted

- **Lagevrio**
(molnupiravir)
- **Olumiant**
(baricitinib)*



Authorised for use in the European Union

- **Evusheld**
(tixagevimab / cilgavimab)
- **Kineret**
(anakinra)*
- **Paxlovid**
(PF-07321332 / ritonavir)
- **Regkirona**
(regdanvimab)
- **RoActemra**
(tocilizumab)*
- **Ronapreve**
(casirivimab / imdevimab)
- **Veklury**
(remdesivir)
- **Xevudy**
(sotrovimab)

Advice to Member States on treatments that are not yet authorised specifically for patients with COVID-19:

- **Lagevrio** (molnupiravir)

*15 Δεκεμβρίου 2021
ΕΕ: Ευρωπαϊκή Ένωση

Κύκλος πολλαπλασιασμού SARS-CoV-2

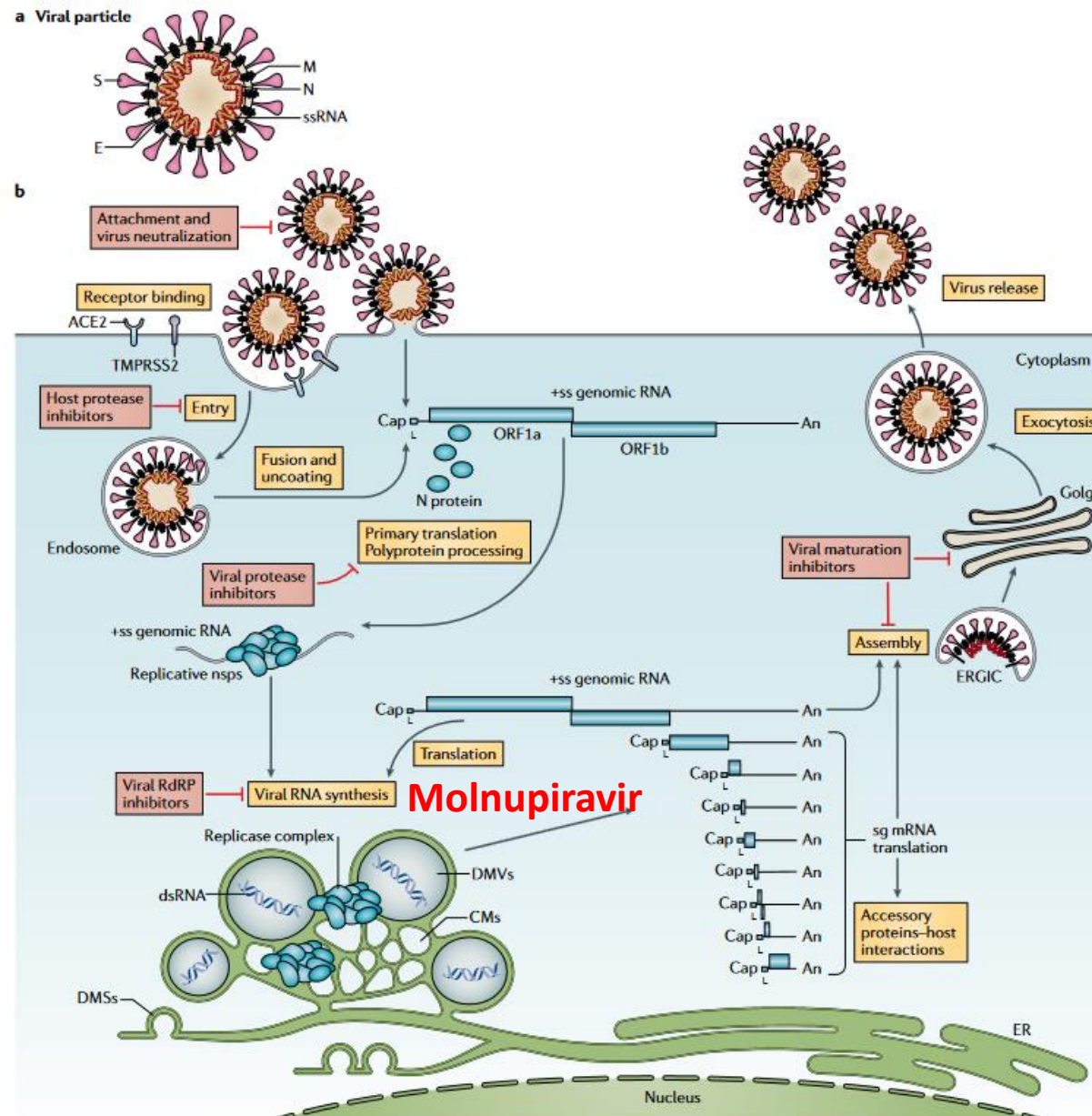
Σύνδεση στους
υποδοχείς (ACE2)

Αναστολή
πρωτεασών

Nirmatrelvir/r

Αναστολή RNA
πολυμεράσης

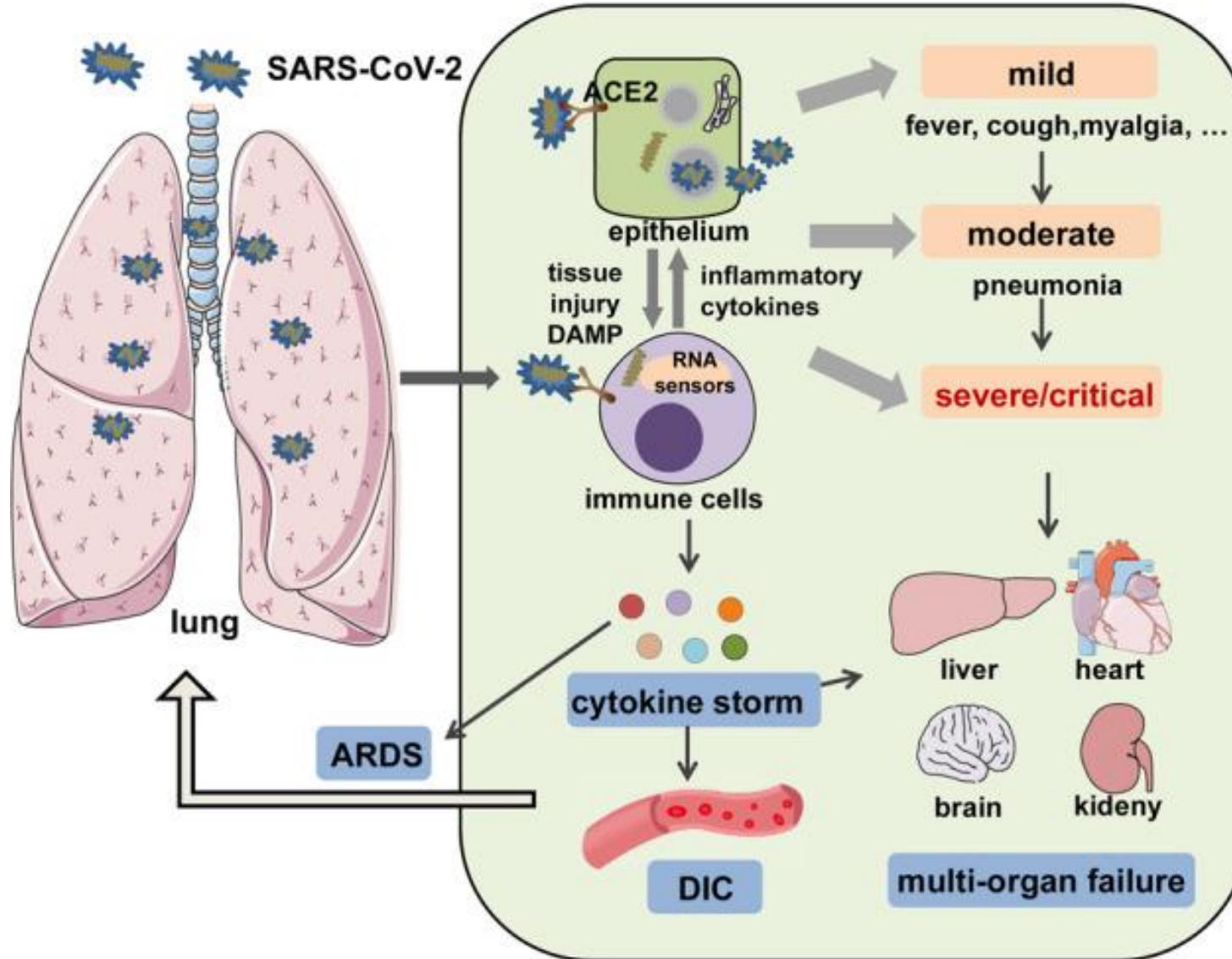
Remdesivir



Αναστολή
ωρίμανσης

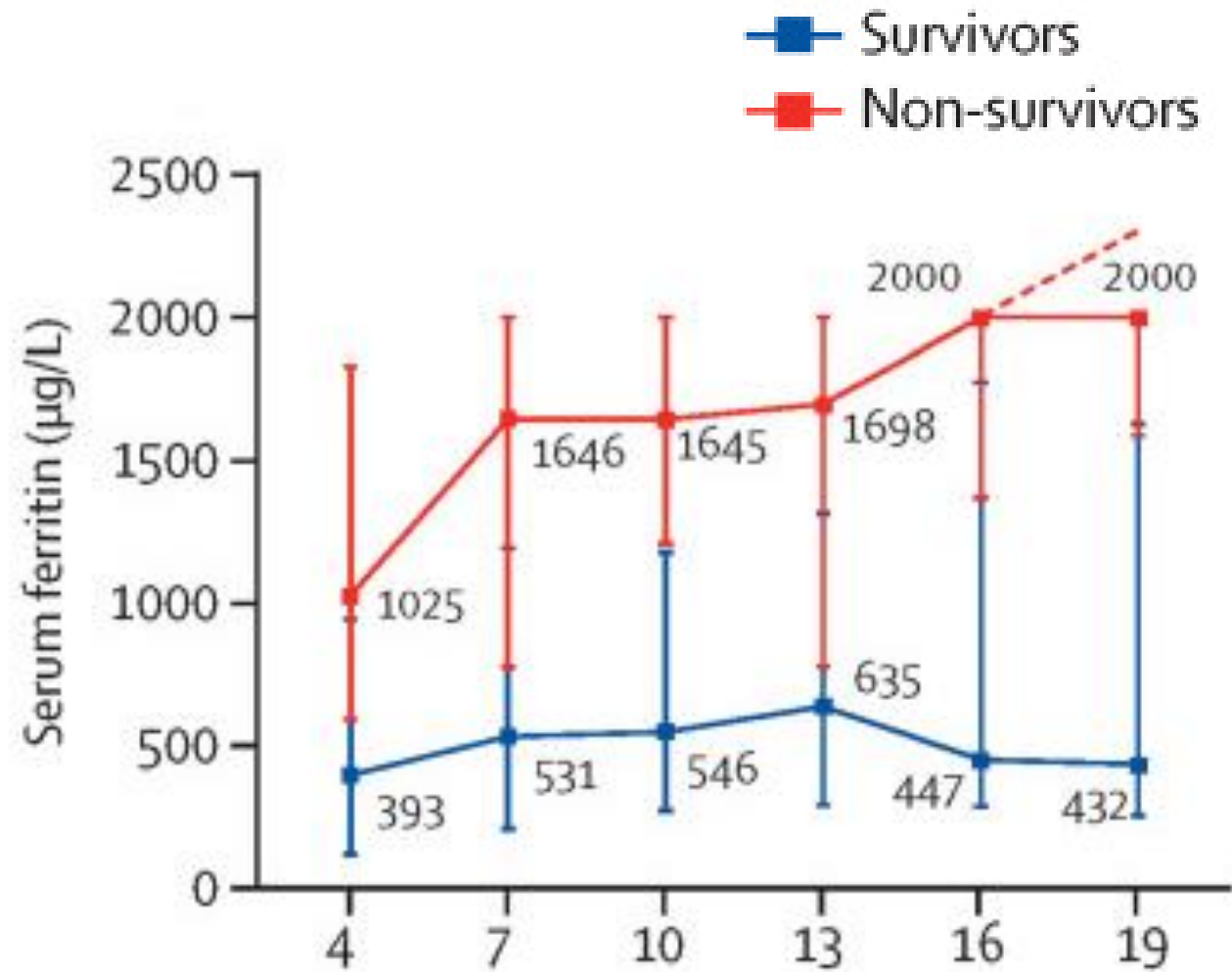
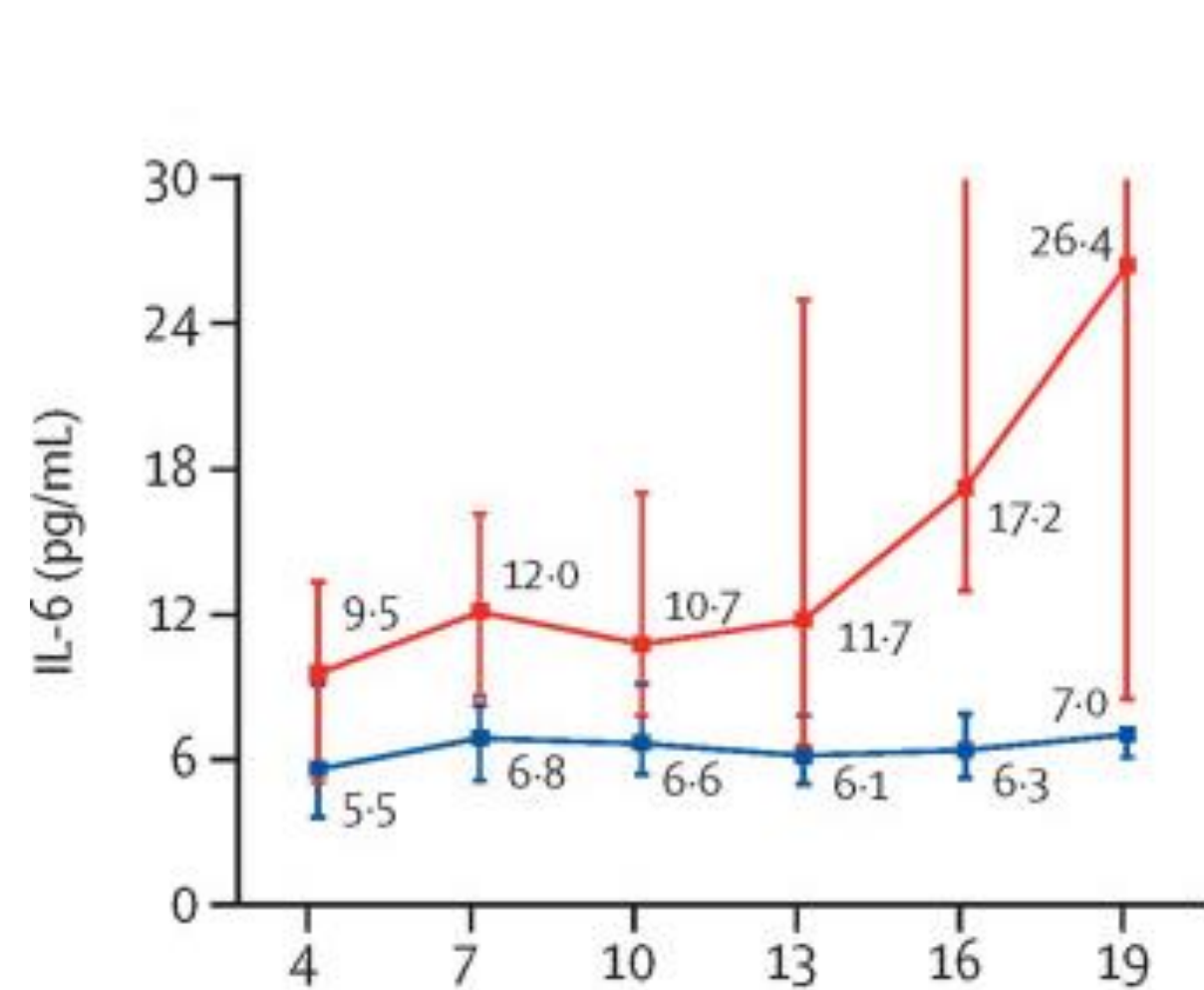
COVID-19: Η πορεία προς τη σοβαρή νόσο

Yang L, et al. *Signal Transduct Target Ther* 2021; 6: 255.

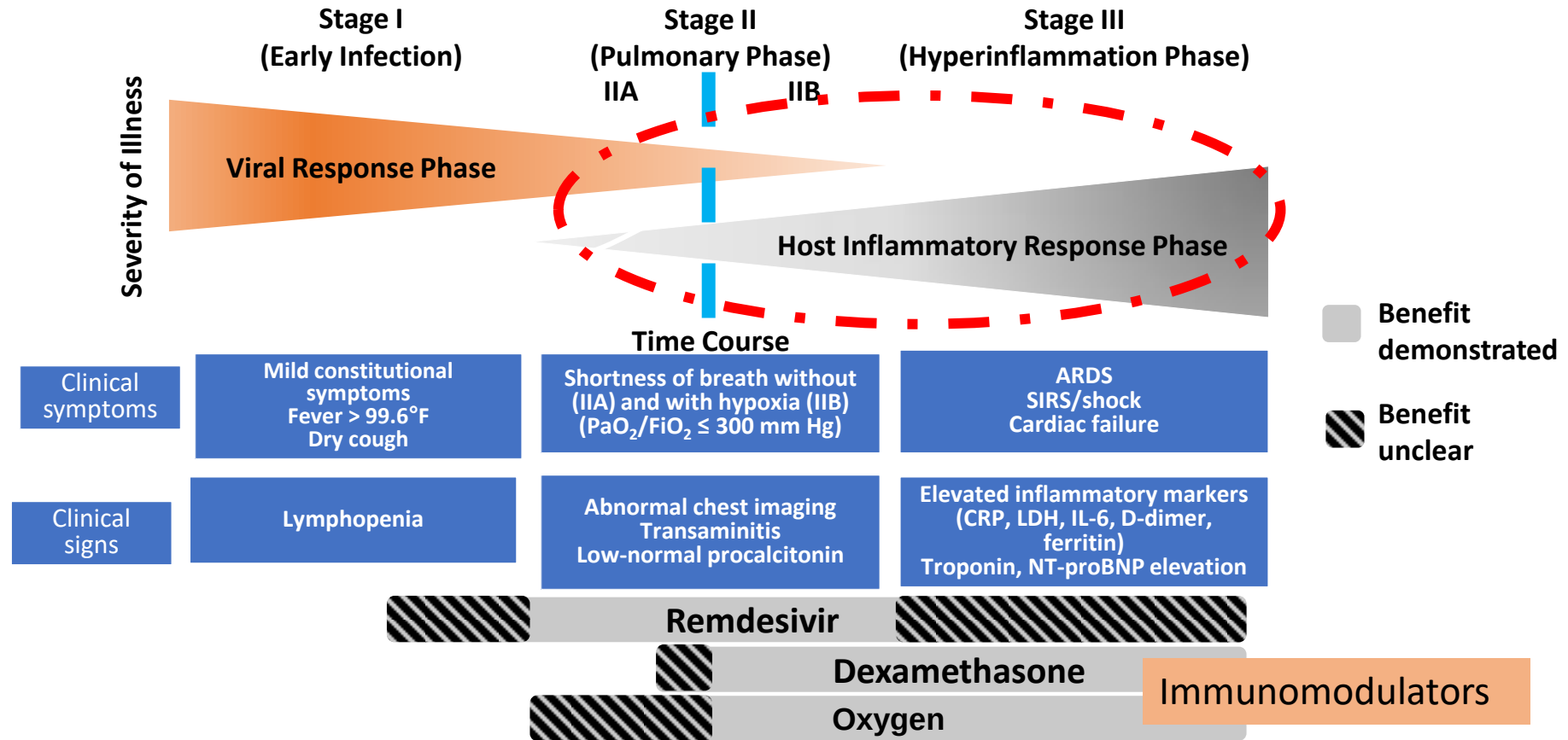


ΥΠΕΡ-ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΣΤΗΝ COVID-19

Zhou F, et al. *Lancet* 2020; 395: 1054.



Στάδια COVID-19 νόσου και αναμενόμενο θεραπευτικό όφελος



Ανοσοτροποποιητική θεραπεία

- Κορτικοστεροειδή
- Αναστολείς υποδοχέων IL-6 (tocilizumab)
- Αναστολείς IL-1 (anakinra)
- Αναστολείς JAK (baricitinib)



Σε εναρμόνιση με τις πρόσφατα επικαιροποιημένες Ελληνικές Κατευθυντήριες Οδηγίες

Ανοσοτροποποιητική θεραπεία

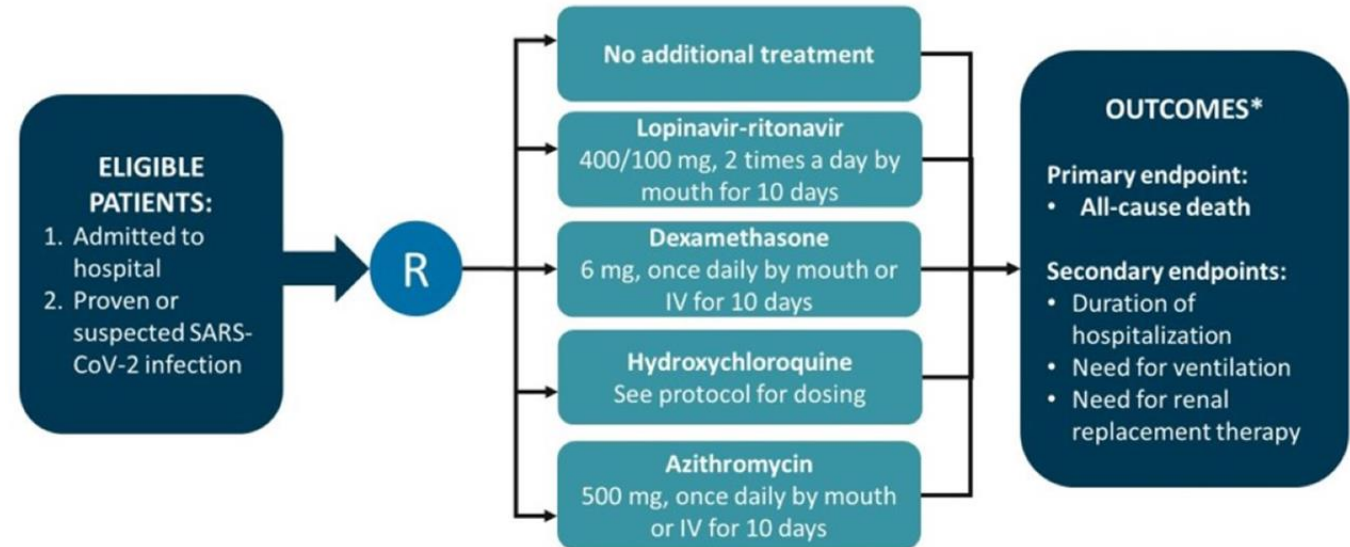
- Κορτικοστεροειδή
- Αναστολείς IL-6 (tocilizumab)
- Αναστολείς IL-1 (anakinra)
- Αναστολείς JAK (baricitinib)



Σε εναρμόνιση με τις πρόσφατα επικαιροποιημένες Ελληνικές Κατευθυντήριες Οδηγίες

Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY (RECOVERY) Trial Among Hospitalized Patients

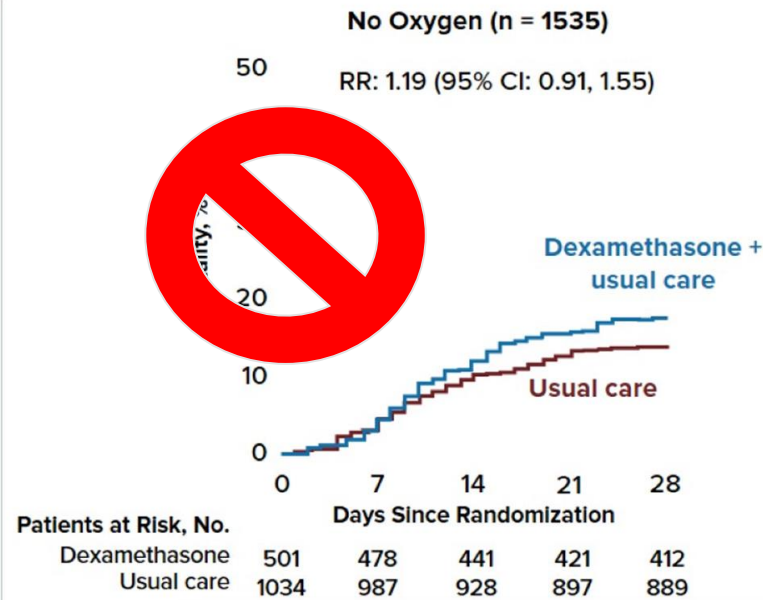
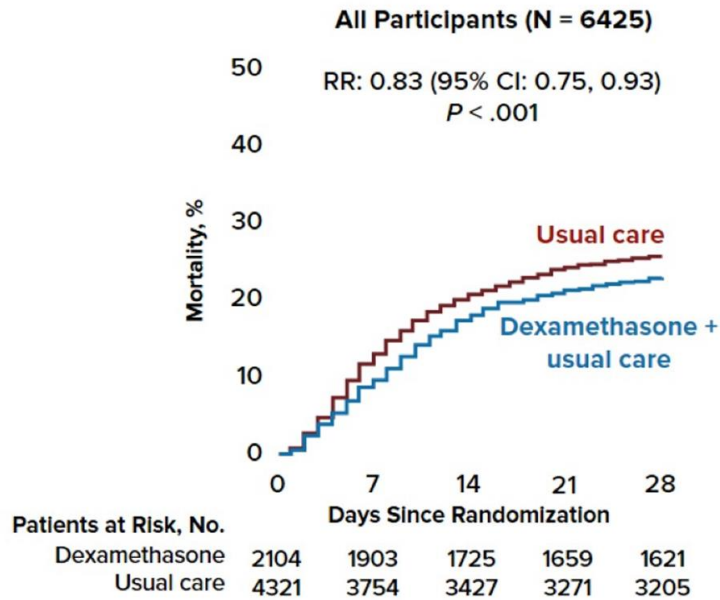
- **Νοσηλευόμενοι ασθενείς με κλινικά ύποπτο ή εργαστηριακά επιβεβαιωμένη SARS-CoV-2 λοίμωξη**
 - Η αρχική στρατολόγηση ήταν σε ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών, αλλά το όριο ηλικίας αφαιρέθηκε στις 5/9/2020
- **Τυχαιοποίηση σε διαφορετικές θεραπευτικές παρεμβάσεις**
- Σε περίπτωση επιδεινούμενης νόσου (υπερφλεγμονώδης κατάσταση), επακόλουθη τυχαιοποίηση χωρίς πρόσθετο παράγοντα έναντι **tocilizumab**
- Έως 11/12/2021, καταγράφηκαν **45626** **συνολικά συμμετέχοντες** από 189 ενεργά κέντρα στο Ηνωμένο Βασίλειο



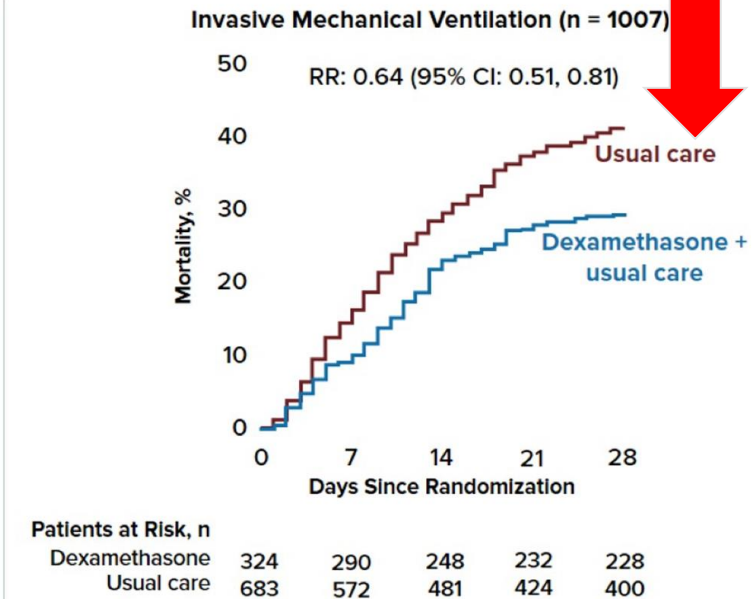
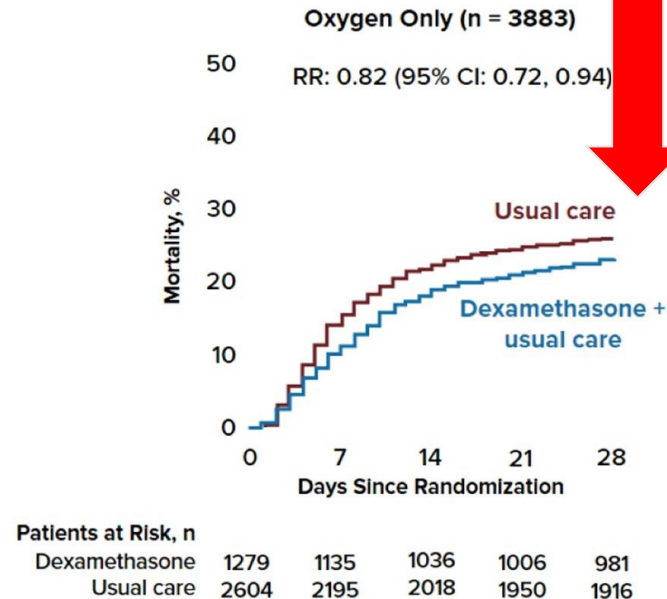
6/8/2020: Η στρατολόγηση στο σκέλος της δεξαμεθαζόνης σταμάτησε επειδή εγγράφηκε επαρκής αριθμός ασθενών για να διαπιστωθεί το πιθανό όφελος

RECOVERY Trial

- Η δεξαμεθαζόνη εάν δοθεί πολύ νωρίς (≤ 7 ημέρες) μπορεί να είναι βλαπτική



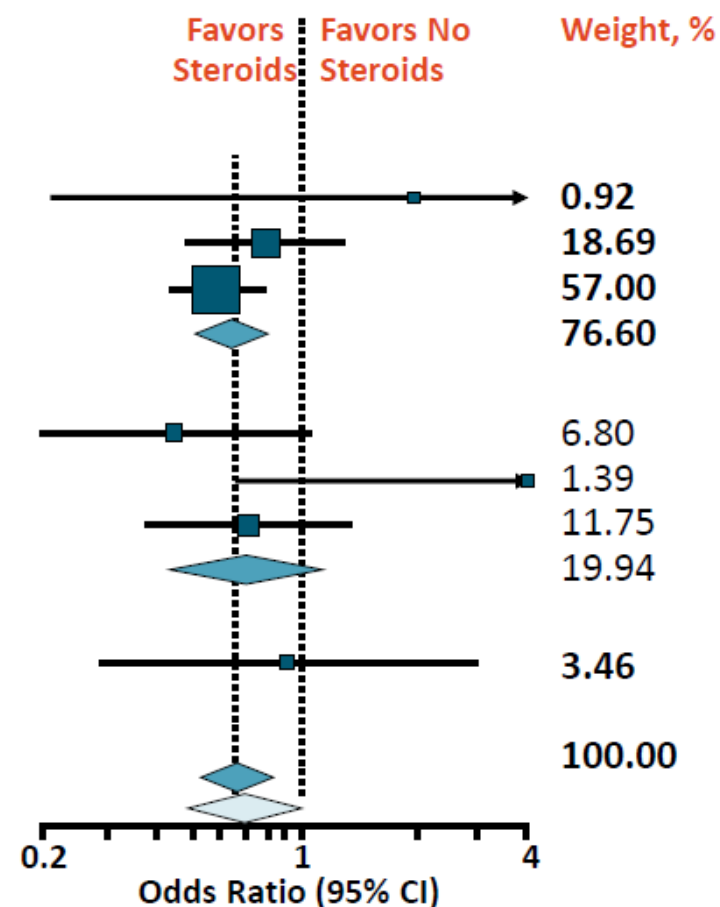
- Η δεξαμεθαζόνη μείωσε τους θανάτους κατά **ένα πέμπτο** σε ασθενείς που λαμβάναν μόνο οξυγόνο και κατά **ένα τρίτο** σε διασωληνωμένους ασθενείς



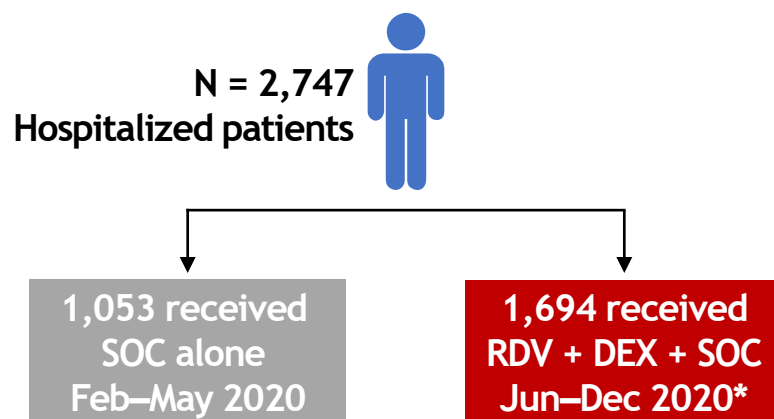
Systemic Corticosteroids and 28-Day All-Cause Mortality in Critically Ill Patients With COVID-19

Drug/Trial	Initial Dose	Deaths/n		Odds Ratio (95% CI)	P Value
		Steroids	No Steroids		
Dexamethasone					
DEXA-COVID 19	High: 20 mg/day IV	2/7	2/12	2.00 (0.21-18.69)	< .001
CoDEX	High: 20 mg/day IV	69/128	76/128	0.80 (0.49-1.31)	
RECOVERY	Low: 6 mg/day PO or IV	95/324	283/683	0.59 (0.44-0.78)	
Subgroup fixed effect		166/459	361/823	0.64 (0.50-0.82)	
Hydrocortisone					
CAPE COVID	Low: 200 mg/day IV	11/75	20/73		.13
COVID STEROID	Low: 200 mg/day IV	6/15	2/14		
REMAP-COVID	Low: 50 mg every 6 hrs IV	26/105	29/92		
Subgroup fixed effect		43/195	51/179	0.69 (0.43-1.12)	
Methylprednisolone					
Steroids-SARI	High: 40 mg every 12 hrs IV	13/24	13/23	0.91 (0.29-2.87)	.87
Overall*					
Overall (fixed effects)		222/678	425/1025	0.66 (0.53-0.82)	< .001
Overall (random effects)		222/678	425/1025	0.70 (0.48-1.01)	.053

*P = .31 for heterogeneity; I^2 = 15.6%.



Retrospective, population-based, Danish cohort study of RDV, dexamethasone, and SOC



Key criteria for RDV treatment

- Confirmed SARS-CoV-2 infection with a new onset pulmonary radiographic infiltrate
- O₂ saturation ≤ 94% and need of supplemental O₂
- Symptom duration < 12 days

*92% of RDV-treated patients were treated after Oct 1, 2020.

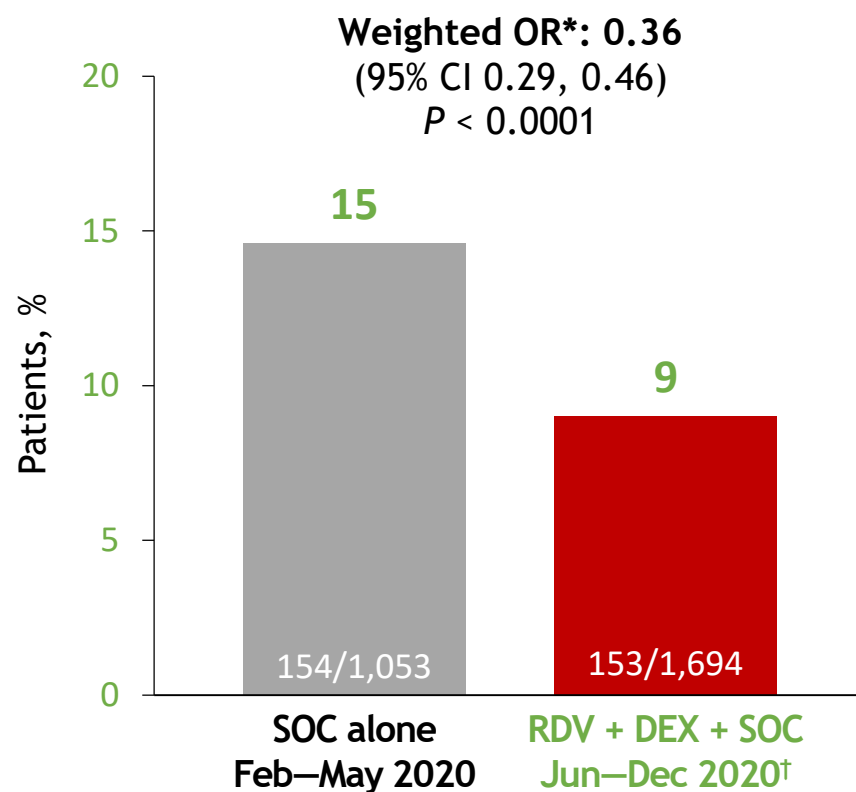
COPD, chronic obstructive pulmonary disease; DEX, dexamethasone; IQR, interquartile range; SOC, standard of care; ULN, upper limit of normal.

Benfield T, et al. Clin Infect Dis 2021 Jun 10; 73:2031-36.

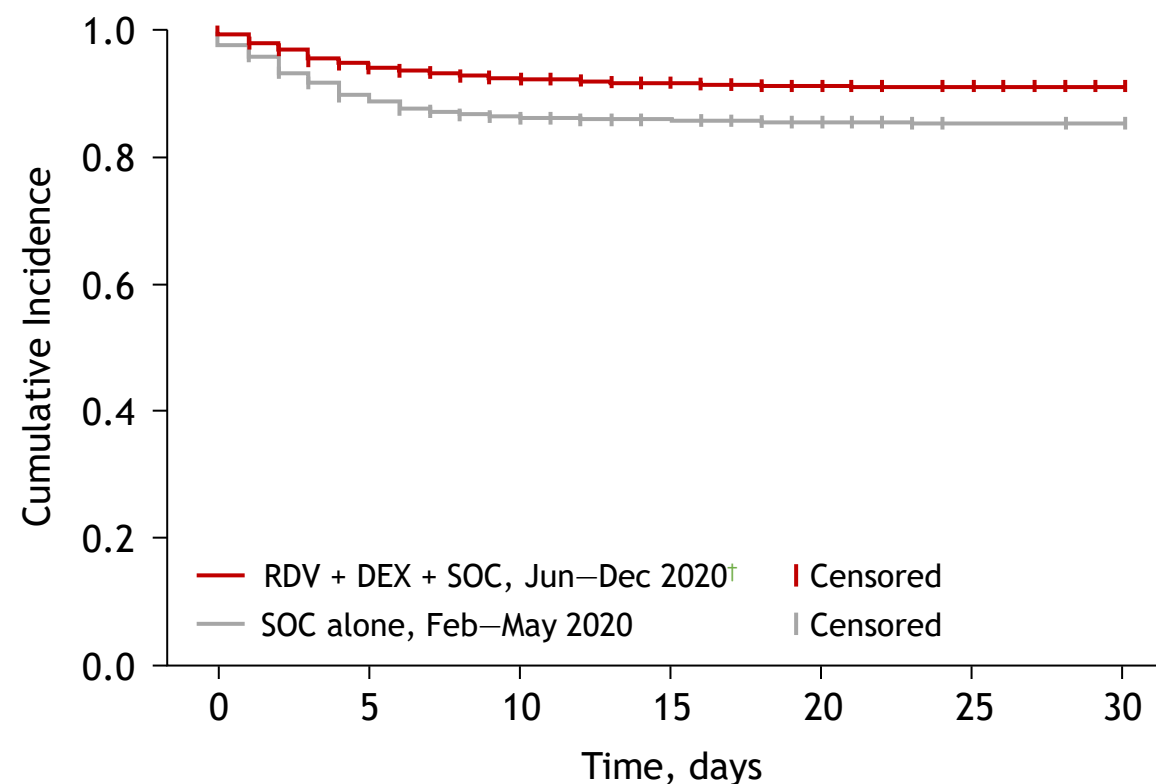
Baseline Characteristics	SOC alone Feb–May 2020 n = 1,053	RDV + DEX + SOC Jun–Dec 2020 n = 1,694	P Value
Median age, years (IQR)	71 (57–80)	69 (57–79)	0.20
Female, n (%)	474 (45)	621 (37)	0.001
Comorbidity, n (%)	838 (80)	1343 (79)	0.88
Coexisting comorbidity, n (%)			
Hypertension	410 (39)	624 (37)	0.27
Diabetes mellitus	209 (20)	384 (23)	0.09
Cardiovascular disease	289 (27)	446 (26)	0.53
COPD	154 (15)	221 (13)	0.25
Malignancy	127 (12)	173 (10)	0.13
Other	360 (35)	808 (48)	< 0.001
Median symptom duration, days (IQR)	7 (3–10)	6 (3–9)	< 0.001
Radiographic evidence of pneumonia infiltration, n (%)	810 (81)	1,566 (92)	< 0.001
Supplemental O ₂ , n (%)	464 (45)	1,610 (95)	< 0.001
Median days (IQR)			
Hospital duration before 1st RDV and DEX doses	—	1 (0–1)	—
Symptom duration before 1st RDV and DEX doses	—	7 (4–10)	—
Length of stay	7 (3–13)	7 (5–14)	< 0.001
Time to discharge	6 (2–13)	7 (5–11)	< 0.001
Time to death	8 (5–13)	14 (8–20)	< 0.001

Need for MV by Day 30 was significantly lower with RDV, DEX, and SOC vs SOC alone

Respiratory Failure Requiring MV (Day 30)



Risk of MV for Hospitalized COVID-19 Patients



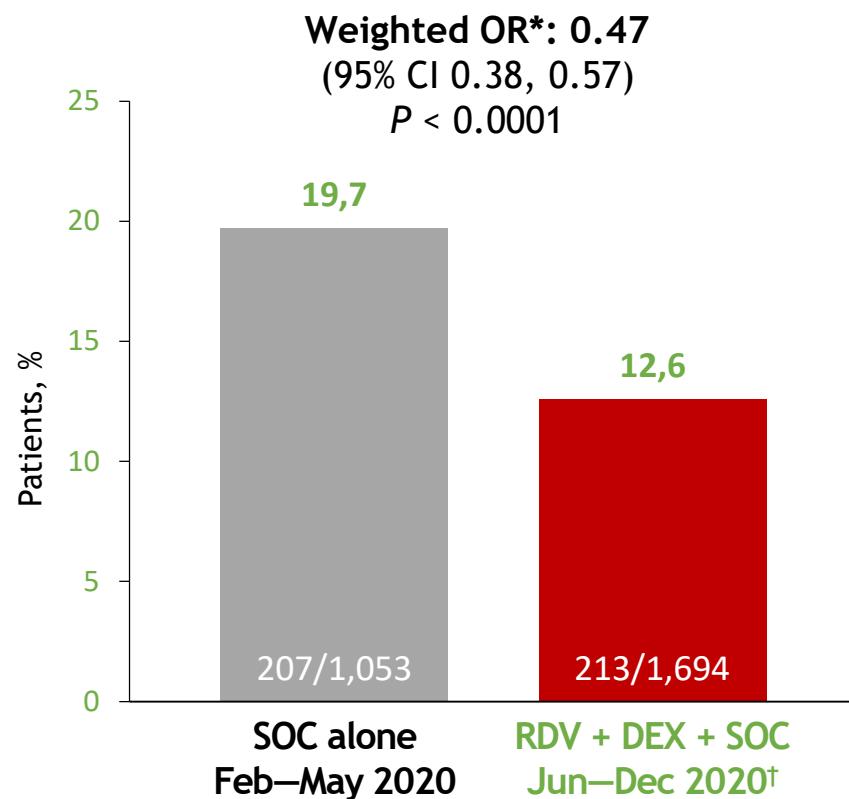
*Inverse probability of treatment weighted logistic regression analysis; †92% of RDV-treated patients were treated after Oct 1, 2020.

CI, confidence interval; DEX, dexamethasone; MV, mechanical ventilation; OR, odds ratio; SOC, standard of care.

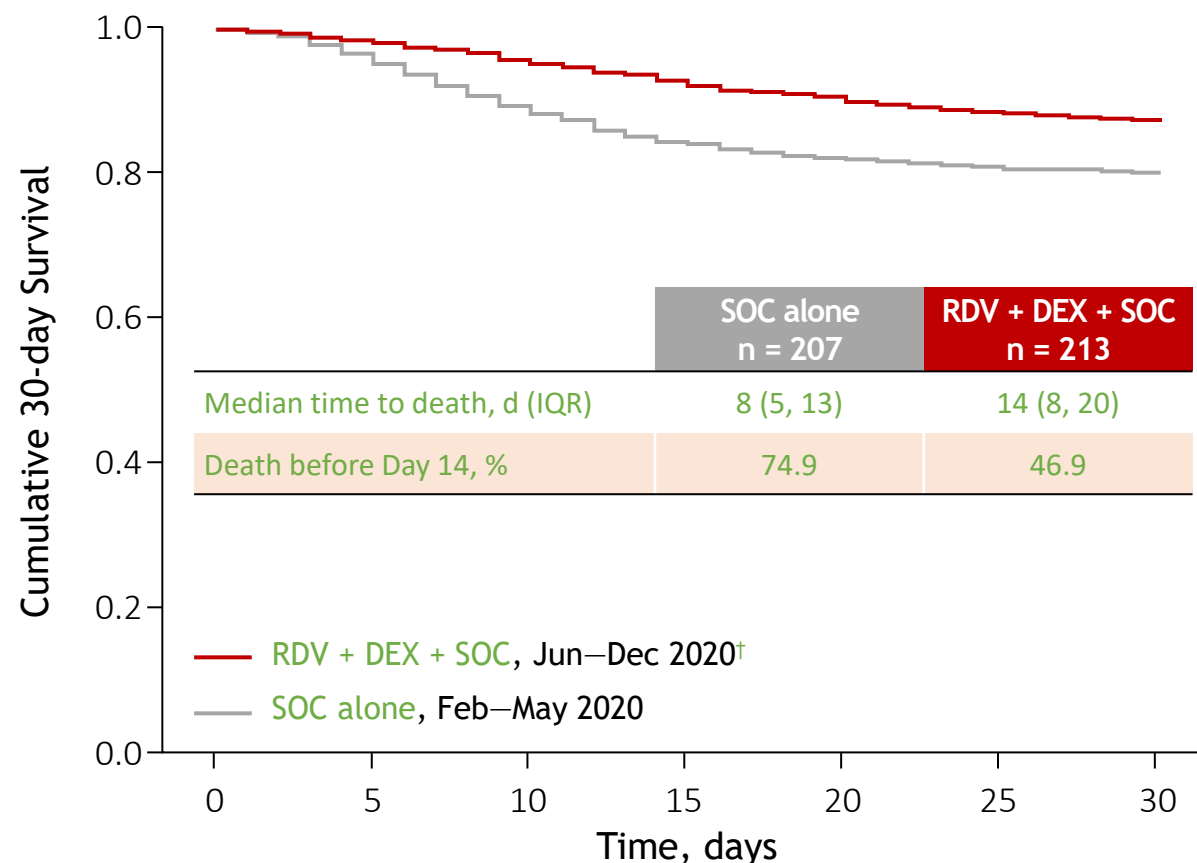
Benfield T, et al. Clin Infect Dis 2021 Jun 10; 73:2031-36.

30-day mortality was significantly lower with RDV, dexamethasone, and SOC vs SOC alone

Overall 30-day Mortality



30-day Survival for Hospitalized COVID-19 Patients



*Inverse probability of treatment weighted logistic regression analysis; †92% of RDV-treated patients were treated after Oct 1, 2020.

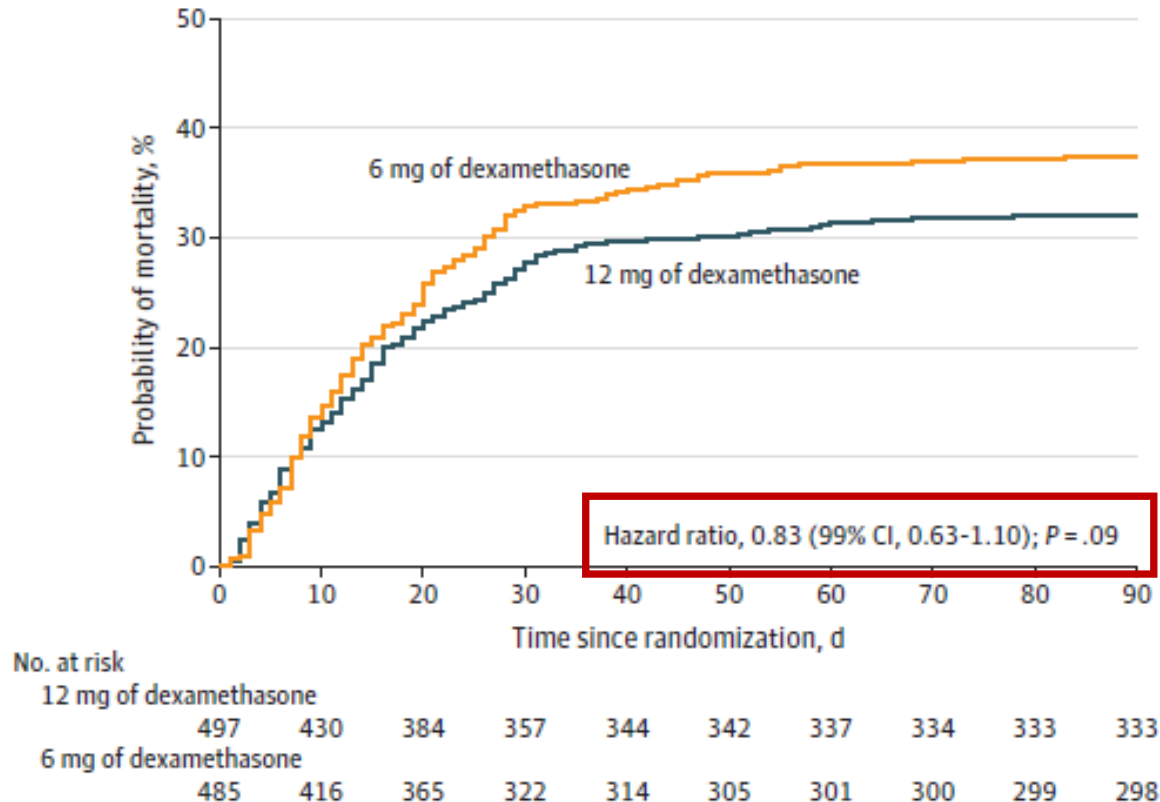
CI, confidence interval; DEX, dexamethasone; IQR, interquartile range; OR, odds ratio; SOC, standard of care.

Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia The COVID STEROID 2 Randomized Trial

The COVID STEROID 2 Trial Group

August 2020 -May
2021
26 hospitals in Europe
and India

B Time to death curves censored at 90 d



- Τυχαιοποιημένη δοκιμή -1000 ασθενείς με COVID-19 και **σοβαρή υποξαιμία**
- Καταληκτικό σημείο ημέρες ζωής χωρίς υποστήριξη στις 28 ημέρες
 - 12 mg/ημέρα δεξαμεθαζόνης **22,0** ημέρες
 - 6 mg/ημέρα δεξαμεθαζόνη **20,5** ημέρες
- Η διαφορά αυτή **δεν ήταν στατιστικά σημαντική**.

ORIGINAL

Dexamethasone 12 mg versus 6 mg for patients with COVID-19 and severe hypoxaemia: a pre-planned, secondary Bayesian analysis of the COVID STEROID 2 trial



- Η απουσία στατιστικής σημασίας δεν αποτελεί ένδειξη απουσίας επίδρασης
- **Υψηλές πιθανότητες οφέλους** με υψηλότερη ημερήσια δόση (12 mg) δεξαμεθαζόνης από την τρέχουσα συνιστώμενη δόση (6 mg) τις **ημέρες στη ζωή χωρίς υποστήριξη ζωής την ημέρα 28** (94,2%) και όλα τα δευτερεύοντα αποτελέσματα (94-96% για **θνητότητα** σε ημέρα 28 και ημέρα 90 και **ημέρες εν ζωή και εκτός νοσοκομείου την ημέρα 90**· 84–85% για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες την ημέρα 28 και ημέρες εν ζωή χωρίς υποστήριξη ζωής την ημέρα 90)
- **Σχετικά χαμηλές πιθανότητες κλινικά σημαντικής βλάβης** για όλα τα αποτελέσματα, με πιθανότητες $\leq 2,1\%$ για τις μέσες επιδράσεις σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες την ημέρα 28

Ανοσοτροποποιητική θεραπεία

- Κορτικοστεροειδή
- Αναστολείς IL-6 (tocilizumab)
- Αναστολείς IL-1 (anakinra)
- Αναστολείς JAK (baricitinib)

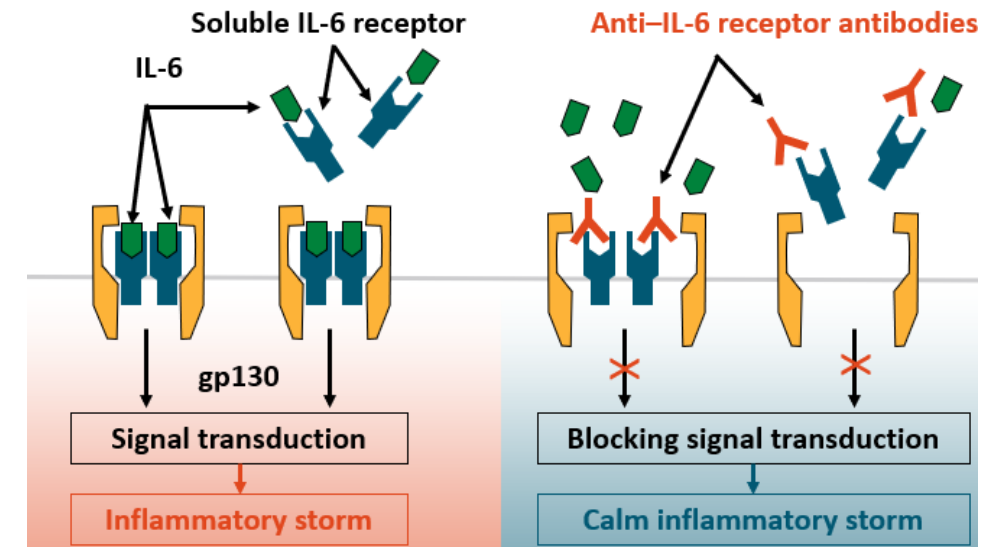


ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ
HELLENIC SOCIETY
FOR INFECTIOUS DISEASES

Σε εναρμόνιση με τις πρόσφατα επικαιροποιημένες Ελληνικές Κατευθυντήριες Οδηγίες

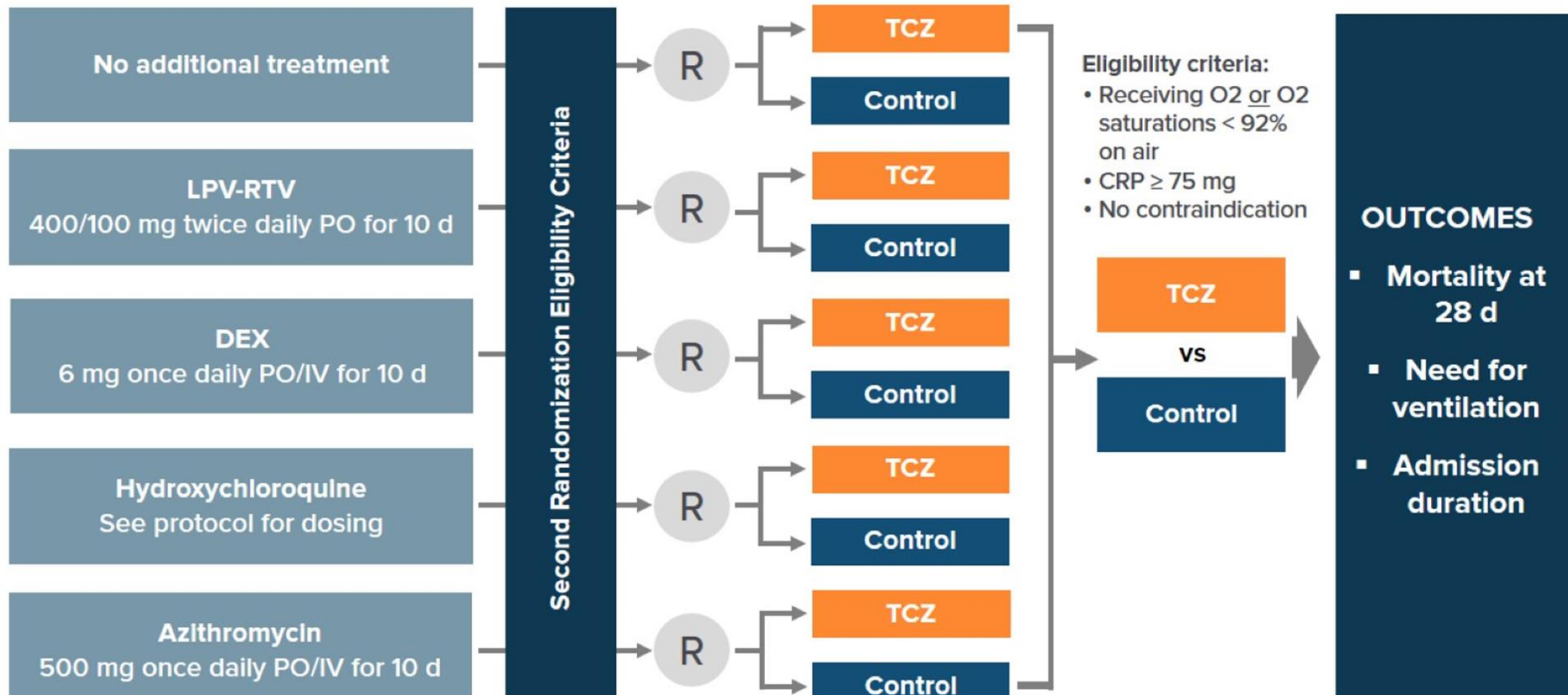
Αναστολείς υποδοχέων IL-6 (tocilizumab)

- Συνδέεται ειδικά και στους διαλυτούς και στους μεμβρανικούς υποδοχείς της IL-6 (sIL-6R και mIL-6R)
- Tocilizumab: **8 mg/kg (έως 800 mg) IV εφάπαξ**
- Σε ασθενείς που λαμβάνουν συστηματικά κορτικοστεροειδή
- Νοσηλεύονται με οξυγόνο υψηλής ροής ή μη επεμβατικό αερισμό
- Σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό ή ECMO εάν **εντός 24 ωρών** από την εισαγωγή στη ΜΕΘ



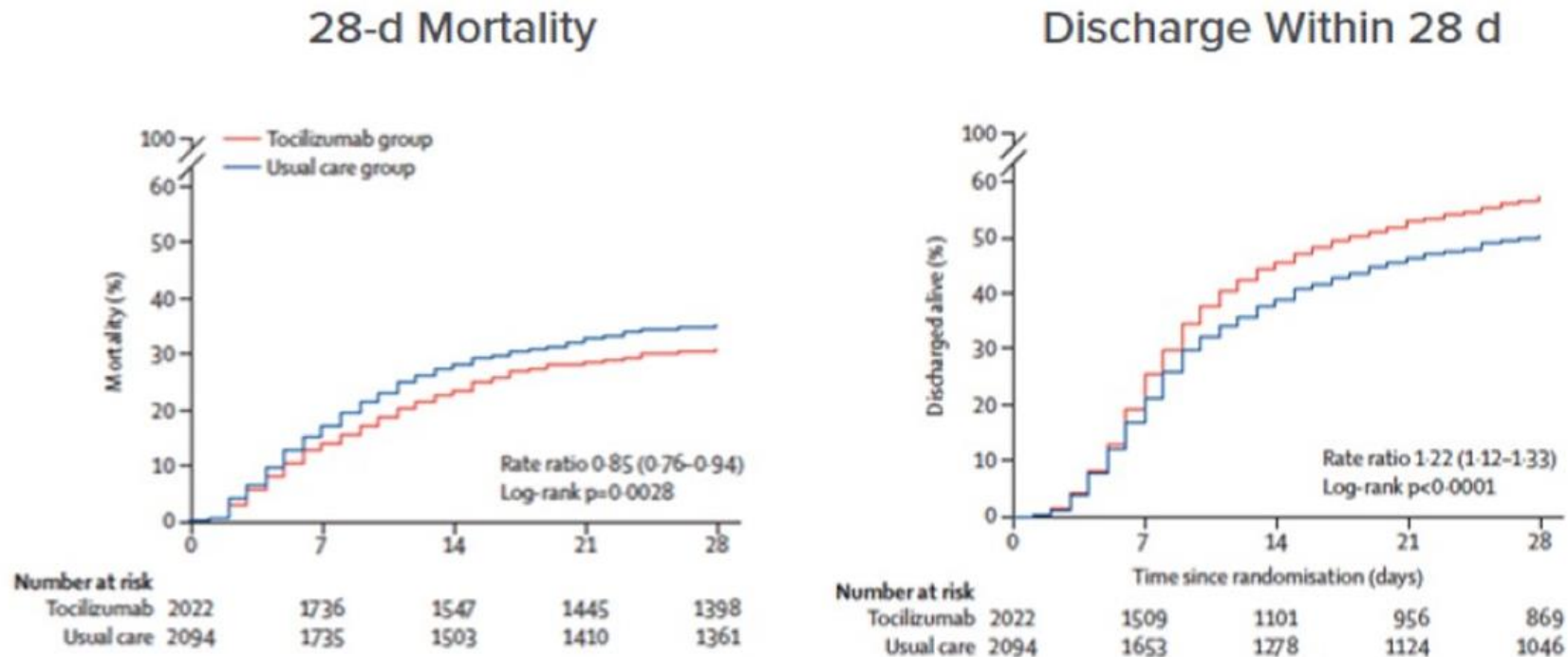
<u>Είδος εργαστηριακού ελέγχου</u>	<u>Εργαστηριακή τιμή</u>	<u>Αντιμετώπιση</u>
Ηπατικό ένζυμο	$\geq 10 \times \text{ULN}$	<u>Η χορήγηση του RoActemra δεν συνιστάται</u>
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	$< 1 \times 10^9 / \text{L}$	
Αριθμός αιμοπεταλίων	$< 50 \times 10^3 / \mu\text{L}$	

Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY trial)



Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY trial)

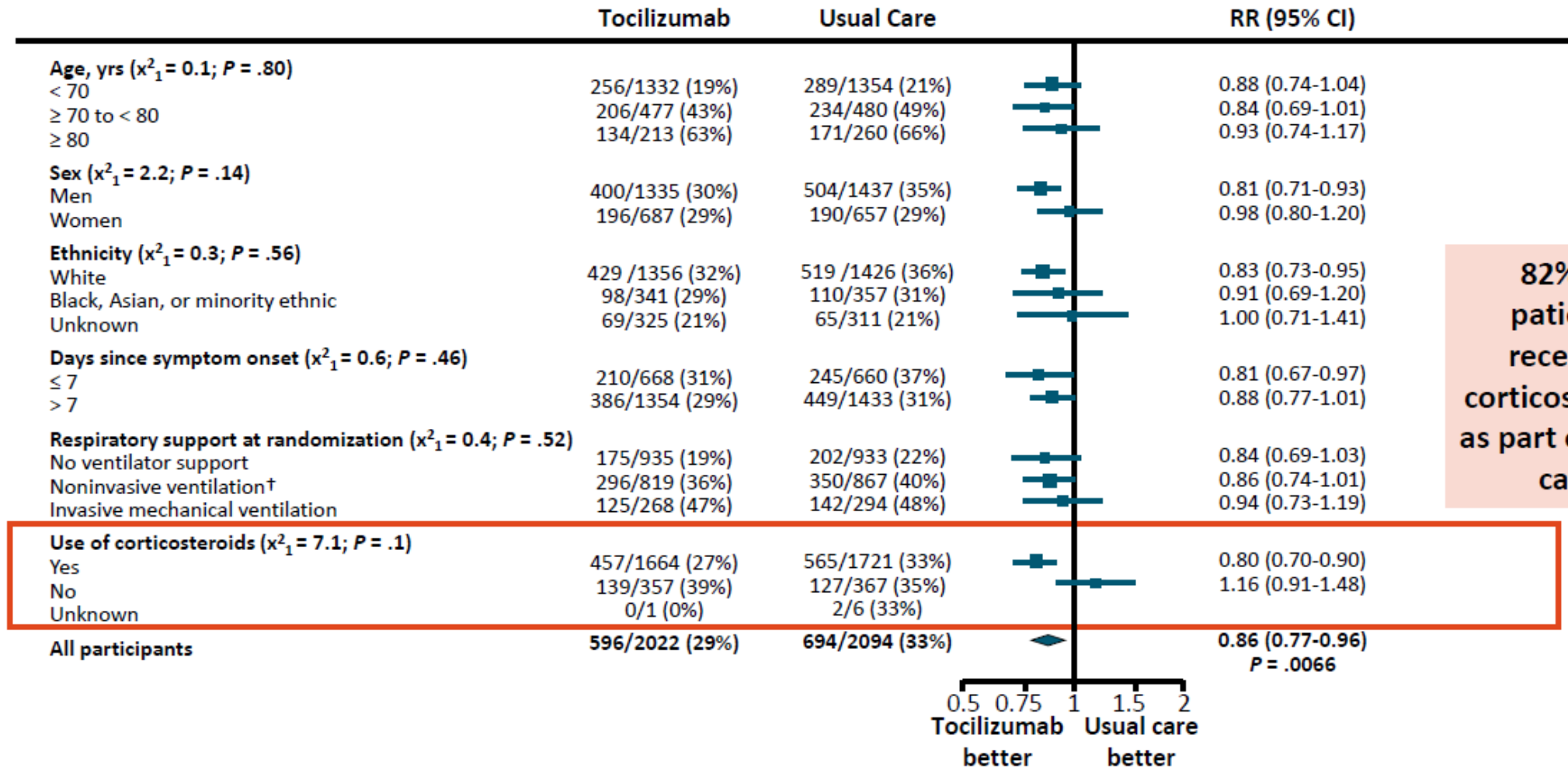
Effect of Allocation to TCZ on 28-d Mortality and Discharge From Hospital Within 28 d of Randomization



- Η αναλογία κινδύνου για θάνατο μέχρι την Ημέρα 28
 - **0,85** (95% CI: 0,76 έως 0,94), (p=0,0028)
- **0,79** (95% CI: 0,70 έως 0,89) στην υποομάδα ασθενών που έλαβαν **συστηματικά κορτικοστεροειδή**
- **1,16** (95% CI: 0,91 έως 1,48) στην υποομάδα που δεν λάμβανε συστηματικά κορτικοστεροειδή



RECOVERY: 28-Day Mortality by BL Characteristics



82% of patients received corticosteroids as part of usual care

Comparison of TCZ in COVID-19 Studies^[a]

	STOP-COVID ^[b]	RCT-TCZ-COVID-19 ^[c]	CORIMUNO-TOCI-1 ^[d]	COVACTA ^[e]	EMPACTA ^[f]	BACC Bay TCZ ^[g]
Study type	Observational retrospective	Randomized prospective	Randomized prospective	Randomized prospective (double-blind)	Randomized prospective (double-blind)	Randomized (double-blind)
Participants	3924	126	131	450	389	243
Treated with TCZ	433	60	63	225	194	161
Clinical severity	Severe/critical	Severe	Severe	Severe/critical	Severe	Moderate
Outcomes	Time to death: threshold for efficacy met; HR 0.71 (95% CI: 0.56, 0.92) 30-d mortality: threshold for efficacy met; RD: 9.6% (95% CI: 3.1%, 16.0%)	PaO ₂ : FiO ₂ < 150 mm Hg, ICU admission, or death: threshold for efficacy not met; RR: 1.05 (95% CI: 0.59, 1.86)	WHO-CPS score > 5 on day 4: threshold for efficacy not met; survival without NIV or MV by day 14: threshold for efficacy met; HR 0.58 (90% CI: 0.33, 1.00)	Difference in clinical status at day 28: threshold for efficacy not met; OR: 1.19 (95% CI: 0.81, 1.76)	Death or MV by day 28: threshold for efficacy met; HR 0.56 (95% CI: 0.32, 0.97)	Intubation or death HR 0.83 (95% CI: 0.38, 1.81; <i>P</i> = .64) Disease worsening HR 1.11 (95% CI: 0.59, 2.10; <i>P</i> = .73)
28- or 30-d mortality TCZ vs comparator	27.5% vs 37.1%; RD: 9.6% (95% CI: 3.1%, 16.0%)	3.3% vs 1.6%; RR: 2.10 (95% CI: 0.20, 22.6)	11.1% vs 11.9%; aHR 0.92 (95% CI: 0.33, 2.53)	19.7% vs 19.4%; ARD: 0.3% (95% CI: -7.6%, 8.2%)	10.4% vs 8.6%; ARD: 2.0% (95% CI: -5.2%, 7.8%)	10.6% vs 12.5%; HR 0.83 (95% CI: 0.38, 1.81)
Thumb						

aHR, adjusted hazard ratio; ARD, median absolute risk difference; FiO₂, fraction of inspired oxygen; ICU, intensive care unit; MV, mechanical ventilation; OR, odds ratio; RD, risk difference; TCZ, tocilizumab; WHO-CPS, World Health Organization 10-point Clinical Progression Scale.

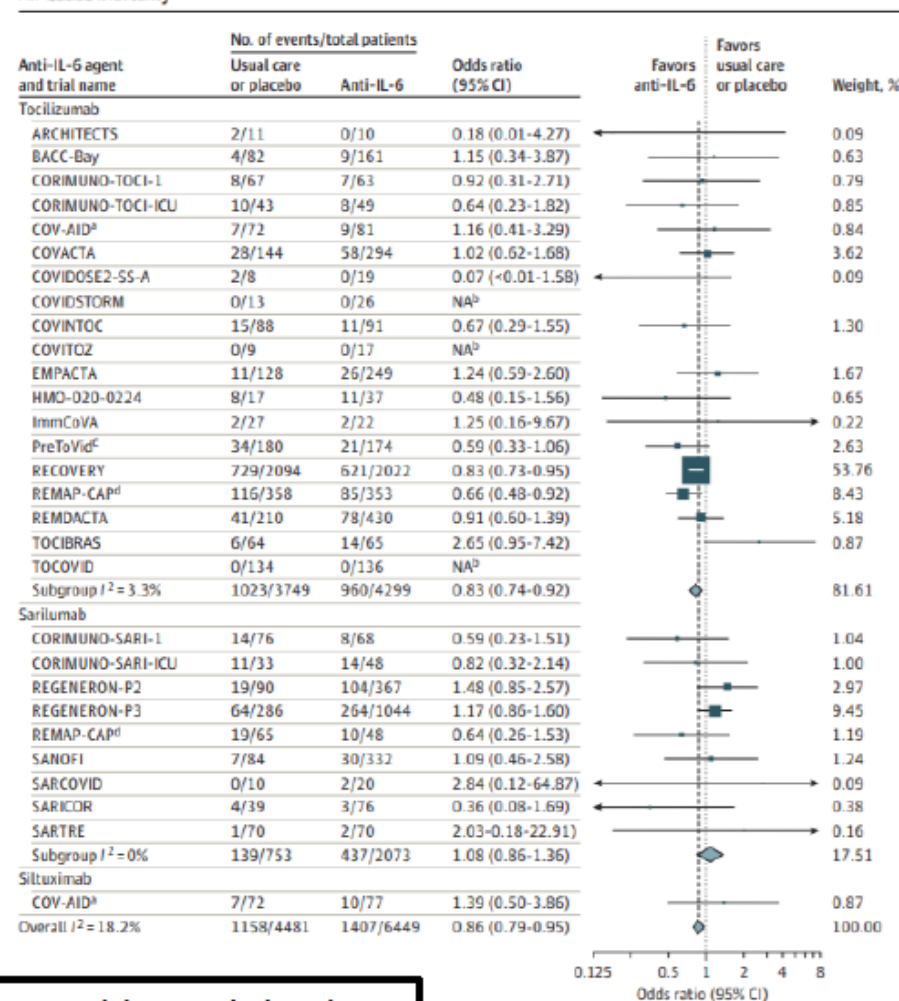
a. Parr JB. JAMA Intern Med. 2021;181:12-15; b. Gupta S, et al. JAMA Intern Med. 2021;181:41-51; c. Salvarani C, et al. JAMA Intern Med. 2021;181:24-31; d. Hermine O, et al. JAMA Intern Med. 2021;181:32-40; e. Roche. July 29, 2020. Accessed September 19, 2020. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-07-29.htm>; f. Roche. September 18, 2020. Accessed September 19, 2020. <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-09-18.htm>; g. Stone JH, et al. N Engl J Med. 2020;383:2333-2344.

Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19 A Meta-analysis

The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group

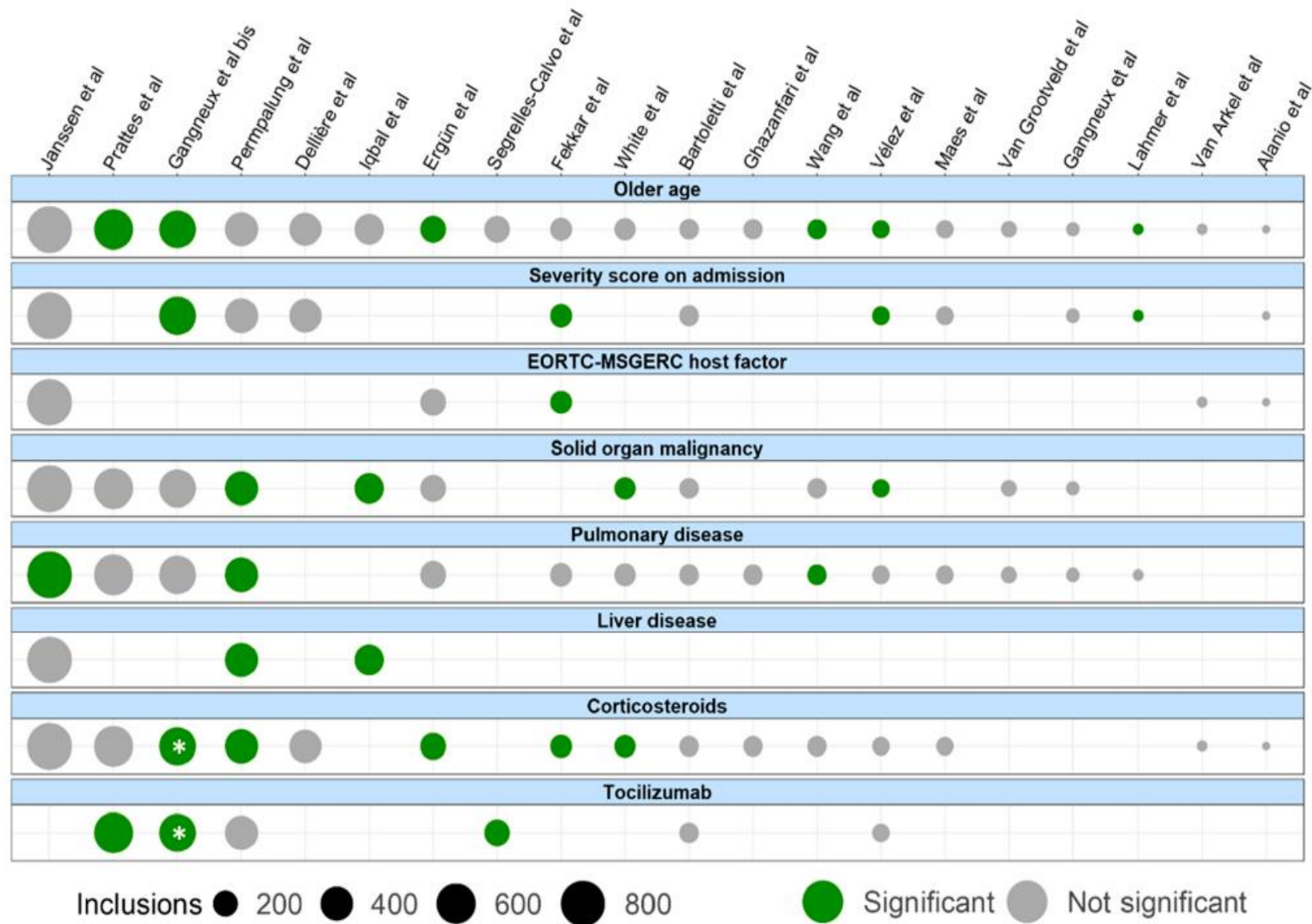
- 27 randomized trials of IL-6ra - 10 930 patients with COVID-19 - between October 2020 and January 2021
- Administration of IL-6 antagonists, compared with usual care or placebo, was associated with **lower 28-day all-cause mortality [summary OR], 0.86 [95% CI, 0.79-0.95]; P = .003**
- a significant mortality benefit was only found when IL-6ra were **coadministered with glucocorticoids** (summary OR **0.78** with concomitant glucocorticoid administration vs **1.09** without).
- **The mortality benefit associated with IL-6ra use was lower among patients who received IMV** vs those who did not receive IMV. IL-6ra for critically ill patients may be most effective when given early in the disease course
- **No evidence for an increase in the risk of secondary infections** associated with IL-6ra at 28 days

Figure 1. Association Between IL-6 Antagonists vs Usual Care or Placebo and Primary Outcome of 28-Day All-Cause Mortality



The number needed to treat to prevent one additional death was 29 (95% CI 18 to 67).

Παράγοντες κινδύνου για Πνευμονική Ασπεργίλλωση σχετιζόμενη με COVID-19 (CAPA)



Παράγοντες κινδύνου για Πνευμονική Ασπεργίλλωση σχετιζόμενη με COVID-19

- Πολυεθνική μελέτη παρατήρησης από την European Confederation of Medical Mycology (ECMM) με 20 κέντρα από 9 χώρες, με στόχο την εκτίμηση της επιδημιολογίας, των παραγόντων κινδύνου και την έκβαση της CAPA (διάγνωση με βάση τα 2020ECMM/ISHAM consensus κριτήρια)
- 592 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη: **11 (1,9%) proven, 80 (13,5%) probable, 18 (3%) possible** και 483 (81,6%) χωρίς CAPA.
- Διάμεσος επιπολασμός της CAPA **10,7%** (εύρος 1,7%-26,8%) και διάμεση διάρκεια μέχρι τη διάγνωση **8 ημέρες** (0-31ημέρες) κυρίως σε **ηλικιωμένους, με επεμβατική υποστήριξη της αναπνοής και χρήση tocilizumab**.



Clinical predictors of COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)

Variable	Multivariable Hazard Ratio	95%CI	P- value
Age per year	1.04	1.02-1.06	<0.001
Any invasive respiratory support	3.40	1.84-6.25	<0.001
Tocilizumab	2.45	1.41-4.25	<0.001

Ανοσοτροποποιητική θεραπεία

- Κορτικοστεροειδή
- Αναστολείς IL-6 (tocilizumab)
- Αναστολείς IL-1 (anakinra)
- Αναστολείς JAK (baricitinib)



Σε εναρμόνιση με τις πρόσφατα επικαιροποιημένες Ελληνικές Κατευθυντήριες Οδηγίες

ΜΑΡΤΙΟΣ 2020–ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2021

ΜΑΡ 2020

Περιγραφή
του βιοδείκτη
suPAR

ΑΠΡΙΛΙΟΣ-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2020

Μελέτη φάσης II SAVE

- 717 ασθενείς
- 28 κλινικές στην Ελλάδα



RESEARCH ARTICLE



An open label trial of anakinra to prevent respiratory failure in COVID-19

Evdoxia Kyriazopoulou¹, Periklis Panagopoulos², Symeon Metallidis³, George N Dalekos⁴, Garyphallia Poulakou⁵, Nikolaos Gatselis⁴, Eleni Karakike¹, Maria Saridaki¹, Georgia Loli⁶, Aggelos Stefanos⁴, Danae Prasiani¹, Sarah Georgiadou⁴, Olga Tsachouridou⁴, Vasileios Petrakis², Konstantinos Tsiakos⁵, Maria Kosmidou⁶, Vassiliki Lygoura⁴, Maria Dareioti¹, Haralampos Milionis⁴, Ilias C Papanikolaou⁷, Karolina Akinosoglou⁸, Dimitra-Melia Myrodis⁹, Areti Gravvanis¹⁰, Aiki Stamou¹, Theologia Gkavogianni¹, Konstantina Katrini¹, Theodoros Marantos¹, Ioannis P Trontzas², Konstantinos Syrigos⁴, Loukas Chatzis¹, Stamatios Chatzis¹, Nikolaos Vechlidis¹, Christina Avgoustou¹, Stamatios Chalvatzis¹, Miltiades Kyprianou¹

Kyriazopoulou et al. eLife 2021;10:e66125. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.66125>

Δεκέμβριος-Απρίλιος 2021

Συνεργασία με COVID-ETF* του EMA

Μελέτη φάσης III SAVE-MORE

- 606 ασθενείς
- 29 κλινικές στην Ελλάδα
- 8 κλινικές στην Ιταλία

* COVID-ETF: Επιτροπή Δράσης του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων κατά της COVID-19

Η ΠΡΩΤΗ ΑΔΕΙΟΔΟΤΗΣΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗΣ ΑΚΡΙΒΕΙΑΣ ΓΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Search[Medicines](#) ▾[Human regulatory](#) ▾[Veterinary regulatory](#) ▾[Committees](#) ▾[News & events](#) ▾[Partners & networks](#) ▾[About us](#) ▾

EMA recommends approval for use of Kineret in adults with COVID-19

[← Share](#)

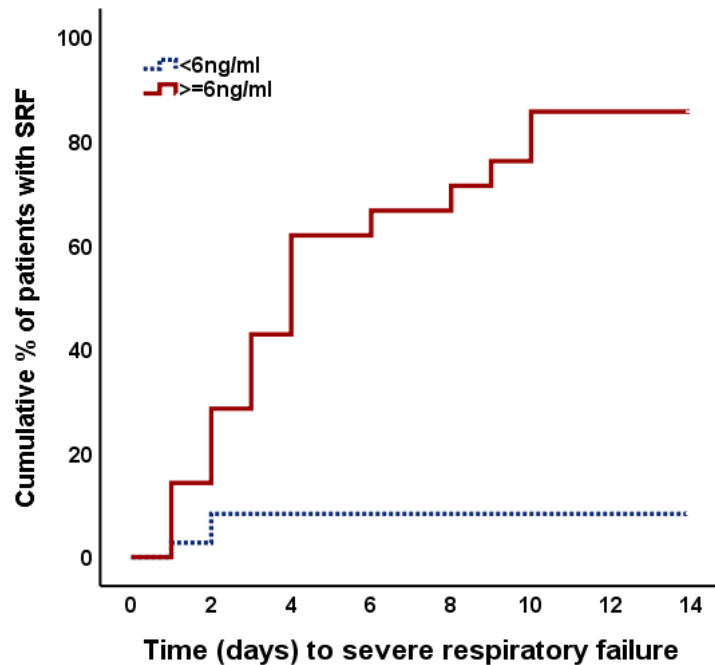
News 16/12/2021

Update: Kineret is now authorised across the EU to treat COVID-19. This follows the granting of an extension of indication by the European Commission on 17 December 2021.

EMA's human medicines committee (CHMP) has recommended extending the indication of **Kineret** (anakinra) to include treatment of COVID-19 in adult patients with pneumonia requiring supplemental oxygen (low or high flow oxygen) and who are at risk of developing severe respiratory failure, as determined by blood levels of a protein called suPAR (soluble urokinase plasminogen activator receptor) of at least 6 ng per ml.

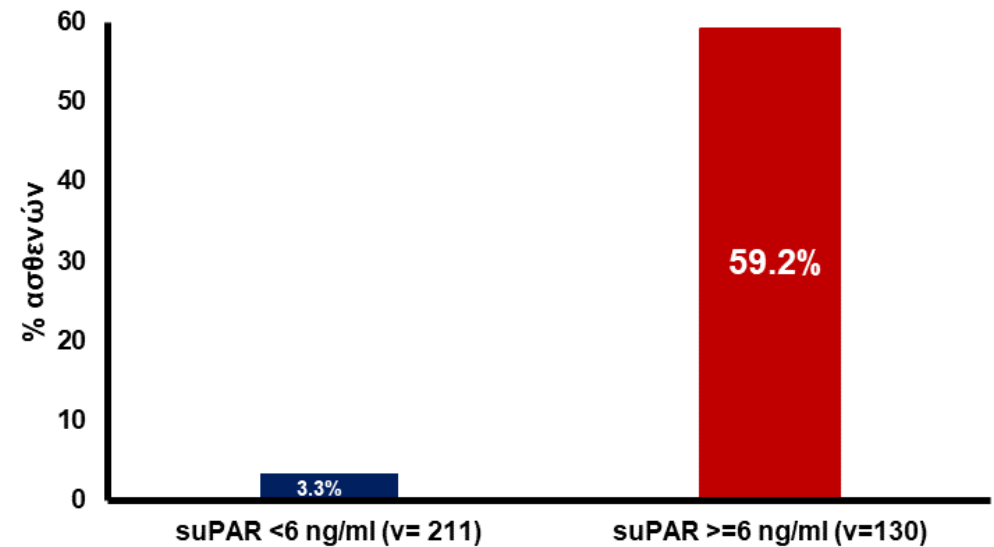
suPAR ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ: ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

**Κοορτή «ανακάλυψης» πριν την εισαγωγή
της δεξαμεθαζόνης στη θεραπεία**
(Rovina N, et al. *Crit Care* 2020, 24: 187)



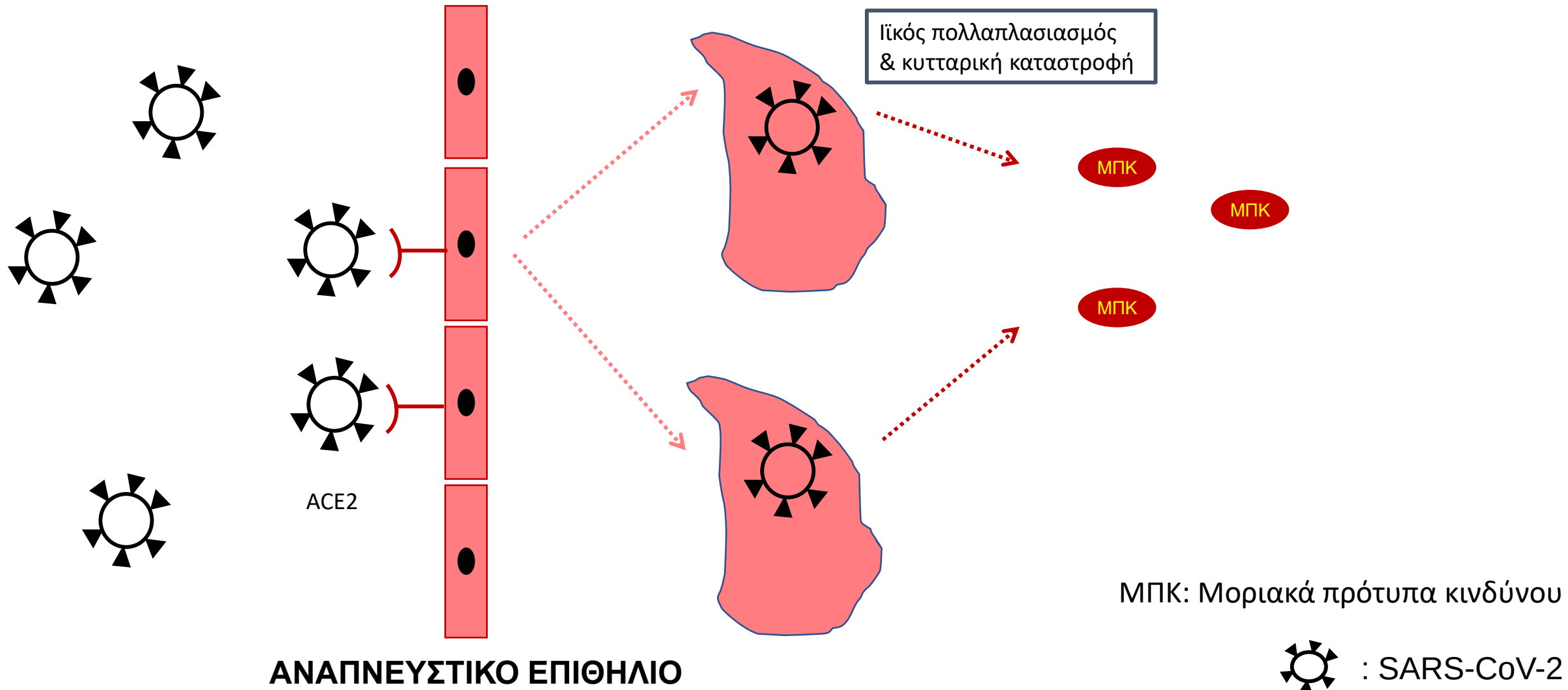
**Κοορτή «επαλήθευσης» μετά την προσθήκη
της δεξαμεθαζόνης στη θεραπεία**
(Kyriazopoulou E, et al. *eLife* 2021, 10: e66125)

**Εξέλιξη σε σοβαρή αναπνευστική
ανεπάρκεια/θάνατο εντός 14 ημερών**



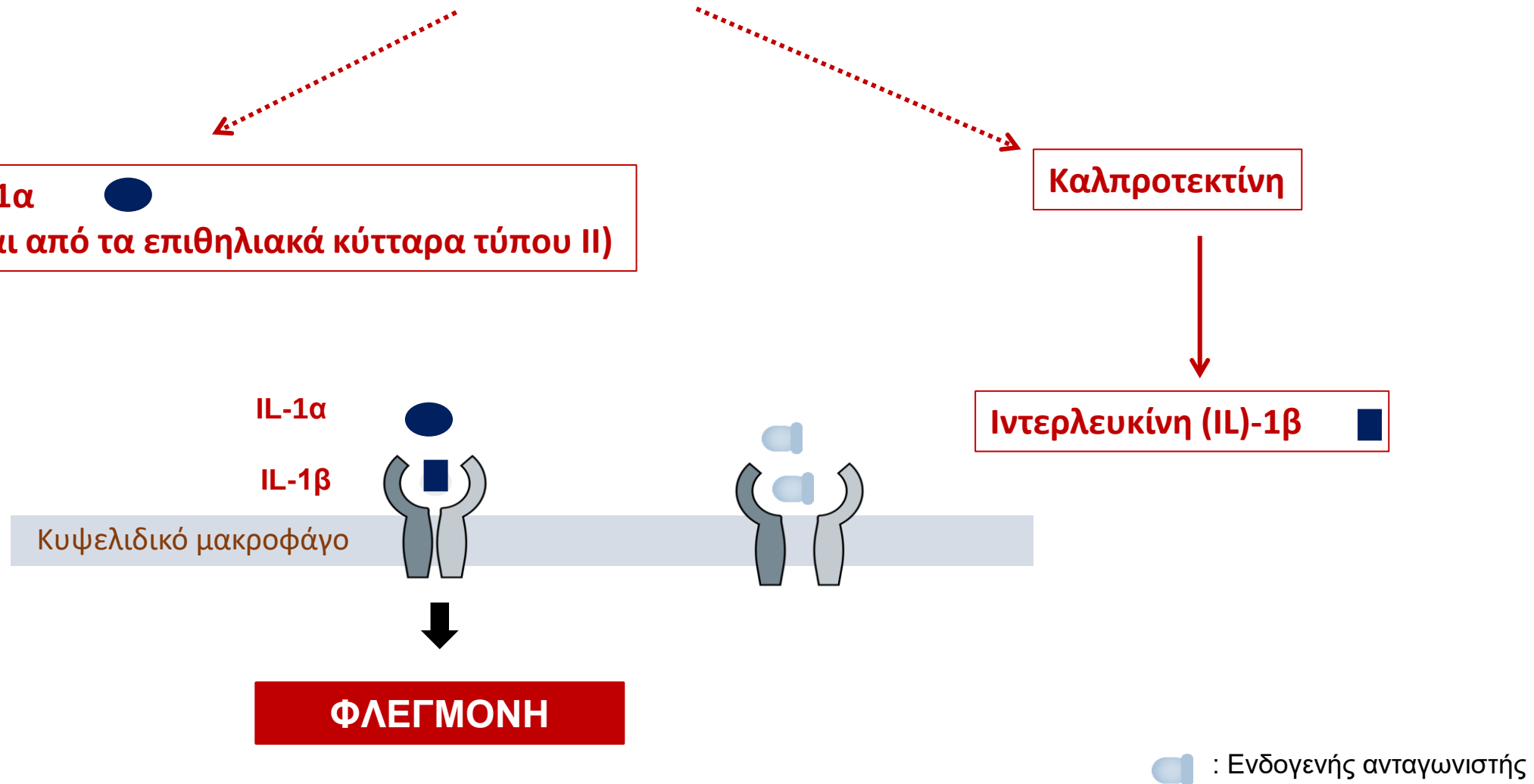
suPAR: ΠΛΗΡΟΦΟΡΕΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΥΡΟΔΟΤΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΑΡΡΑΚΤΗ ΤΗΣ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗΣ-1

(Renieris G, et al. *J Innate Immun* 10.1159/000524560)



ΜΟΡΙΑΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗΝ COVID-19

(Renieris G, et al. *J Innate Immun* 10.1159/000524560)



ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ SAVE

ΠΡΩΪΜΗ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ

ασθενών σε κίνδυνο από
τις IL-1α ΚΑΙ IL-1β
με τη χρήση του **ΒΙΟΔΕΙΚΤΗ**
suPAR



ΑΝΑΣΤΟΛΗ

IL-1α
IL-1β



ΠΡΟΛΗΨΗ

- Σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας
- ### ΑΥΞΗΣΗ
- Ποσοστού ίασης



Ανακίνρα

- Ανασυνδυασμένος ανταγωνιστής του υποδοχέα
- Δεσμεύει τη δράση των IL-1α και IL-1β

An open label trial of anakinra to prevent respiratory failure in COVID-19

Evdoxia Kyriazopoulou¹, Periklis Panagopoulos², Symeon Metallidis³, George N Dalekos⁴, Garyphallia Poulakou⁵, Nikolaos Gatselis⁴, Eleni Karakike¹, Maria Saridaki¹, Georgia Loli³, Aggelos Stefos⁴, Danai Prasianaki¹, Sarah Georgiadou⁴, Olga Tsachouridou³, Vasileios Petrakis², Konstantinos Tsiakos⁵, Maria Kosmidou⁶, Vassiliki Lygoura⁴, Maria Dareioti¹, Haralampos Milionis⁶, Ilias C Papanikolaou⁷, Karolina Akinosoglou⁸, Dimitra-Melia Myrodia⁵, Areti Gravvani⁵, Aliko Stamou¹, Theologia Gkavogianni¹, Konstantina Katrini¹, Theodoros Marantos¹, Ioannis P Trontzas⁵, Konstantinos Syrigos⁵, Loukas Chatzis¹, Stamatios Chatzis¹, Nikolaos Vechlidis¹, Christina Avgoustou¹, Stamatios Chalvatzis¹, Miltiades Kyprianou¹, Jos WM van der Meer⁹, Jesper Eugen-Olsen¹⁰, Mihai G Netea^{9,11}, Evangelos J Giamarellos-Bourboulis^{1*}

Μελέτη φάσης 2 SAVE

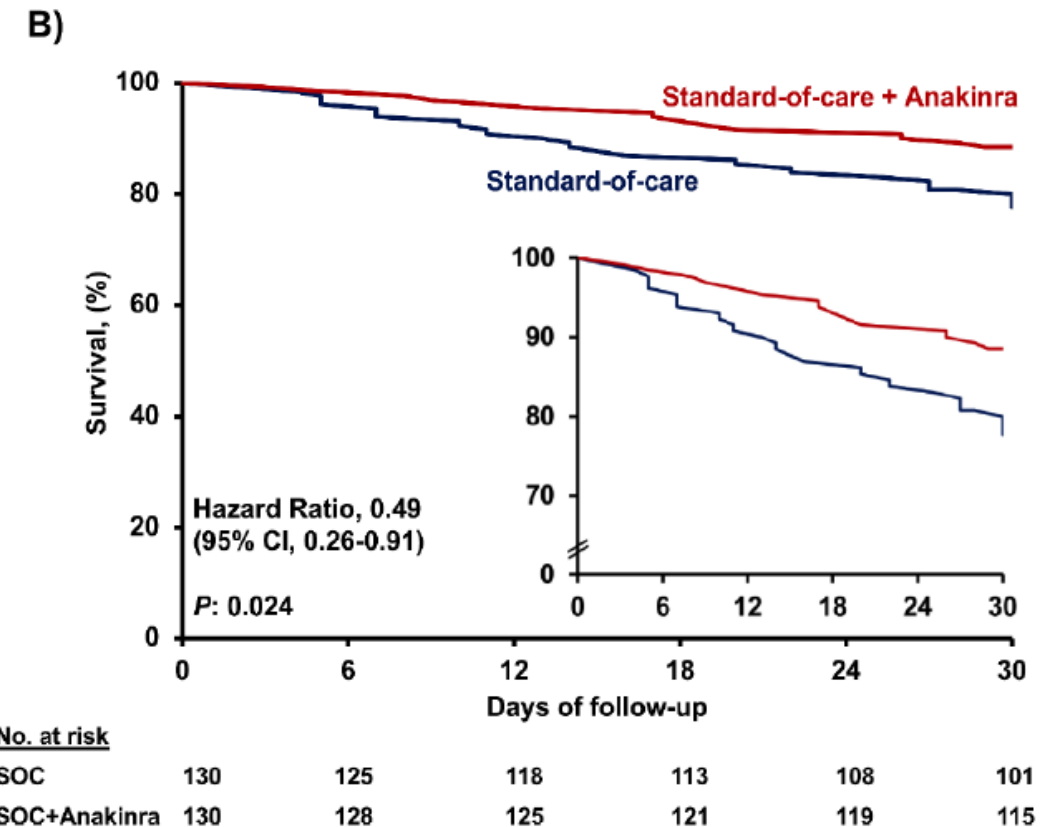
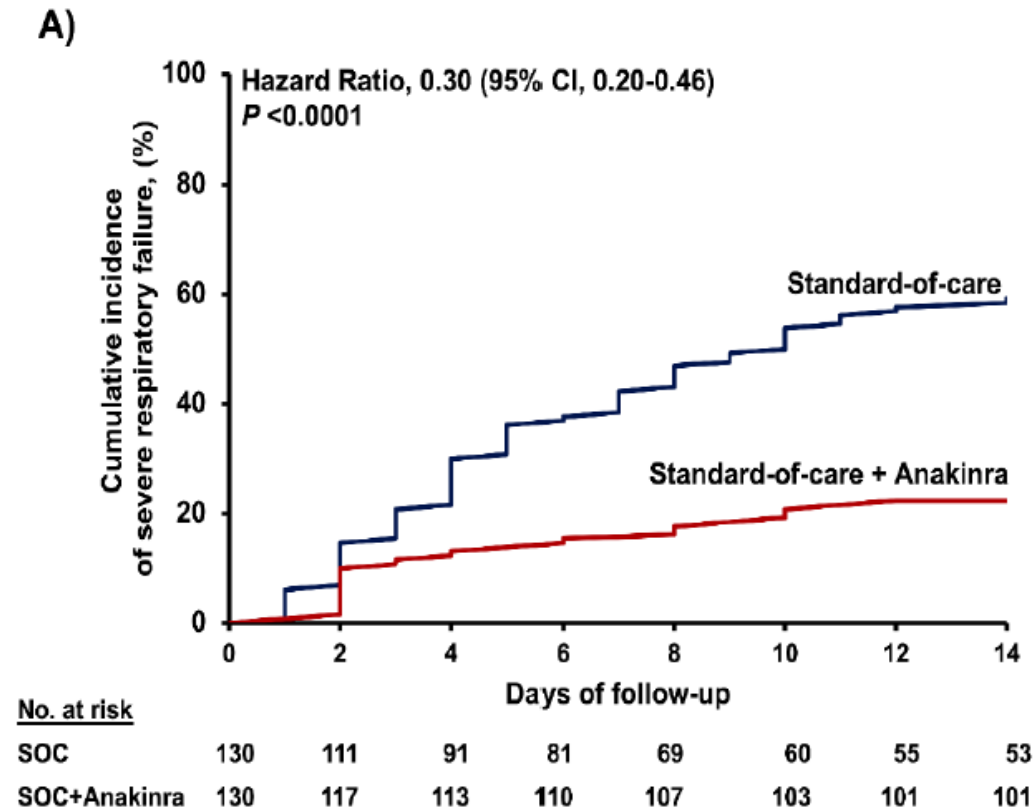
- Απρίλιος 2020-Νοέμβριος 2020, 13 κλινικές στην Ελλάδα
- Ανοικτού-τύπου με ομάδα σύγκρισης υπό καθιερωμένη αγωγή
- 1000 ασθενείς

EudraCT 2020-001466-11, ClinicalTrials.gov NCT04357366

SAVE STUDY

22.3% with anakinra treatment and 59.2% comparators progressed into SRF (hazard ratio, 0.30; 95% CI, 0.20-0.46)

30-day mortality was 11.5% and 22.3% respectively (hazard ratio 0.49;



SAVE-MORE: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΑΠΟ COVID-ETF/EMA

(Kyriazopoulou E, et al. *Nature Medicine* 2021, 27: 1752)

Πληθυσμός μελέτης

- Ηλικία ≥ 18 έτη, ICF
- Επιβεβαιωμένη λοίμωξη από SARS-CoV-2
- Παθολογική α/α θώρακος ή HRCT
- **Plasma suPAR $\geq 6\text{ng/ml}$**

ΠΡΩΤΟΓΕΝΕΣ

ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ

Κλίμακα 11-σημείων ΠΟΥ

Εικονικό + καθιερωμένη αγωγή

Ανακίνηρα 100mg υποδόρια/ημέρα + καθιερωμένη αγωγή

Ημέρα 1 (ένταξη)

Βιοδείκτες
ϊικό φορτίο

Ημέρα 4

Βιοδείκτες
ϊικό φορτίο

Ημέρα 7

Βιοδείκτες
ϊικό φορτίο

Ημέρα 10

(Ολοκλήρωση
θεραπείας)

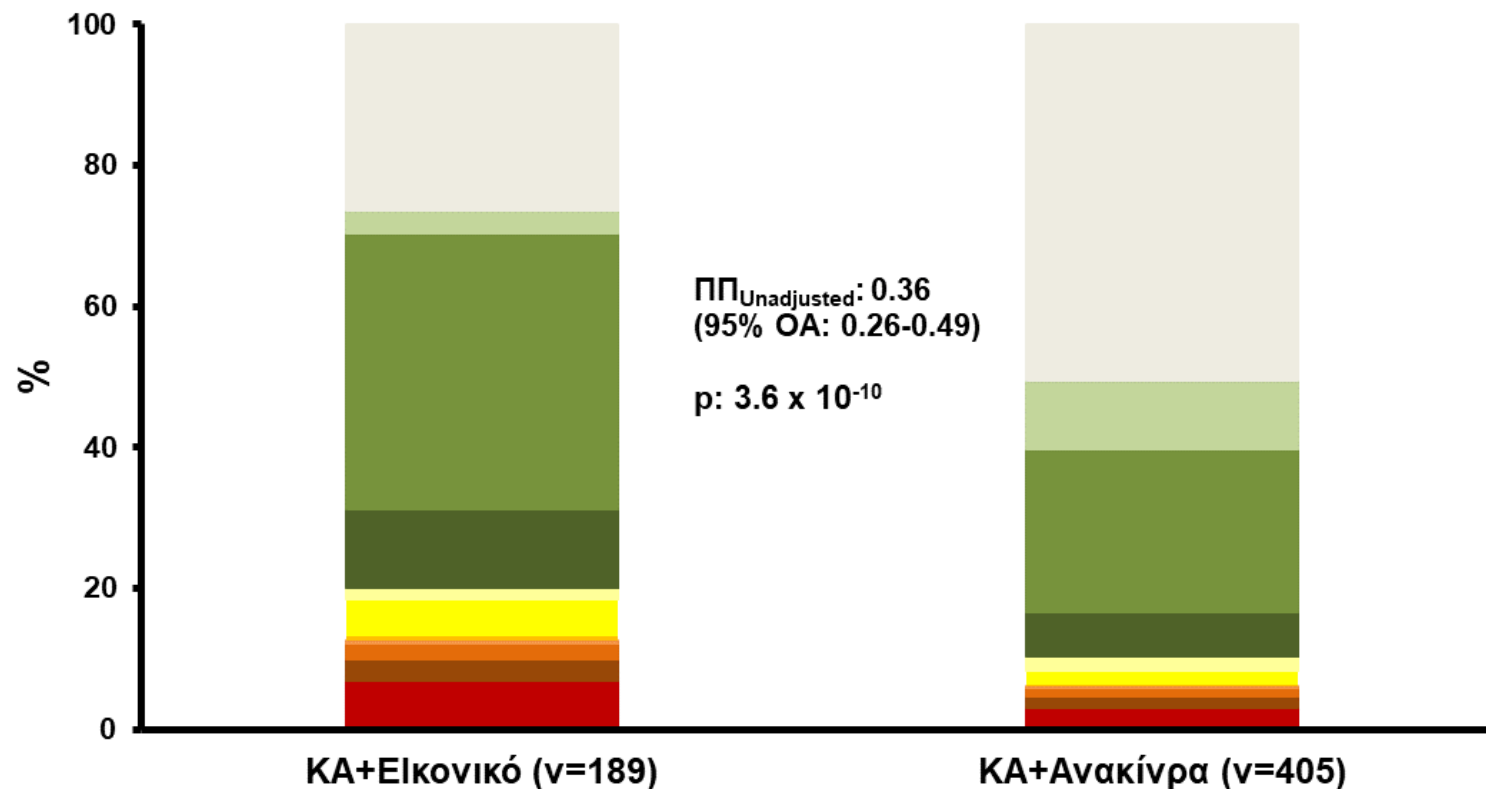
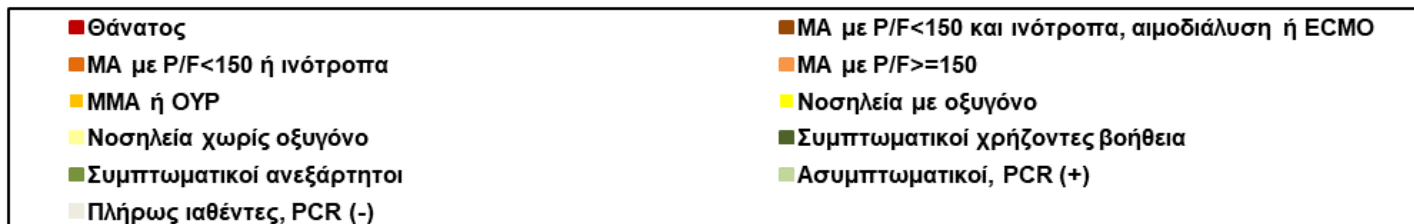
Ημέρα 28

ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ WHO-CPS

Κλίμακα εξέλιξης νόσου 11 σημείων ημέρα 28

Καθιερωμένη αγωγή

Δεξαμεθαζόνη +/- ρεμντεσιβίρη



KA: Καθιερωμένη αγωγή
MA: μηχανικός αερισμός
MMA: μη παρεμβατικός αερισμός
N: αριθμός ασθενών
ΟΑ: όρια αξιοπιστίας
OYP: οξυγόνο υψηλής ροής
ΠΠ: πηλίκο πιθανοτήτων
ECMO: εξωσωματική οξυγόνωση μεμβράνης
PCR: αλυσωτή αντίδραση πολυμεράσης
P/F: αναπνευστικό πηλίκο

ΚΛΙΜΑΚΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΚΒΑΣΗΣ ΤΗΝ ΗΜΕΡΑ 28

Κατάσταση ασθενούς	Εικονικό + καθιερωμένη θεραπεία		Anakinra + καθιερωμένη θεραπεία	
Πλήρης ίαση		26.5%		50.4%
Παραμονή συμπτωμάτων (σύνδρομο LONG-COVID)		50.3%		29.3%
Νοσηλεία στο νοσοκομείο υπό οξυγόνο (σε κοινό θάλαμο)		6.9%		4.2%
Νοσηλεία σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας		6.3%		3.1%
Θάνατος		6.9%		3.2%

ΣΟΒΑΡΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ (ΣΑΣ)

(Kyriazopoulou E, et al. *Nature Medicine* 2021, 27: 1752-1760)

	ΚΑ + εικονικό (n=189)	ΚΑ + Ανακίνρα (n=405)	P-value
Τουλάχιστον ένα ΣΑΣ, n (%)	41 (21.7)	65 (16.0)	0.107
Είδος ΣΑΣ, n (%)			
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις, σύνολο	30 (15.9)	34 (8.4)	0.010
Πνευμονία συνδεόμενη με το μηχανικό αερισμό	15 (7.9)	9 (2.2)	0.003
Σηπτική καταπληξία και πολυοργανική ανεπάρκεια	7 (3.7)	6 (1.5)	0.128
Βακτηραιμία	6 (3.2)	12 (3.0)	1.000
Πιθανή νοσοκομειακή λοίμωξη	7 (3.7)	11 (2.7)	0.608
Νοσοκομειακή πνευμονία	5 (2.6)	6 (1.5)	0.339
Οξεία πυελονεφρίτιδα	4 (2.1)	5 (1.2)	0.476
Πνευμονική εμβολή	4 (2.1)	6 (1.5)	0.733

ΚΑ: καθιερωμένη αγωγή

ΜΕΛΕΤΗ SAVE-MORE ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΝΑΚΙΝΡΑ

Anakinra

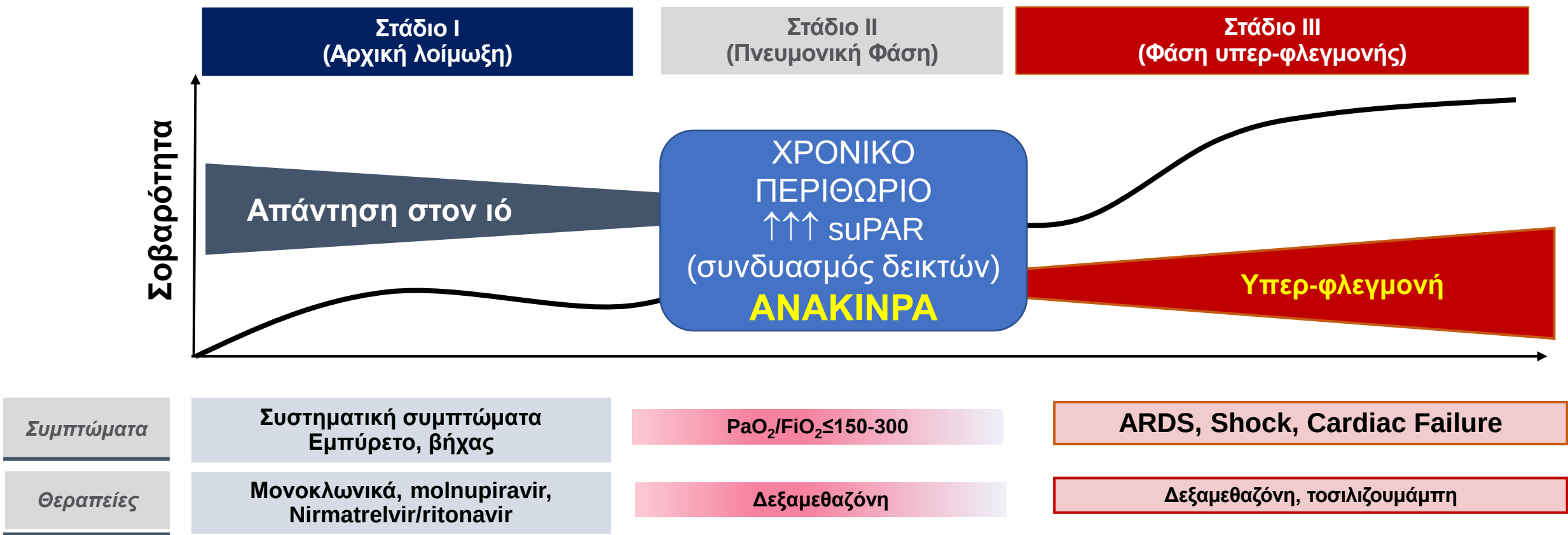
Αυξάνει κατά 2.78 φορές την πιθανότητα ίασης
μετά από 28 ημέρες

Μειώνει κατά 50% την πιθανότητα παραμονής στο
νοσοκομείο ή στη ΜΕΘ μετά από 28 ημέρες

Μειώνει κατά 55% τον κίνδυνο θανάτου
μετά από 28 ημέρες

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΤΑΣΗ COVID-19 ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ

(van de Veerdonk FL, et al. *Nat Med* 2022, 28: 39-50)



anakinra (SAVE-MORE)		tocilizumab (REMAP-CAP, RECOVERY)
Ίαση	Πρόληψη θανάτου	Πρόληψη θανάτου
NNT= 4	NNT= 15	NNT= 12 NNT= 25

NNT: ασθενείς που πρέπει να λάβουν θεραπεία

Ανοσοτροποποιητική θεραπεία

- Κορτικοστεροειδή
- Αναστολείς IL-6 (tocilizumab)
- Αναστολείς IL-1 (anakinra)
- Αναστολείς JAK (baricitinib)



Σε εναρμόνιση με τις πρόσφατα επικαιροποιημένες Ελληνικές Κατευθυντήριες Οδηγίες

Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease

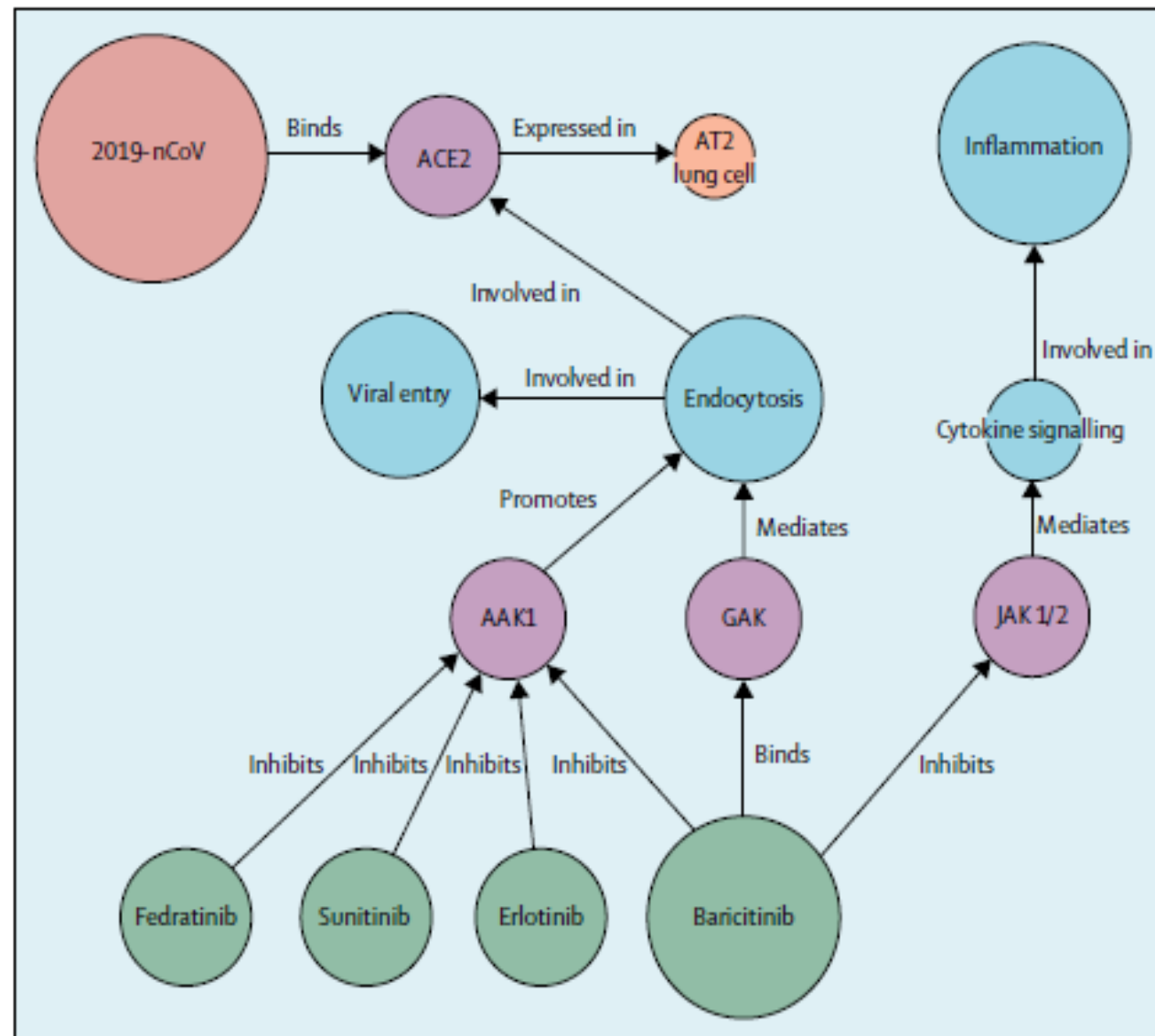


Figure: The BenevolentAI knowledge graph

The BenevolentAI knowledge graph integrates biomedical data from structured and unstructured sources. It is queried by a fleet of algorithms to identify new relationships to suggest new ways of tackling disease. 2019-nCoV=2019 novel coronavirus. AAK1=AP2-associated protein kinase 1. GAK=cyclin G-associated kinase. JAK1/2=janus kinase 1/2.

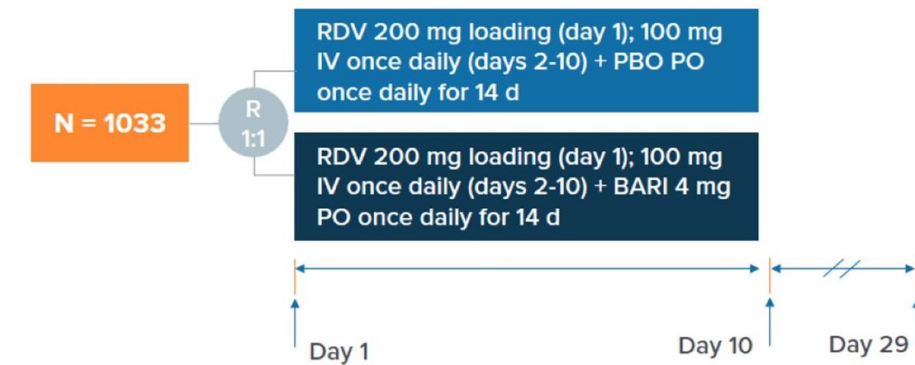
JAK1/2 Inhibitors: Baricitinib

- **FDA – EUA**

- Επείγουσα χρήση του baricitinib για τη θεραπεία της COVID-19 σε νοσηλευόμενους ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω **που χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο**, μη επεμβατικό ή επεμβατικό μηχανικό αερισμό ή οξυγόνωση εξωσωματικής μεμβράνης (ECMO).
- Συνιστώμενη δοσολογία σύμφωνα με τις EUA:
 - Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας ≥ 9 ετών: **4 mg x1 από το στόμα**
 - eGFR 30-59 mL/min: 2 mg x1
 - eGFR 15-29 mL/min: 1 mg x1
 - eGFR <15 mL/min: no
 - Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 2 ετών έως <9 ετών: 2 mg x1 από το στόμα
- Άγνωστη η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας.
 - **14 ημέρες ή μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο** (εάν πρώτα)
- Πριν από την πρώτη δόση: έλεγχος eGFR, AST/ALT, WBC

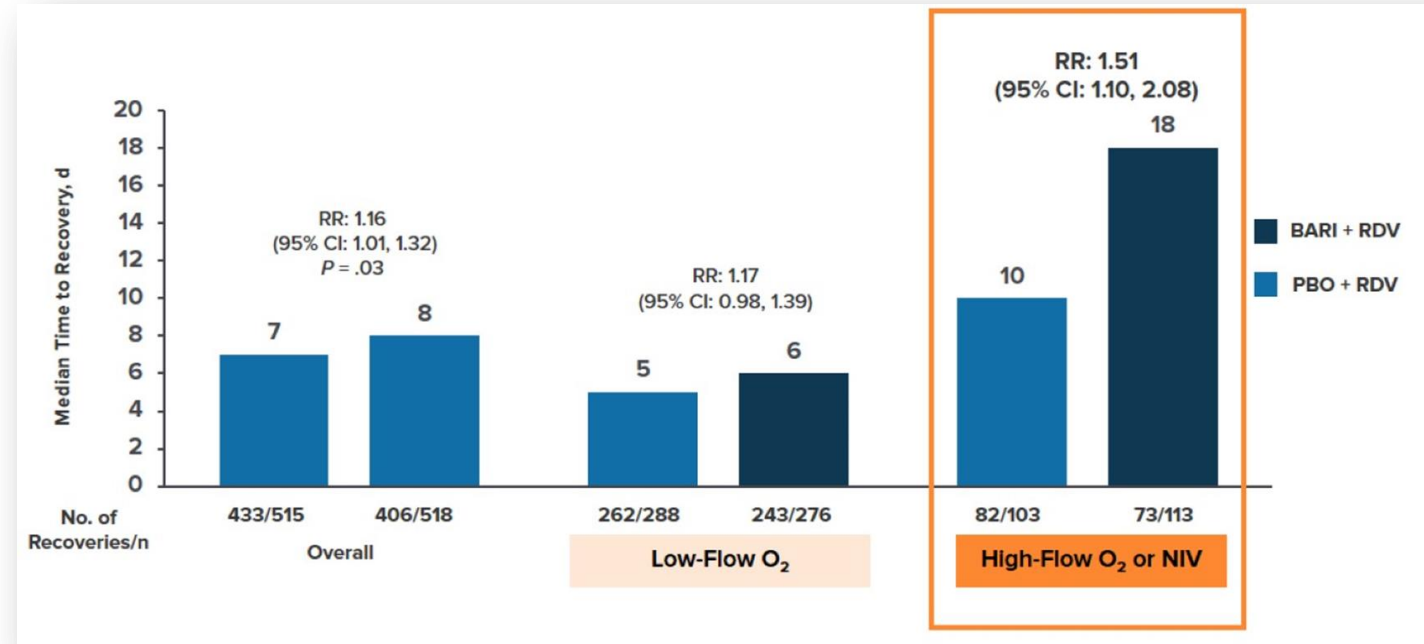
ACTT-2: Baricitinib + Remdesivir vs Remdesivir in Hospitalized Patients With Severe COVID-19

- Multicenter, adaptive, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial



Key inclusion criteria:

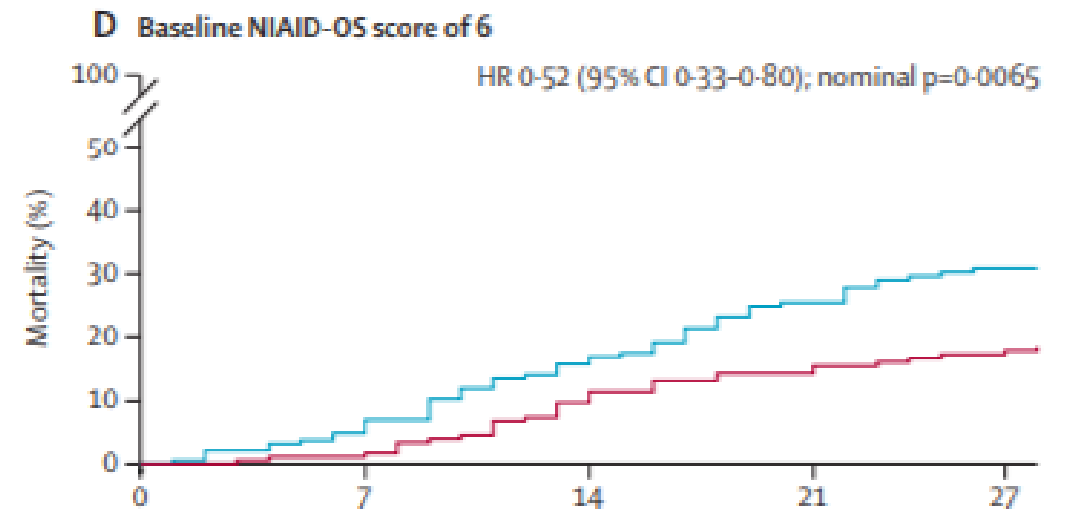
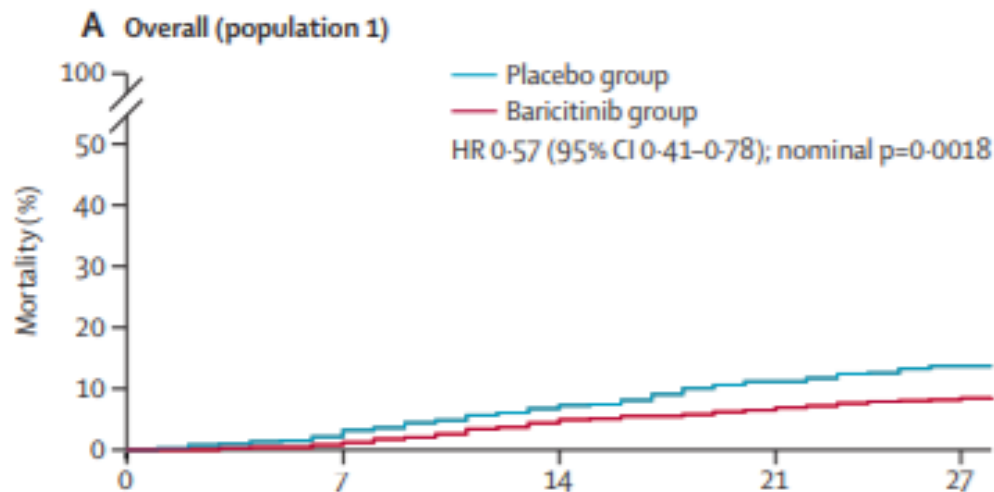
- Patients ≥ 18 y; hospitalized
- SARS-CoV-2 positive by PCR
- Illness and ≥ 1 of the following: infiltrates by imaging, $\text{SpO}_2 \leq 94\%$ on room air, requiring supplemental oxygen, requiring MV or ECMO



- **30% higher odds** of improvement in clinical status at Day 15 (according to ordinal scale) with baricitinib + remdesivir vs placebo + remdesivir
 - OR: 1.3 (95% CI: 1.0-1.6)

COV-BARRIER: Baricitinib + Standard of Care for Hospitalized Adults With COVID-19

- International, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial
- The 28-day all-cause mortality was 8% (n=62) for baricitinib and 13% (n=100) for placebo (**HR 0,57** [95% CI 0·41–0·78]; p=0·0018),
- **38,2%** relative reduction in mortality;
- The 60-day all-cause mortality was 10% (n=79) for baricitinib and 15% (n=116) for placebo (**HR 0,62** [95% CI 0·47–0·83]; p=0·0050)



The **number needed to treat** to prevent one additional death was **20**

Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis

Lancet 2022; 400: 359-68

RECOVERY Collaborative Group*

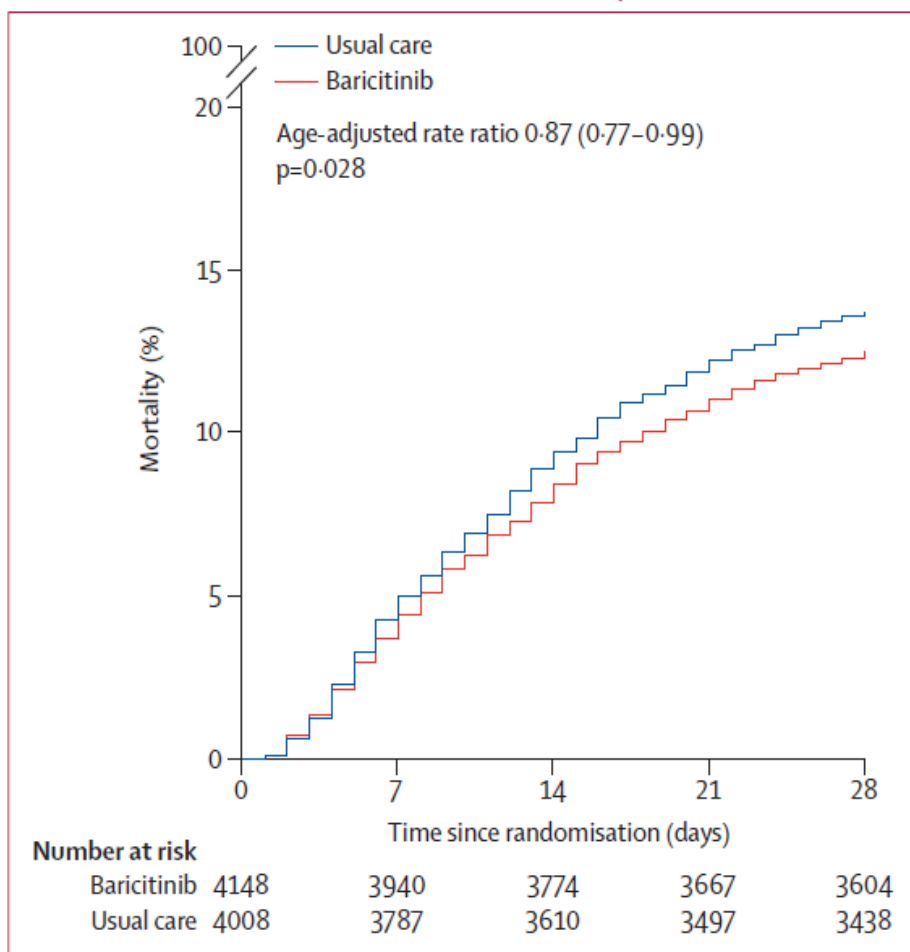


Figure 2: Effect of allocation to baricitinib on 28-day mortality

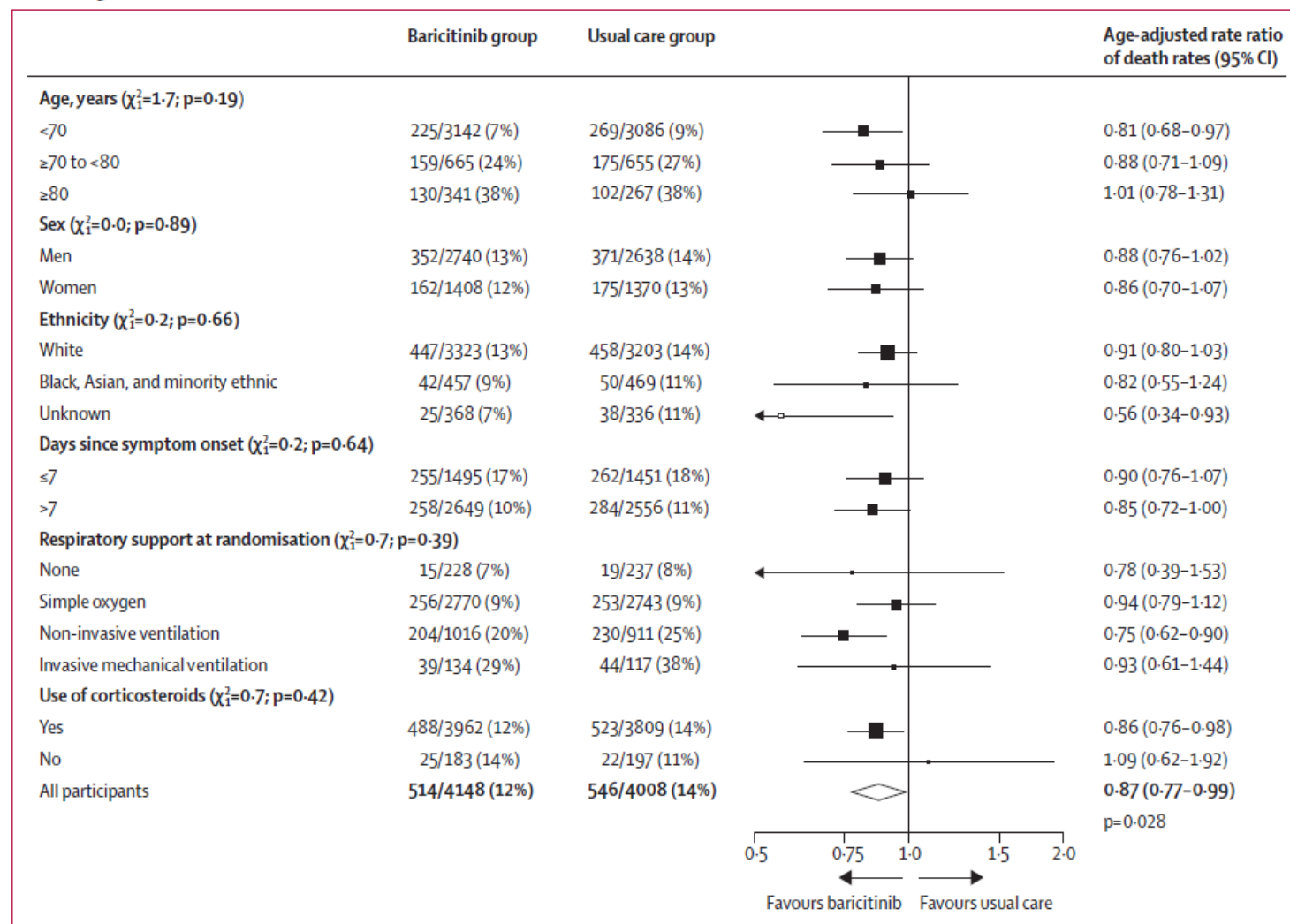


Figure 3: Effect of allocation to baricitinib on 28-day mortality by baseline characteristics

Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis

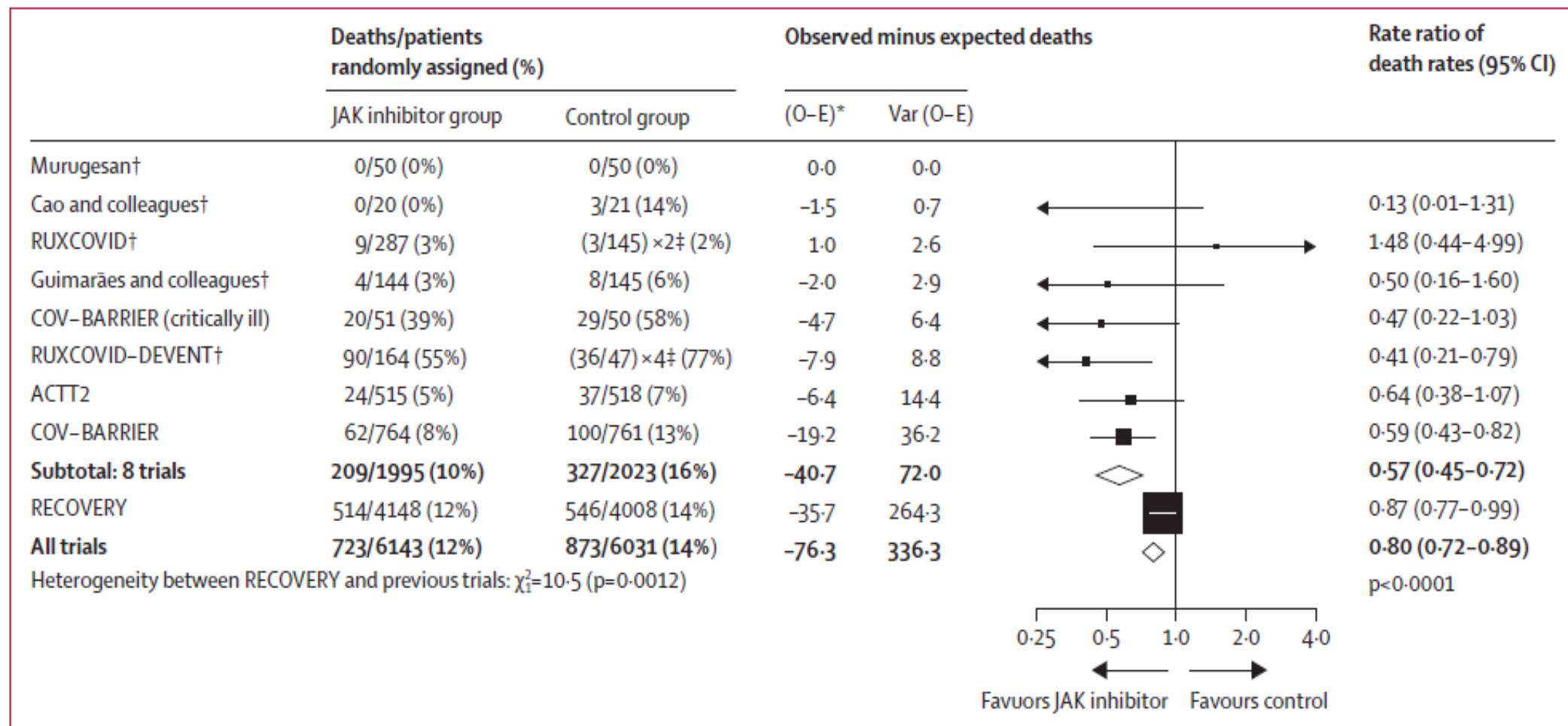


Figure 4: Meta-analysis of mortality in randomised controlled trials of a JAK inhibitor in patients hospitalised with COVID-19

Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis

RECOVERY Collaborative Group*

Lancet 2022; 400: 359–68

A living WHO guideline on drugs for covid-19

BMJ 2020 ; 370 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379> (Published 04 September 2020)

Cite this as: BMJ 2020;370:m3379

Use of other treatments

Corticosteroids	3962 (96%)	3809 (95%)
Remdesivir	878 (21%)	789 (20%)
Tocilizumab	951 (23%)	921 (23%)
Plan to use tocilizumab within the next 24 h	391 (9%)	365 (9%)

BMJ. 2022 Sep 15;378:o2224. doi: 10.1136/bmj.o2224.
(Evidence-based guideline)



Visual summary of recommendation

Last updated 16 Sep 2022



Population

This recommendation applies only to people with these characteristics:



Disease severity

Non-severe

Severe

Critical

Absence of signs of severe or critical disease

Oxygen saturation <90% on room air

Signs of pneumonia

Signs of severe respiratory distress

Requires life sustaining treatment

Acute respiratory distress syndrome

Sepsis

Septic shock



Interventions



Strong recommendations in favour

For those with highest risk of hospital admission

Nirmatrelvir and ritonavir

Corticosteroids

IL-6 receptor blockers

Baricitinib

UPDATE

All three may be combined

A living WHO guideline on drugs for covid-19

BMJ 2020 ; 370 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379> (Published 04 September 2020)

Cite this as: BMJ 2020;370:m3379



Visual summary of recommendation

Last updated

16 Sep 2022

Supportive care

Strong



Weak



or

Baricitinib

Weak



Strong



Patients with severe
or critical covid-19



We recommend treatment with baricitinib



Conditions for use of treatment



- Corticosteroids and IL-6 receptor blockers are also recommended, and may be administered in combination with baricitinib. The incremental survival benefit afforded by baricitinib exists even among patients also treated with corticosteroids and IL-6 receptor blockers
- Caution is advised when considering combinations in patients with an increased risk of opportunistic infections
- Consider combining medications in a stepwise fashion in patients who are deteriorating

Θεραπευτικός αλγόριθμος ενηλίκων νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19*

(Αναθεώρηση 14/2/2022)

Νοσηλευόμενος ασθενής που λαμβάνει συμπληρωματικό οξυγόνο χωρίς συμπτώματα και σημεία σοβαρής νόσου²

- Ρεμδεσιβίρη⁴ ενδοφλέβια.
- Σε ασθενείς με αυξανόμενες ανάγκες σε συμπληρωματικό οξυγόνο: ρεμδεσιβίρη⁴ και δεξαμεθαζόνη⁵ ενδοφλέβια.
- Σε ασθενείς με πνευμονία και σοβαρό κίνδυνο για αναπνευστική ανεπάρκεια, όπως καθορίζεται από τα επίπεδα ορού της πρωτεΐνης soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) ≥ 6 ng/ml προστίθεται anakinra⁸
- Σε όλους τους ασθενείς χορηγείται ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε προφυλακτική δόση⁶

Επί ενδείξεων

Χορηγούνται αντιβιοτικά μόνο επί κλινικής/απεικονιστικής/εργαστηριακής τεκμηρίωσης ή υποψίας βακτηριακής πνευμονίας, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων για την πνευμονία της κοινότητας⁷

Θεραπευτικός αλγόριθμος ενηλίκων νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19*

(Αναθεώρηση 14/2/2022)

Νοσηλευόμενος ασθενής σε υψηλή παροχή οξυγόνου (high-flow) ή σε μη-μηχανική υποστήριξη της αναπνοής ή/και με συμπτώματα και σημεία σοβαρής νόσου²

- Ρεμδεσιβίρη⁴ και δεξαμεθαζόνη⁵ ενδοφλέβια.
- Σε μη βελτιούμενους ασθενείς με αυξημένους δείκτες φλεγμονής προστίθεται baricitinib⁹ ή tocilizumab^{10, ***}
- Σε ασθενείς με πνευμονία που λαμβάνουν συμπληρωματικό οξυγόνο υψηλής παροχής και σοβαρό κίνδυνο για αναπνευστική ανεπάρκεια, όπως καθορίζεται από τα επίπεδα ορού της πρωτεΐνης soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) ≥ 6 ng/ml προστίθεται anakinra⁸
- Σε όλους τους ασθενείς χορηγείται ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε προφυλακτική δόση⁶

Ο ασθενής τοποθετείται σε πρηνή θέση

Επί ενδείξεων

Θεραπευτικός αλγόριθμος ενηλίκων νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19*

(Αναθεώρηση 14/2/2022)

Νοσηλευόμενος ασθενής σε μηχανικό αερισμό ή ECMO³

Το πρώτο 24ωρο από την εισαγωγή στη ΜΕΘ

- Δεξαμεθαζόνη⁵ εφόσον δεν έχει ήδη χορηγηθεί ή δεν έχουν συμπληρωθεί 10 ημέρες χορήγησης του φαρμάκου σε συνδυασμό με tocilizumab¹¹ εφόσον δεν έχει ήδη χορηγηθεί και δεν υπάρχουν αντενδείξεις (λοίμωξη).
- Ρεμδεσιβίρη χορηγείται μόνον εφόσον πρόκειται για συνέχιση θεραπείας και μέχρι τη συμπλήρωση του πενθήμερου σχήματος.
- Σε όλους τους ασθενείς χορηγείται ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε προφυλακτική δόση⁶

Επί ενδείξεων

Χορηγούνται αντιβιοτικά μόνο επί κλινικής/απεικονιστικής/εργαστηριακής τεκμηρίωσης ή υποψίας συνυπάρχουσας βακτηριακής πνευμονίας, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων για την πνευμονία της κοινότητας ή την νοσοκομειακή πνευμονία⁷



Bacterial Co-Infection and Secondary Infection in Patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis

By Infection Category

4.9 (2.6 to 7.1)

Co-infection (%)

16.0 (12.4 to 19.6)

Secondary infection (%)

By Severity

5.9 (4.4 to 7.4)

All hospitalized patients (%)

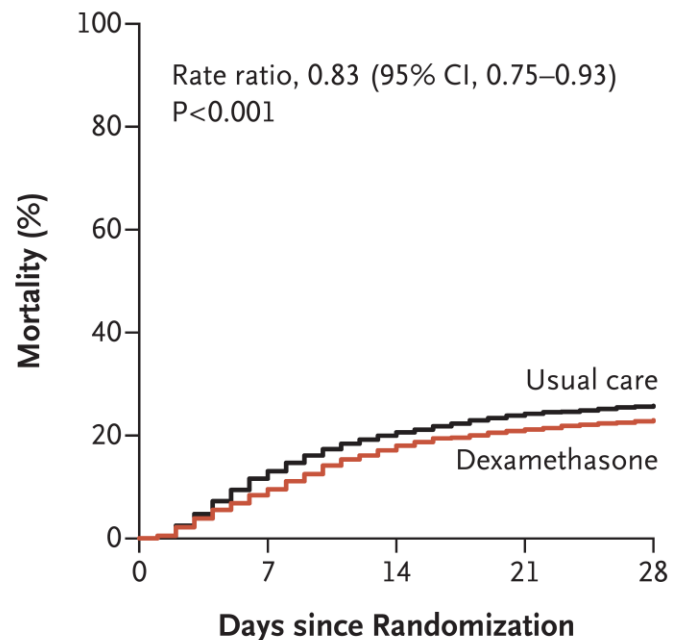
16.0 (11.6 to 20.4)

Critically ill patients only (%)

ΚΟΙΝΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ= ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΩΦΕΛΕΙΑ

Δεξαμεθαζόνη

17% σχετική μείωση θνητότητας



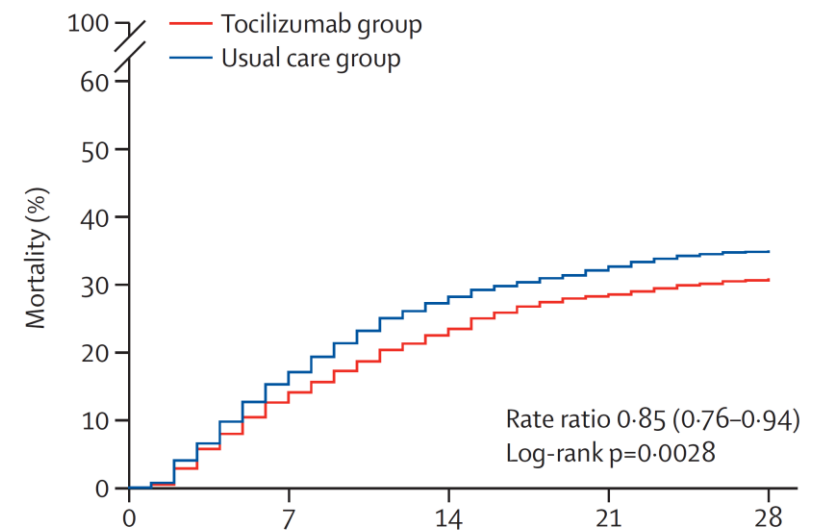
No. at Risk

Usual care	4321	3754	3427	3271	3205
Dexamethasone	2104	1902	1724	1658	1620

Horby P, et al. *N Engl J Med* 2021, 384: 693

Τοσιλιζουμάμπη

15% σχετική μείωση θνητότητας



Number at risk

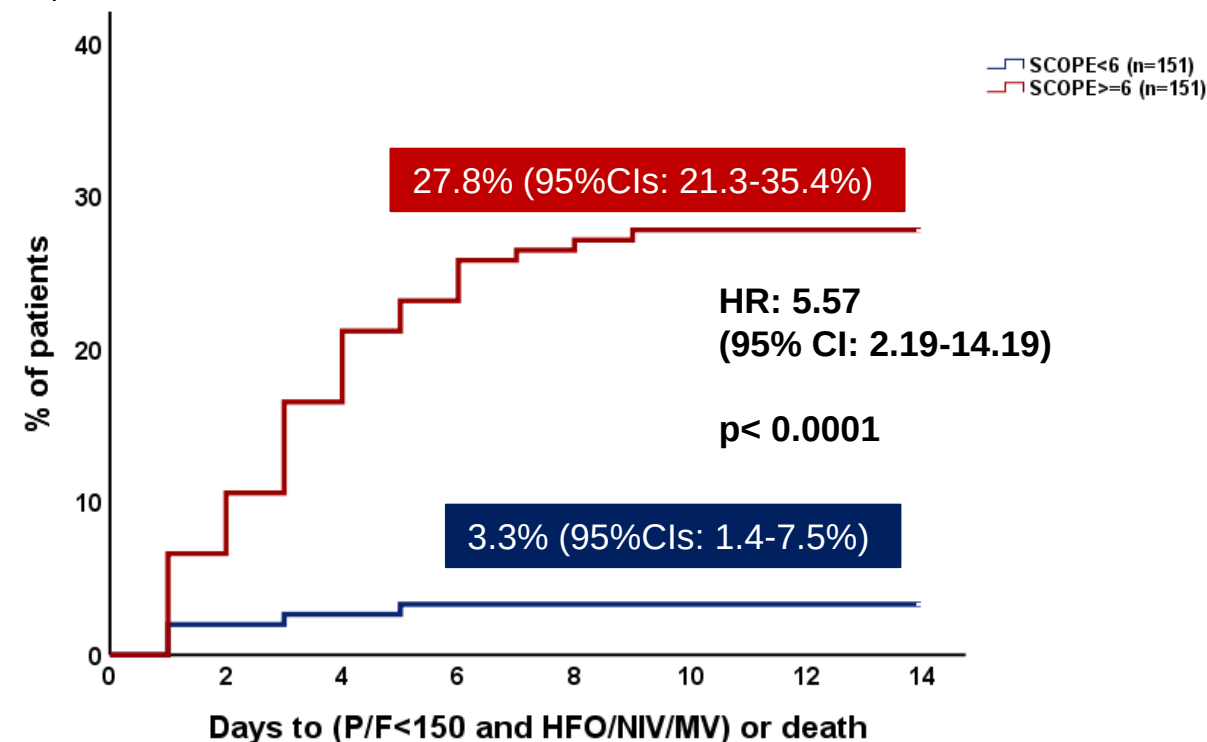
Tocilizumab	2022	1736	1547	1445	1398
Usual care	2094	1735	1503	1410	1361

Horby P, et al. *Lancet* 2021, 397: 1637

suPAR: ΕΝΣΩΜΑΤΩΝΕΙ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΤΕΣΣΑΡΩΝ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ SCOPE

(Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. *Cell Reports Medicine* 2022, 3: 100560)

Βαθμοί	D-dimers (mg/l)	CRP (mg/l)	Φερριτίνη (ng/ml)	IL-6 (pg/ml)
0	0.10-0.40	0.3-25.0	10-225.0	0.7-5.0
1	>0.4-0.57	>25.0-45.0	>225.0-450.0	>5.0-12.0
2	>0.57-0.90	>45.0-85.0	>450.0-750.0	>12.0-30.0
3	>0.90	>85	>750	>30



CI: confidence interval

CRP: αντιδρώσα πρωτεΐνη

HFO: οξυγόνο υψηλής ροής

HR: σχετικός κίνδυνος

IL: ιντερλευκίνη

NIV: μη παρεμβατικός αερισμός

MV: μηχανικός αερισμός

SCOPE: Severe Covid Predictor Estimate

ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2020-ΣΗΜΕΡΑ: ΠΟΡΕΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

Ένδειξη του φαρμάκου ανακίνρα σε ασθενείς με λοίμωξη COVID-19:

- Ακτινολογικά τεκμηριωμένη πνευμονία
- Νοσηλευόμενοι σε ΑΝΑΓΚΗ οξυγόνου (χαμηλής ροής ή υψηλής ροής)
- suPAR ≥ 6 ng/ml

Μελέτη φάσης 2 SAVE

- Απρίλιος 2020-Νοέμβριος 2020, 13 κλινικές στην Ελλάδα
- Ανοικτού-τύπου με ομάδα σύγκρισης υπό καθιερωμένη αγωγή
- 1000 ασθενείς

EudraCT 2020-001466-11, ClinicalTrials.gov NCT04357366

Μελέτης φάσης 3 SAVE-MORE

- Δεκέμβριος 2020-Ιούνιος 2021
- Κλινικές: 29 στην Ελλάδα, 8 στην Ιταλία
- Διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη
- 594 ασθενείς

EudraCT 2020-005828-11, ClinicalTrials.gov NCT04680949

ΜΕΛΕΤΕΣ ΦΑΣΗΣ 2 ΚΑΙ 3: ΑΝΑΛΟΓΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ένδειξη του φαρμάκου ανακίνρα σε ασθενείς με λοίμωξη COVID-19:

- Ακτινολογικά τεκμηριωμένη πνευμονία
- Νοσηλευόμενοι σε ΑΝΑΓΚΗ οξυγόνου (χαμηλής ροής ή υψηλής ροής)
- suPAR ≥ 6 ng/ml

Μελέτη φάσης 2 SAVE

(Kyriazopoulou E, et al. *eLife* 2021; 10: e66125)

- 70% συνολική βελτίωση

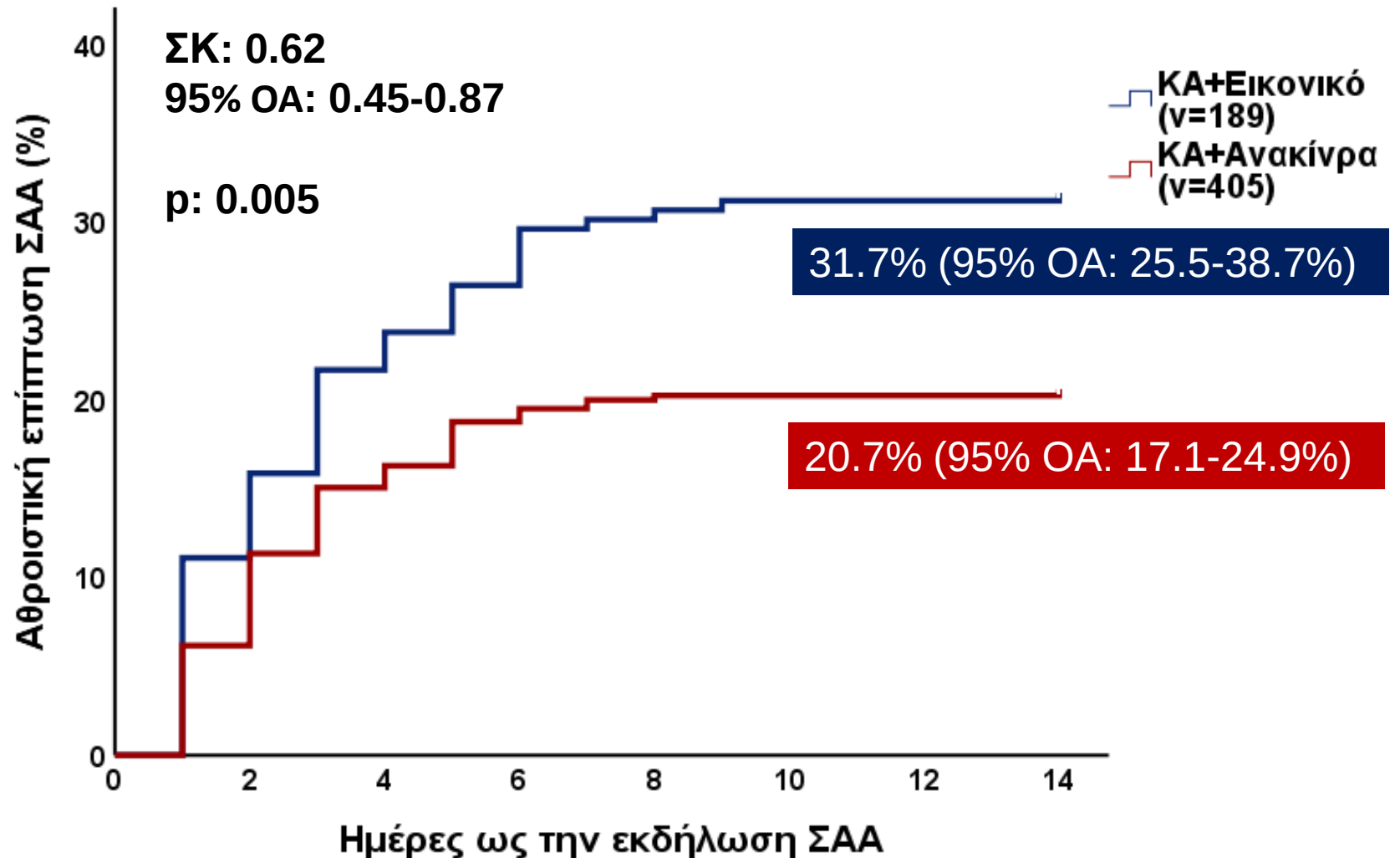
Μελέτη φάσης 3 SAVE-MORE

(Kyriazopoulou E, et al. *Nat Med* 2021; 27: 1752)

- 64% συνολική βελτίωση

ΕΞΕΛΙΞΗ ΣΕ ΣΟΒΑΡΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ (ΣΑΑ)

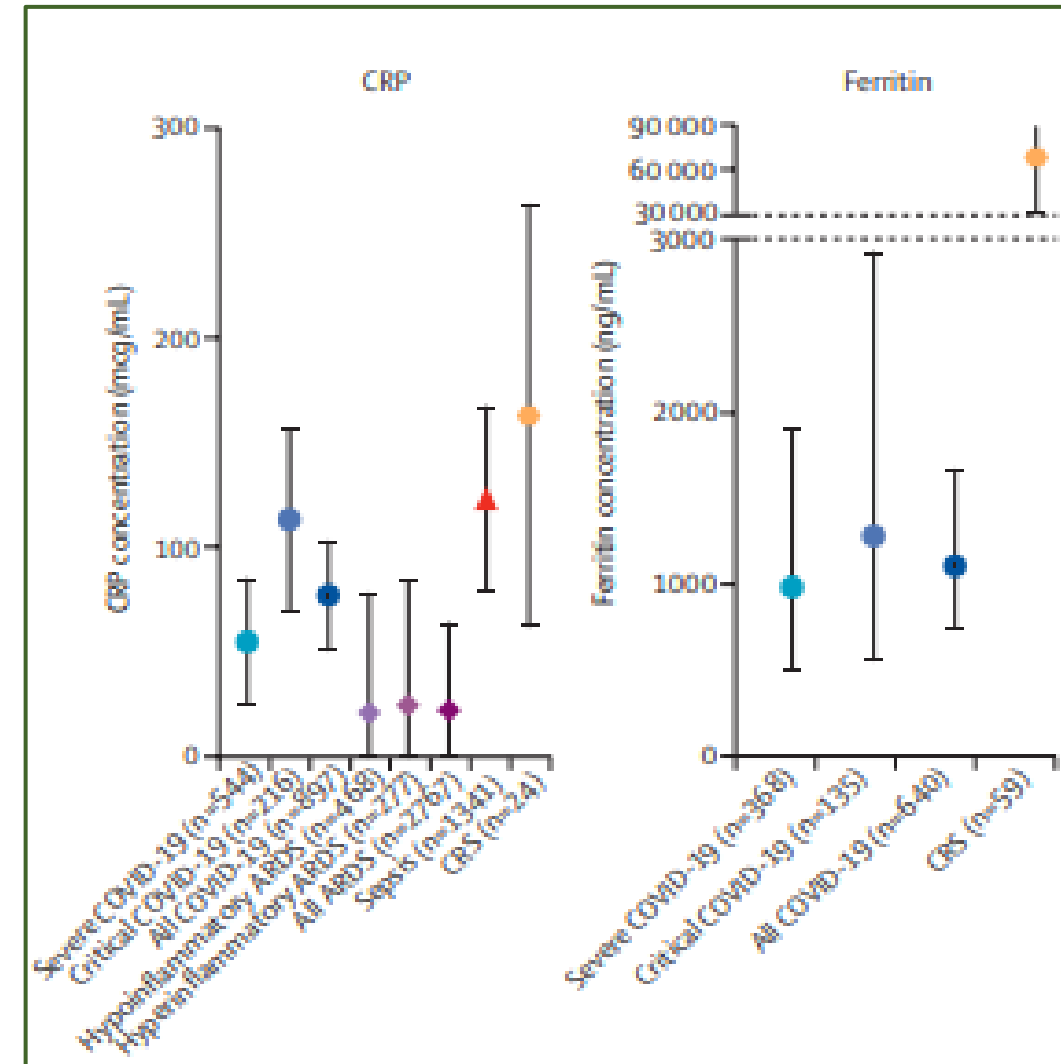
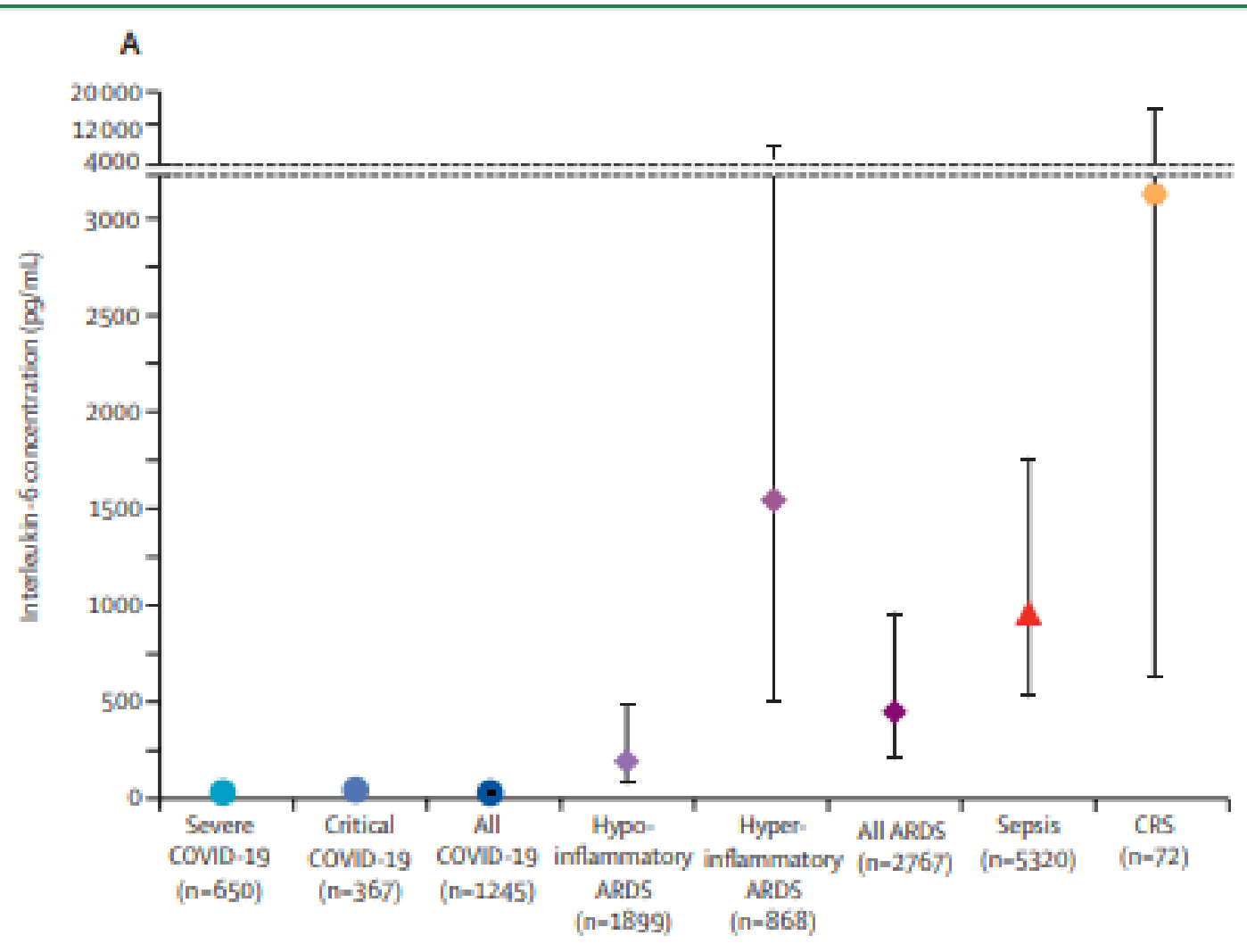
(Kyriazopoulou E, et al. *Nature Medicine* 2021, 27: 1752)



KA: καθιερωμένη αγωγή
ΟΑ: όρια αξιοπιστίας
ΣΚ: σχετικός κίνδυνος

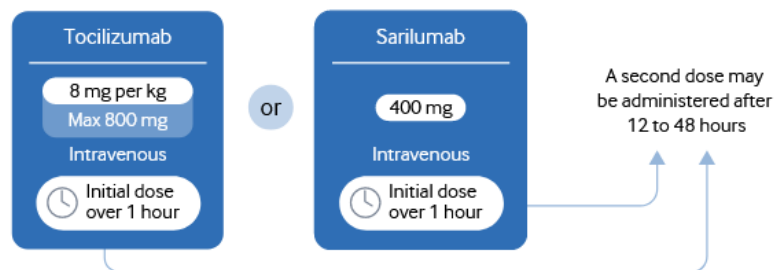
ΥΠΕΡ-ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΣΤΗΝ COVID-19: ΝΑΙ ΜΕΝ ΑΛΛΑ...

Leisman DE, et al. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 1233.

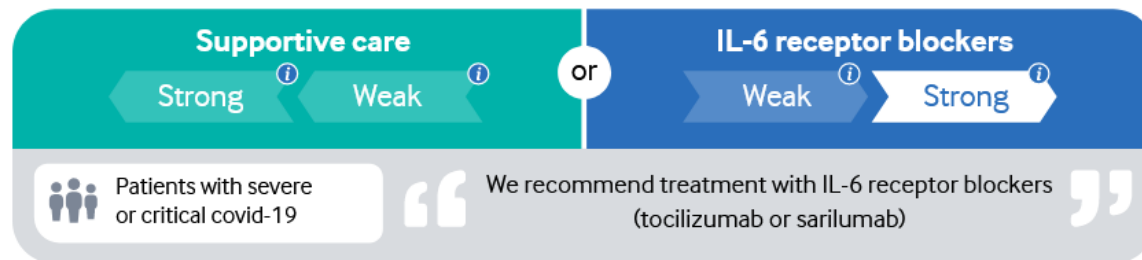


Interleukin-6 (IL-6) receptor blockers

Suggested regimen



Recommendation 1



Evidence profile

Favours supportive care

No important difference

Favours IL-6 receptor blockers

	Events per 1000 people			Evidence quality	
Mortality	130	15 fewer	115	★★★★ High	More ▼
Mechanical ventilation	86	23 fewer	63	★★★★ High	More ▼
Serious adverse events	9	No important difference	5	★★★★ Very low	More ▼
Bacterial infections	101	No important difference	96	★★★★ Low	More ▼
Mean days					
Duration of ventilation	14.7	1.2 fewer	13.5	★★★★ Low	More ▼
Length of hospital stay	12.8	4.5 fewer	8.3	★★★★ Low	More ▼

See all outcomes **MAGIC app**

Individual considerations

Key practical issues

Usual supportive care

No additional practical issues

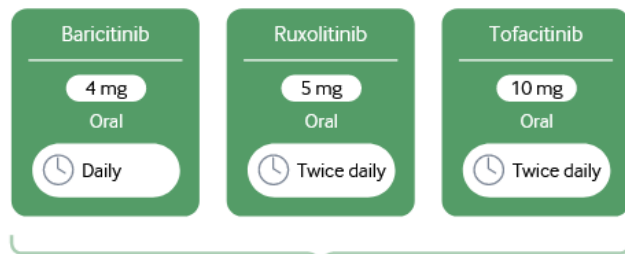
IL-6 receptor blockers

Caution is advised when considering the use of tocilizumab in patients with a history of recurring or chronic infections

All patients should be monitored for signs and symptoms of infection

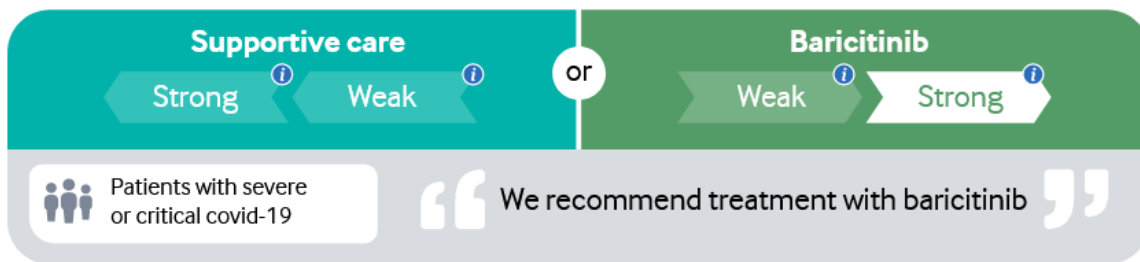
Janus kinase (JAK) inhibitors

Suggested regimen



For 14 days or until hospital discharge

Recommendation 1



Evidence profile



	Events per 1000 people			Evidence quality	
Mortality	130	20 fewer	110	★★★★ High	More ▼
Mechanical ventilation	116	11 fewer	105	★★★★ Moderate	More ▼
Serious adverse events	0	No important difference	5	★★★★ Moderate	More ▼
	Days (median/mean)			Evidence quality	
Hospital length of stay	12.8	1.4 fewer	11.4	★★★★ Moderate	More ▼
Duration of mechanical ventilation	14.7	3.2 fewer	11.5	★★★★ Moderate	More ▼
Time to clinical stability	9.9	1 fewer	8.9	★★★★ Low	More ▼

See all outcomes [MAGIC app](#)

Individual considerations

Key practical issues

Usual supportive care

No additional practical issues

Baricitinib

Administered as a pill, but can be crushed and administered by a nasogastric or gastrostomy tube

Baricitinib must be adjusted for patients who have renal impairment

Baricitinib has not been studied in patients with severe hepatic impairment

Baricitinib may cause leucopenia, lymphopenia, thrombocytosis, anaemia, clotting abnormalities, hepatic impairment, and secondary infection

COVID-19: ΠΟΙΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΧΟΥΝ ΤΕΛΙΚΑ ΑΔΕΙΟΔΟΤΗΘΕΙ*;

Αριθμός κλινικών δοκιμών*

ClinicalTrials.gov

7167

 **EudraCT**

654

 **中国临床试验注册中心**
Chinese Clinical Trial Registry

889



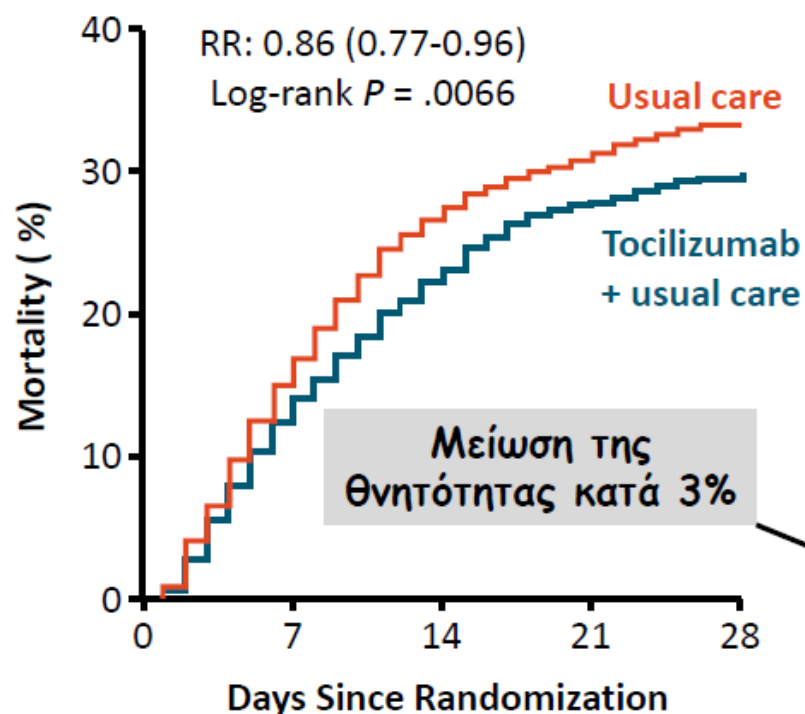
Αδειοδότηση στην ΕΕ

Εμβόλια (3)
Μονοκλωνικά (3)
Ρεμντεσιβίρη
Δεξαμεθαζόνη
Τοσιλιζουμάμπη
Ανακίνρα

*15 Δεκεμβρίου 2021

ΕΕ: Ευρωπαϊκή Ένωση

RECOVERY: Results for Tocilizumab + Usual Care vs Usual Care Alone



Patients at Risk, n

Active	2022	1741	1556	1386	1284
Control	2094	1740	1518	1372	1250

- Secondary endpoint: reduced receipt of mechanical ventilation in patients not receiving ventilation at time of randomization

– 12% with tocilizumab vs 15% with usual care (RR: 0.81; 95% CI: 0.68-0.95)

Προσοχή μόνο σε συνδυασμό με στεροειδή

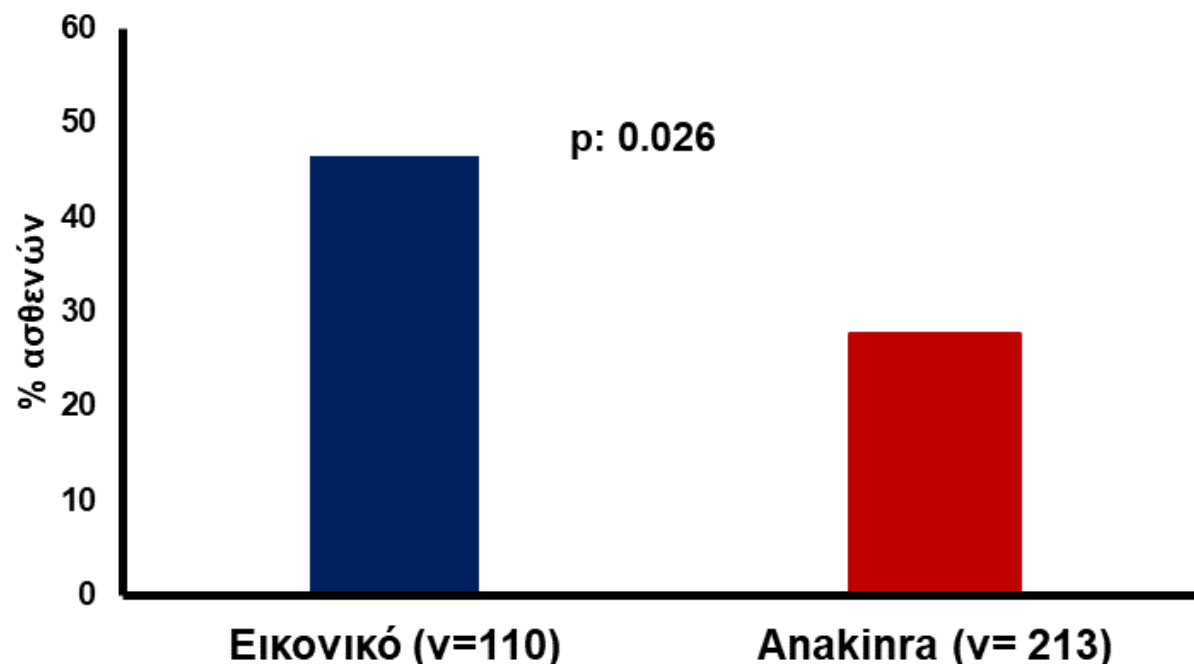
ΔΕΙΚΤΗΣ ΘΕΤΙΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΟ ΑΝΑΚΙΝΡΑ

(Kyriazopoulou E, et al. *Nature Medicine* 2021, 27: 1752-1760)

Ένας βαθμός για κάθε εκ των:

- AST/SGOT > 44U/l
- Ουδετερόφιλα/λεμφοκύτταρα >5.5
- CRP >50 mg/l
- Φεριττίνη >700 ng/ml

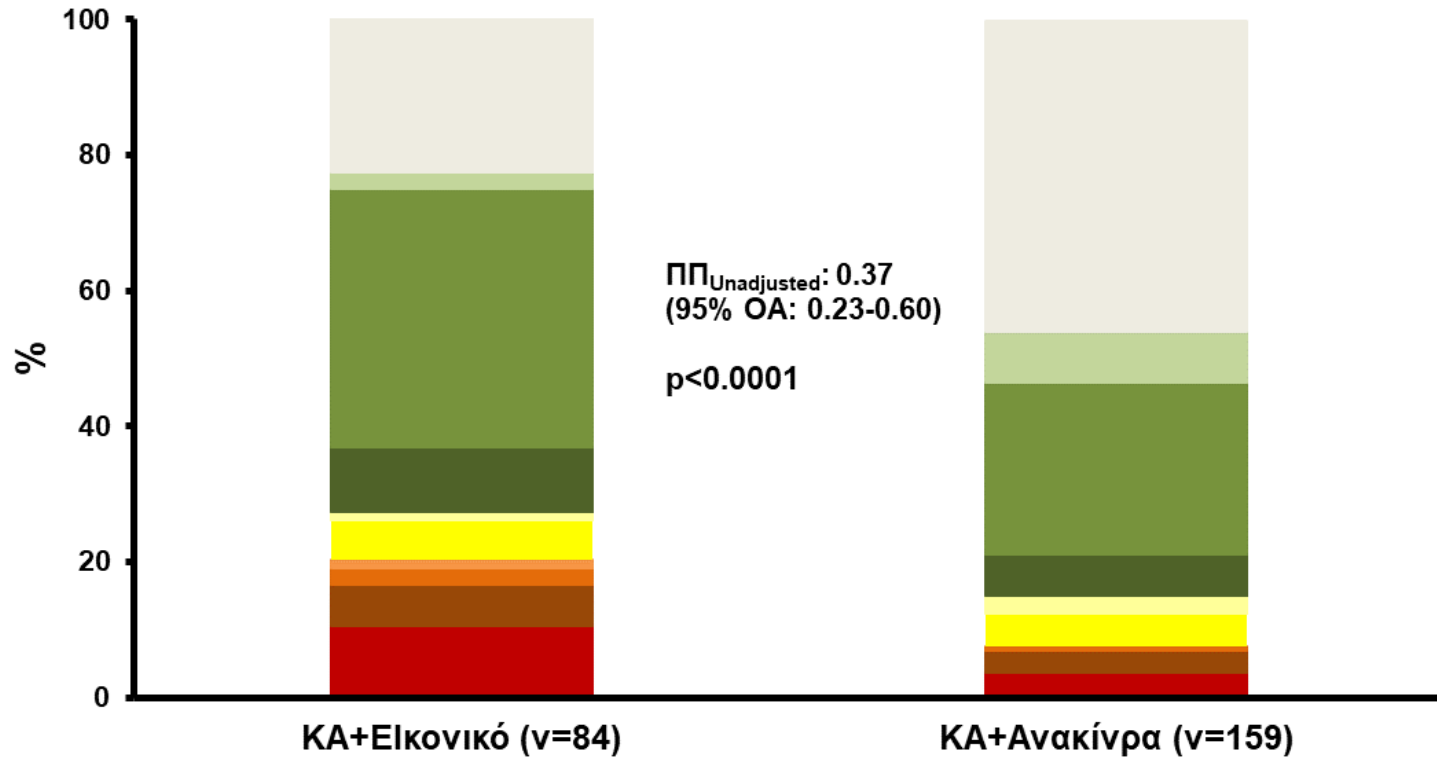
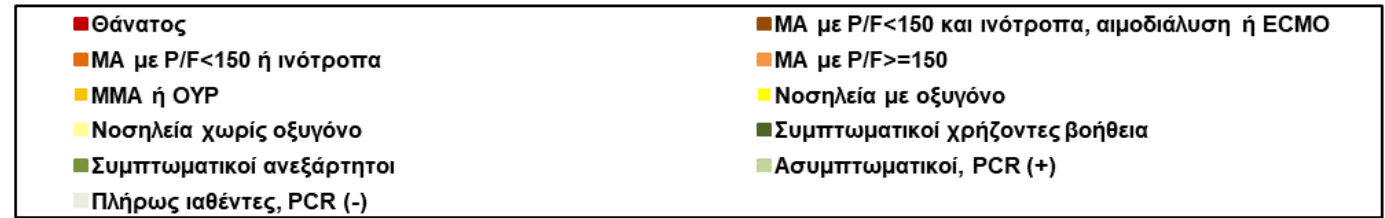
Εξέλιξη σε ΣΑΑ/θάνατο εντός 14 ημερών
σε ασθενείς με ≥ 2 σημεία



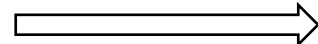
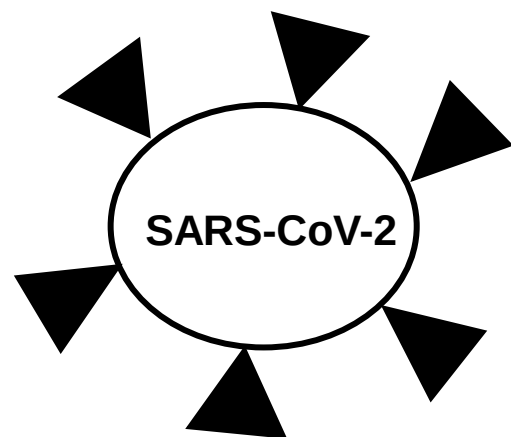
AST: ασπαραγινική αμινοτρασφεράση
CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
ΣΑΑ: σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια

WHOC-CPS OTAN ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ SCOPE ≥6

(Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. *Cell Reports Medicine* 2022, 3: 100560)



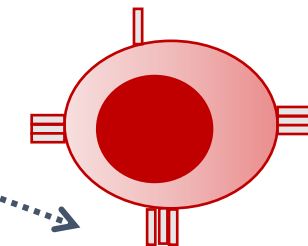
KA: Καθιερωμένη αγωγή
MA: μηχανικός αερισμός
MMA: μη παρεμβατικός αερισμός
N: αριθμός ασθενών
ΟΑ: όρια αξιοπιστίας
ΟΥΡ: οξυγόνο υψηλής ροής
ΠΠ: πηλίκο πιθανοτήτων
ECMO: εξωσωματική οξυγόνωση μεμβράνης
PCR: αλυσωτή αντίδραση πολυμεράσης
P/F: αναπνευστικό πηλίκο



Διηθήματα
↑CRP
↑D-dimers
↑AST/ALT

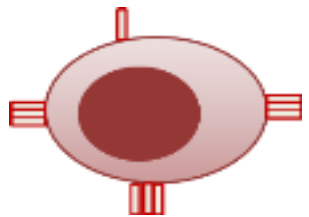
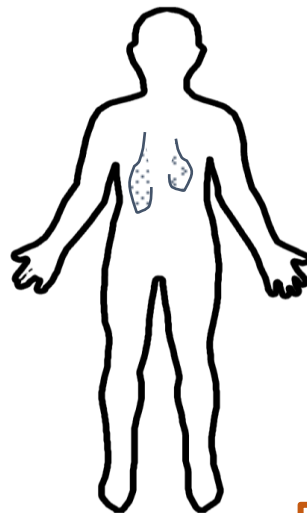


Επάρκεια
αντιγονικής
παρουσίας



Ενεργοποίηση μακροφάγων: IL-1β (25%)

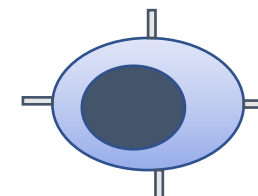
Ανοσιακή δυσρύθμιση: IL-6 (75%)



↑↑↑CRP/φερριτίνη/TGs
↑↑D-dimers
↑↑AST/ALT

↑↑TNFα
↑↑IL-1β
↑↑IL-6

Μέτρια αντιγονική
παρουσίαση



↑↑CRP
↑↑D-dimers
↑↑AST/ALT

Πλημμελής αντιγονική
παρουσίαση

↑↑TNFα
↑↑IL-6

↓↓ CD4-/CD8-/T17-
λεμφοκύτταρα
↓ B-λεμφοκύτταρα, ↓IgGs
↓↓ NKT-/NK-κύτταρα

Εισαγωγικά...



Θεραπευτικός αλγόριθμος ενήλικων μη-νοσηλεύομενων ασθενών με COVID-19*

(Αναθεώρηση 1-5-2022)

Εξω-νοσοκομειακός ασθενής με ήπια προς μέτρια νόσο (κορεσμός οξυγόνου >94% σε αέρα δωματίου), είτε έχει είτε δεν έχει παράγοντες κινδύνου (Βλ. **Παράρτημα 1**) για σοβαρή νόσο²

ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ να χορηγούνται τα παρακάτω σκευάσματα σε ασθενείς με COVID-19 που δεν νοσηλεύονται

- Ιβερμεκτίνη
- Δεξαμεθαζόνη ή άλλα κορτικοειδή
- Εισπνεόμενα φάρμακα εκτός αν ο ασθενής έχει ΧΑΠ ή/και άσθμα.
- Αζιθρομυκίνη ή Κλαριθρομυκίνη ή κινολόνες
- Ηπαρίνη ή άλλα αντιπηκτικά φάρμακα⁷
- Χλωροκίνη / Υδροξυχλωροκίνη
- Κολχικίνη