



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ

16<sup>ο</sup>

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ  
ΣΥΝΕΔΡΙΟ  
ΕΠΕΜΥ

με διεθνή συμμετοχή

SCIENTIFIC  
CONFERENCE ON THE  
MUSCULOSKELETAL HEALTH

Επιστημονικό Πρόγραμμα

3-6 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2024

Ξενοδοχείο Du Lac  
ΙΩΑΝΝΙΝΑ

[www.epemy.gr](http://www.epemy.gr)

[www.epemy.gr](http://www.epemy.gr)

ΙΩΑΝΝΙΝΑ  
ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ DU LAC  
3-6 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2024

ΔΙΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ  
ΣΥΝΕΔΡΙΑ II

«Covid και Long Covid»  
Ο SARS-CoV-2 συναντά τη  
Ρευματολογία,  
τη Γαστρεντερολογία  
και τη Δερματολογία

ΓΑΡΥΦΑΛΛΙΑ ΠΟΥΛΑΚΟΥ

ΑΝ. ΚΑΘ. ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Γ' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΟΜΩΝΥΜΟ  
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΚΠΑ

Γ.Γ. ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

# ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΚΡΟΥΣΗΣ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

## ***ΤΙΜΗΤΙΚΕΣ ΑΜΟΙΒΕΣ***

***GILEAD, MENARINI, MSD, PFIZER,  
ASTRA-ZENECA, SOBI, NORMA***

## ***ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΚΟΝΔΥΛΙΑ***

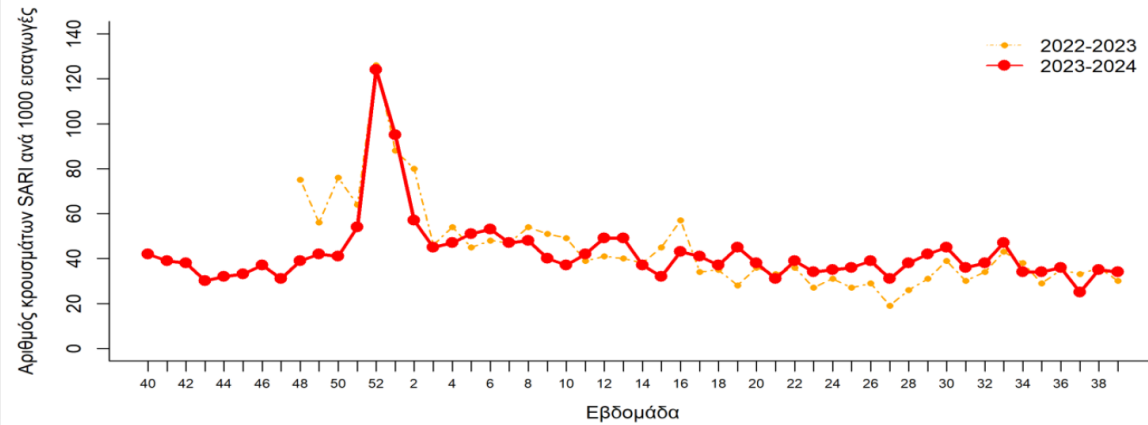
***University of Minnesota/University College London  
Hellenic Institute for the Study of Sepsis  
Bausch, Roche, Xenothera, FabNTech, Pfizer***



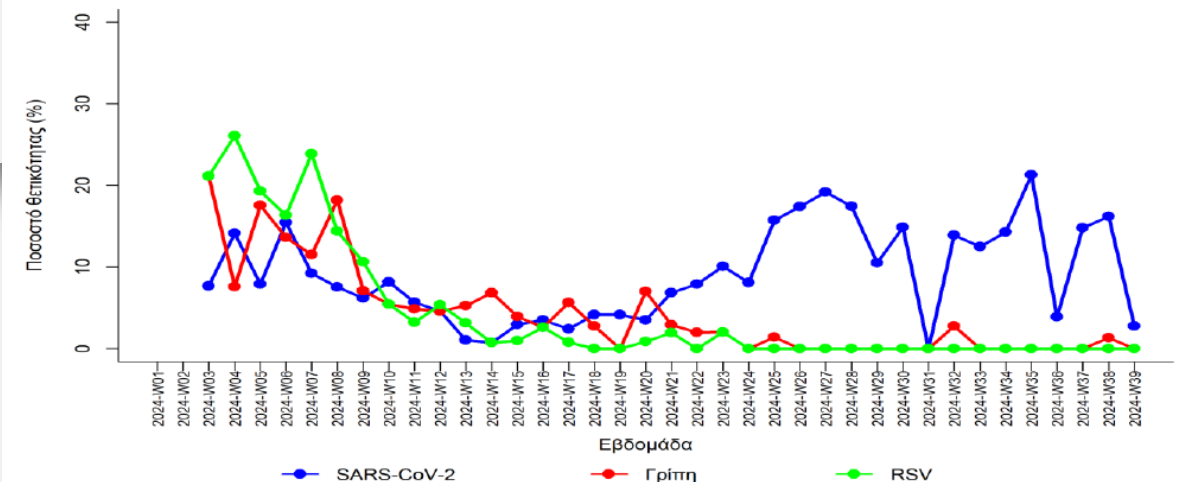
# *1. COVID-19*

# Δίκτυο επιτήρησης SARI 14 νοσοκομεία (severe acute respiratory infection)

Διάγραμμα 3. Αριθμός κρουσμάτων σοβαρής οξείας αναπνευστικής λοίμωξης (SARI) ανά 1.000 εισαγωγές, ανά εβδομάδα, σύνολο πληθυσμού που καλύπτεται από τα νοσοκομεία του δικτύου επιτήρησης SARI, 2022-2023, 2023-2024\*

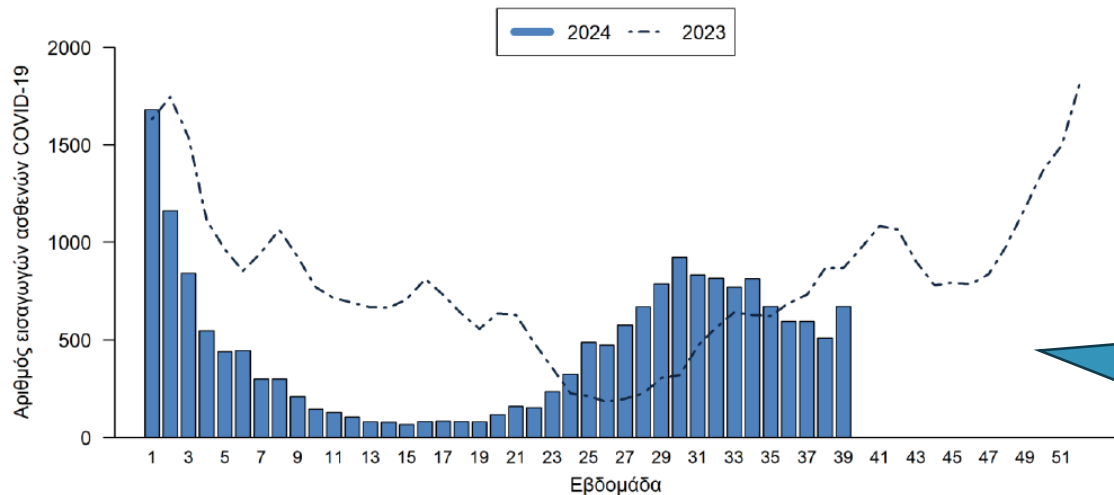


Διάγραμμα 6. Ποσοστό θετικότητας ρινοφαρυγγικών δειγμάτων για SARS-CoV-2, ιούς γρίπης και αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV), από ασθενείς με Σοβαρή Οξεία Λοίμωξη Αναπνευστικού (SARI), Δίκτυο Επιτήρησης SARI, σύνολο χώρας, εβδομάδα 03\*/2024 – εβδομάδα 39/2024



\*Η λειτουργία της εργαστηριακής επιτήρησης SARI ξεκίνησε την εβδομάδα 3/2024.

**Διάγραμμα 8.** Εβδομαδιαίος αριθμός νέων εισαγωγών κρουσμάτων με λοίμωξη COVID-19 στα νοσοκομεία της επικράτειας, σύνολο χώρας, 2023, 2024

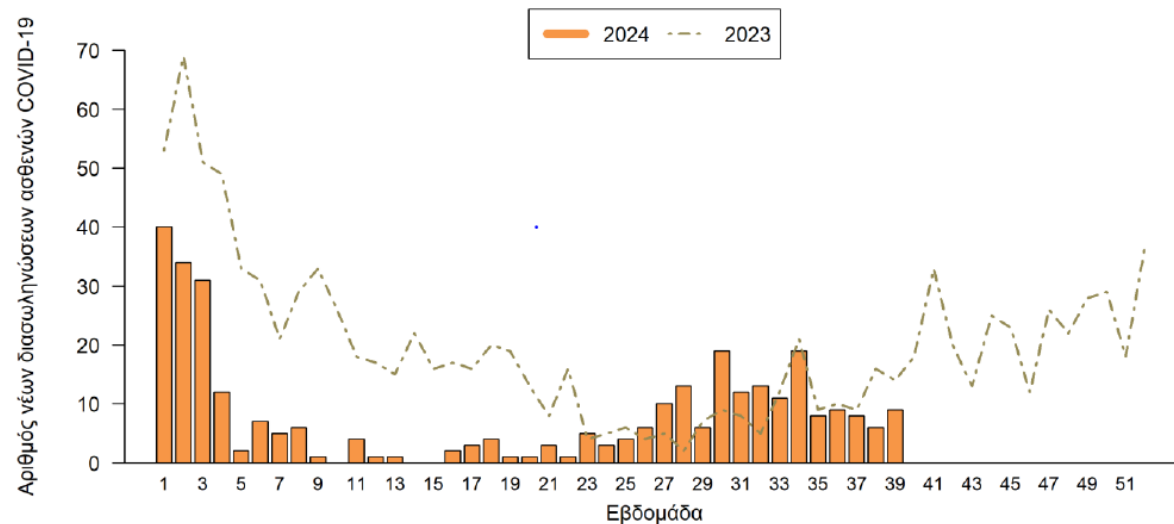


## Επιτήρηση Εισαγωγών και Θανάτων

Την εβδομάδα 39/2024 καταγράφηκαν 35 θάνατοι COVID-19. Ο μέσος εβδομαδιαίος αριθμός θανάτων κατά τις προηγούμενες τέσσερις εβδομάδες ήταν 29. Η διάμεση ηλικία των θανόντων ήταν τα 87 έτη (εύρος 57-98). Όλοι οι θανόντες είχαν υποκείμενο νόσημα ή/και ηλικία 70 ετών και άνω.

Ο αριθμός των νέων διασωληνώσεων COVID-19 την εβδομάδα 39/2024 ήταν εννέα. Ο μέσος εβδομαδιαίος αριθμός νέων διασωληνώσεων κατά τις προηγούμενες τέσσερις εβδομάδες ήταν οχτώ. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 76,5 έτη (εύρος: 54-89 έτη), ενώ όλοι οι ασθενείς είχαν υποκείμενο νόσημα ή/και ηλικία 70 ετών και άνω.

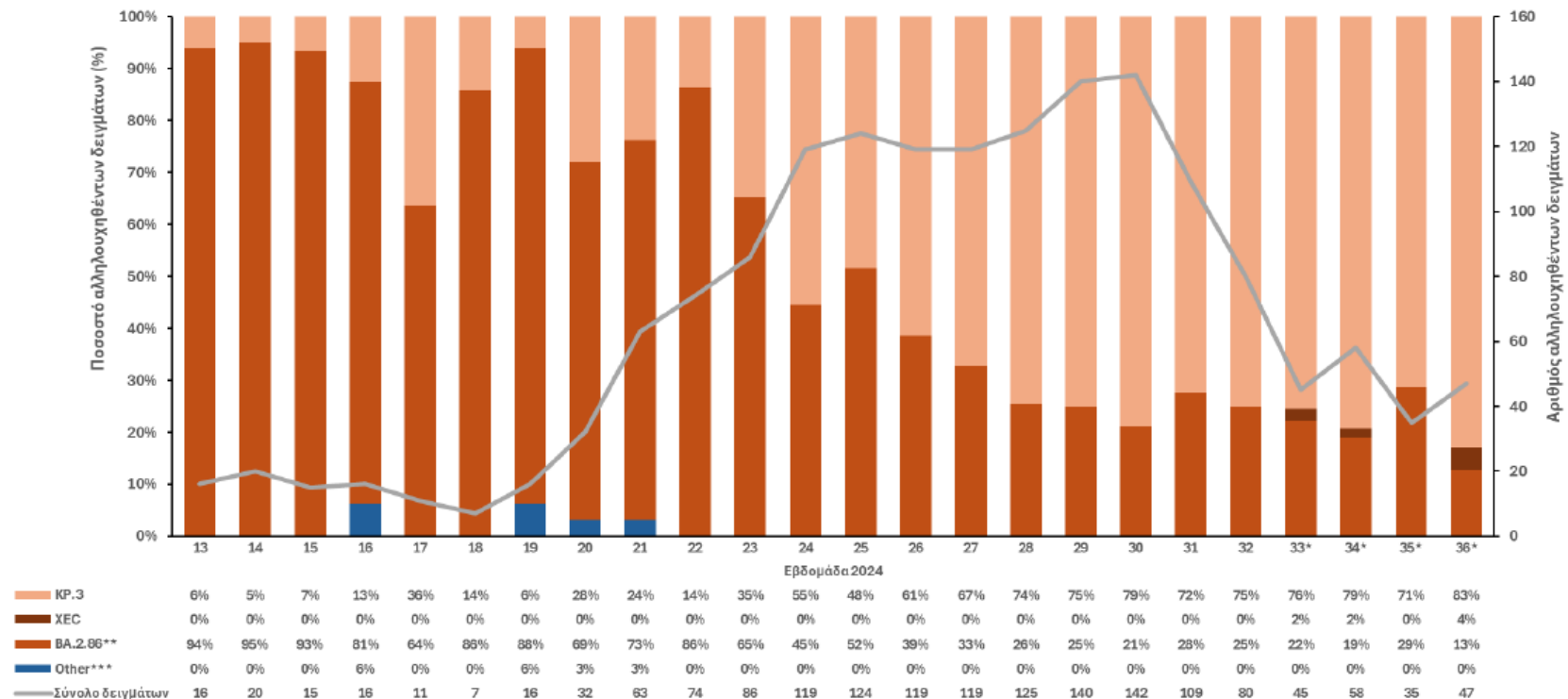
**Διάγραμμα 9.** Εβδομαδιαίος αριθμός νέων διασωληνώσεων ασθενών COVID-19, σύνολο χώρας, 2023, 2024



# Επικρατούσα παραλλαγή και αναδυόμενες

- Από την αρχή του έτους, το στέλεχος που έχει επικρατήσει στις ανιχνεύσεις είναι το BA.2.86.
- Από τις 27/9/2024 το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης Νοσημάτων (ECDC) και το Ευρωπαϊκό Γραφείο του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO-EURO) αναγνώρισαν ως στέλεχος ενδιαφέροντος την υπο-παραλλαγή KP.3 της BA.2.86.
- Επιπλέον, εντάχθηκε στα στελέχη υπό παρακολούθηση, η υπο-παραλλαγή XEC της BA.2.86.

Διάγραμμα 16. Ποσοστό αλληλουξηθέντων δειγμάτων ανά παραλλαγή επιδημιολογικού ενδιαφέροντος, ανά εβδομάδα



# Τρέχουσα κατάσταση COVID-19 στους νοσηλευόμενους

1. Οι νοσηλείες είναι σε υψηλά επίπεδα αλλά με πτωτική τάση και κυρίως αφορούν
  - ασθενείς με συννοσηρότητες που απορρυθμίζονται λόγω COVID-19, πυρετού, έλλειψης συνοδού, παρότι η COVID-19 είναι ήπια ή αμιγώς εργαστηριακό εύρημα
  - ασθενείς που επιδεινώνονται ενδονοσοκομειακά (νοσοκομειακές λοιμώξεις, εισροφήσεις, πτώσεις, οργανικό ψυχοσύνδρομο, απορρύθμιση συννοσηροτήτων)
  - ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς που δεν «καθαρίζουν» τον ιό ή υποτροπιάζουν ή έχουν θετικό μόνο το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα
  - ασθενείς που ταξινομούνται αρχικά για 3ήμερη θεραπεία αλλά είναι ασαφής η ύπαρξη πνευμονίας (προϋπάρχοντα διηθήματα στον πνεύμονα, μη υποχώρηση του πυρετού κλπ) και η νοσηλεία του συμπαρασύρεται από τις συννοσηρότητές του
2. Η εμβολιαστική κάλυψη (επίκαιρος εμβολιασμός) των νοσηλευόμενων με παράγοντες κινδύνου είναι <5%  
(ο κανόνας είναι 3 δόσεις)
3. Η δυνατότητά μας να θεραπεύουμε τους ανοσοκατεσταλμένους με COVID-19 έχει βελτιωθεί

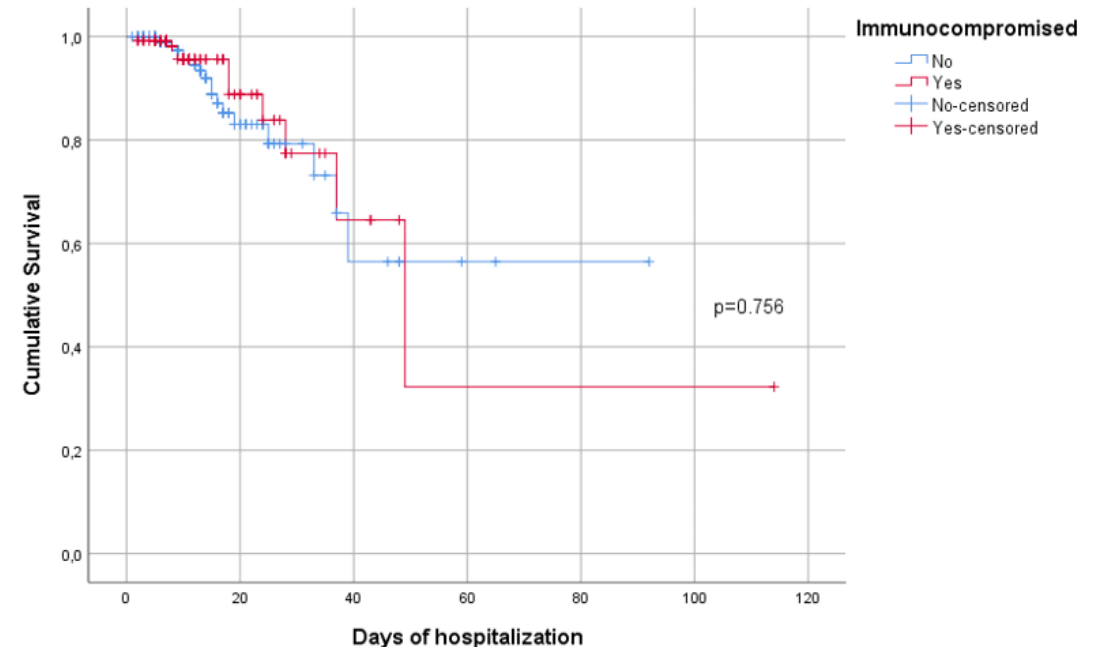
# Η εμπειρία της Γ'ΠΠ σε ανοσοκατεσταλμένους Καμπύλες επιβίωσης

Συλλέχθηκαν δεδομένα από 400 συνεχείς ασθενείς και αναλύθηκαν 393 (50.6% άντρες, μέση ηλικία 64.7 έτη, SD=16.1), εκ των οποίων 131 (33.3%) ήταν ανοσοκατεσταλμένοι με ιστορικό αιματολογικής κακοήθειας ή ρευματολογικής πάθησης.

Η πλειοψηφία στην εισαγωγή (n=211, 54%) είχαν σοβαρή νόσο COVID-19, βάσει κριτηρίων WHO, και είχαν εμβολιαστεί (n=209, 53.9%) έναντι της COVID-19.

Η διάμεση διάρκεια νοσηλείας [10, IQR(7-16)] ήταν στατιστικά μεγαλύτερη στους ανοσοκατεσταλμένους (p=0.036), ενώ η επιβίωση δεν διέφερε σημαντικά (p=0.756).

**Figure 1.** Kaplan-Meier survival curves for immunocompromised and non-immunocompromised patients





# Η εμπειρία της Γ'ΠΠ σε ανοσοκατεσταλμένους

		Σύνολο Πληθυσμού (n=363; 100%)	Ανοσοκαταστολή		P-value
			Όχι (n=262; 66.7%)	Ναι (n=131; 33.3%)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Φύλο</b>					
	Άνδρες	199 (50.6)	139 (53.1)	60 (45.8)	0.175+
	Γυναίκες	194 (49.4)	123 (46.9)	71 (54.2)	
<b>Ηλικία (έτη), μέσος (SD)</b>		64.7 (16.1)	64.3 (16.3)	65.4 (15.7)	0.544‡
<b>Συννοσηρότητες</b>		306 (77.9)	175 (66.8)	131 (100)	<0.001+
<b>Εμβολιασμός έναντι της COVID-19</b>		<b>209 (53.9)</b>	<b>124 (48.1)</b>	<b>85 (65.4)</b>	<b>0.001+</b>
<b>Νόσος COVID-19</b>					
	Ήπια/Μέτρια	180 (46)	127 (48.8)	53 (40.5)	0.116+
	Σοβαρή	211 (54)	133 (51.2)	78 (59.5)	
<b>Παραλλαγή</b>					
	Δέλτα	141 (35.9)	98 (37.4)	43 (32.8)	0.372+
	Όμικρον	252 (64.1)	164 (62.6)	88 (67.2)	
<b>Ηπατική Δυσλειτουργία (αύξηση τρανσαμινασών x3)</b>		60 (15,5)	48 (18.8)	12 (9.2)	0.014+
<b>Νεφρική Δυσλειτουργία (αύξηση κρεατινίνης κατά 30% ή τιμή &gt;1,3)</b>		62 (16,1)	50 (19.7)	12 (9.2)	0.008+
<b>Θρομβοπενία</b>		102 (26,5)	58 (22.6)	44 (34.4)	0.013+
<b>Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες), διάμεσος (IQR)</b>		<b>9 (6 – 14)</b>	<b>8 (5 – 14)</b>	<b>10 (7 – 16)</b>	<b>0,036‡‡</b>
<b>Διασωλήνωση</b>		<b>44 (11.2)</b>	<b>29 (11.7)</b>	<b>15 (11.5)</b>	<b>0.972</b>
<b>Θάνατος</b>		<b>30 (7.6)</b>	<b>20 (7.6)</b>	<b>10 (7.6)</b>	<b>&gt;0,999+</b>

# Η εμπειρία της Γ'ΠΠ σε ανοσοκατεσταλμένους Διασωλήνωση και θάνατος

Αιματολογικές παράμετροι, όπως οι λόγοι ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα (NLR) και αιμοπεταλίων προς λεμφοκύτταρα (PLR), και η βαρύτητα της νόσου κατά την εισαγωγή ήταν παράγοντας κινδύνου για διασωλήνωση

Η κατάσταση ανοσοκαταστολής δεν ήταν παράγοντας κινδύνου για διασωλήνωση και θάνατο

**Table 6.** Multiple logistic regression results, in a stepwise method, with intubation and death as dependent variables

Dependent variable	Independent variable	OR (95% CI)+	P-value
Intubation	COVID-19 disease (Severe vs Mild/ Moderate)	6.15 (2.31 – 16.34)	<0.001
	Immunocompromised (yes vs no)	0.74 (0.36 – 1.5)	0.400
	NLR (day 1) (>5.06 vs <5.06)	2.86 (1.27 – 6.44)	0.011
	PLR (day 1) (>262.2 vs < 262.2)	2.22 (1.02 – 4.85)	0.044
Death	COVID-19 disease (Severe vs Mild/ Moderate)	5,65 (1,17 – 27,25)	0,031
	Age (years)	1,08 (1,04 – 1,13)	<0,001
	Smoking		
	Yes vs No	3,88 (1,01 – 16,85)	0,049
	In the past vs No	2,96 (0,79 – 11,15)	0,108
	Vaccination against COVID-19 (yes vs no)	0,33 (0,12 – 0,9)	0,031
	Anti-CD 20 monotherapy (RITUXIMAB) (yes vs no)	220,28 (13,07 – 3713,87)	<0,001
	CRP (day 1) (>10 vs <10)	2,61 (1,01 – 6,78)	0,049
	NLR (day 1) (>4.82 vs <4.82)	3,92 (1,37 – 11,2)	0,011
Immunocompromised (yes vs no)	0,54 (0,17 – 1,73)	0,301	

+Odds Ratio (95% Confidence Interval)



## *2. Long COVID*

# Ορισμός



World Health Organization

- Το long COVID-19 σύνδρομο εμφανίζεται σε άτομα με ιστορικό πιθανής ή επιβεβαιωμένης λοίμωξης SARS-CoV-2, συνήθως 3 μήνες από την έναρξη του COVID-19 με συμπτώματα που διαρκούν τουλάχιστον 2 μήνες και δεν μπορούν να εξηγηθούν με εναλλακτική διάγνωση.
- Κοινά συμπτώματα περιλαμβάνουν κόπωση, δύσπνοια, γνωστική δυσλειτουργία αλλά και άλλα που γενικά έχουν **αντίκτυπο στην καθημερινή λειτουργικότητα**
- Τα συμπτώματα μπορεί να είναι πρωτοεμφανιζόμενα μετά την αρχική ανάρρωση από ένα οξύ επεισόδιο COVID19 ή να επιμείνουν από την αρχική ασθένεια.
- Τα συμπτώματα μπορεί επίσης να κυμαίνονται ή να υποτροπιάζουν με την πάροδο του χρόνου.

## Post COVID-19 condition



FACT SHEET

### 1. Definition

Post COVID-19 condition occurs in individuals with a history of probable or confirmed SARS-CoV-2 infection, usually 3 months from the onset of COVID-19 with symptoms that last for at least 2 months and cannot be explained by an alternative diagnosis. Common symptoms include fatigue, shortness of breath, cognitive dysfunction, but also others, which generally have an impact on everyday functioning. Symptoms may be new onset, following initial recovery from an acute COVID-19 episode, or persist from the initial illness. Symptoms may also fluctuate or relapse over time. A separate definition may be applicable for children (1).

Beside post COVID-19 condition, other terms are also used, such as long COVID, chronic COVID-19 syndrome and post-acute sequelae of COVID-19, however, there are differences.

### 3. Symptoms

Post COVID-19 condition can affect several body systems and a range of symptoms have been reported. The most common symptoms are listed here.

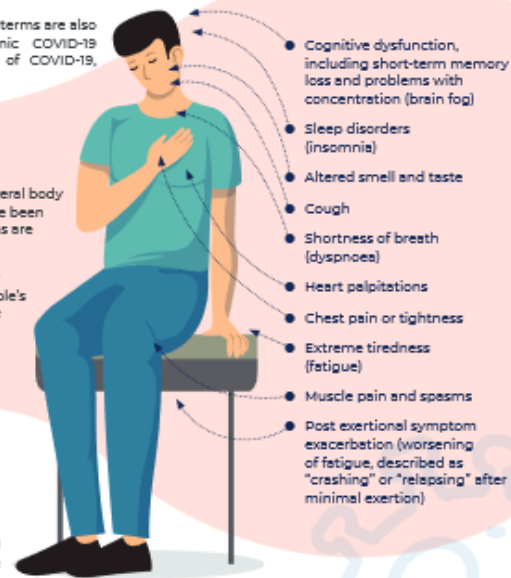
As post COVID-19 condition is new, our understanding of it, how it affects people's health, and potential safe and effective treatments, is limited but evolving.

### 4. Who is affected?

Post COVID-19 condition can arise irrespective of the severity of the initial COVID-19 symptoms, the variant of the SARS-CoV-2 virus or age. Many people living with post COVID-19 condition were previously fit and healthy.

### 2. How common is post COVID-19 condition?

Approximately 10–20% of COVID-19 patients experience lingering symptoms following an acute SARS-CoV-2 infection. As there have been millions of cases of COVID-19 in the European Region, the number of patients with the post COVID-19 condition is substantial.



# Ποιος/α ασθενής θα πρέπει να αξιολογείται για long-COVID;

- Οι Ευρωπαϊκές οδηγίες τονίζουν πως άλλες σοβαρές/απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις θα πρέπει να αποκλειστούν πριν από τη πιθανή διάγνωση του long COVID.
- Αυτές περιλαμβάνουν καταστάσεις υγείας που προϋπήρχαν χωρίς να έχουν διαγνωστεί (π.χ. κακοήθεια) ή επιπλοκές του οξέος COVID-19 (π.χ. θρομβοεμβολικά επεισόδια, μυοπερικαρδίτιδα, εγκεφαλίτιδα).
- Η διερεύνηση για άλλες καταστάσεις θα πρέπει να καθοδηγείται από συμπτώματα, σημεία και άλλες εξετάσεις που πραγματοποιούνται σύμφωνα με την κρίση του θεράποντος ιατρού.
- **Το μακροχρόνιο COVID είναι μια διάγνωση εξ' αποκλεισμού.**

# U09.9 ένα σημαντικό βήμα στην αναγνώριση του συνδρόμου

[ICD-10-CM Codes](#) > [U00-U85](#) > [U00-U49](#) > [U09-](#) > 2024 ICD-10-CM Diagnosis Code

U09.9

▶ **2024 ICD-10-CM Diagnosis Code U09.9**  

**Post COVID-19 condition, unspecified**

2022 - New Code

2023

2024

Billable/Specific Code

- u09.9 is a billable/specific ICD-10-CM code that can be used to indicate a diagnosis for reimbursement purposes.
  - The 2024 edition of ICD-10-CM u09.9 became effective on October 1, 2023.
- 
- Η έλλειψη κωδικοποίησης ήταν παράγων επαύξησης του κοινωνικού και επαγγελματικού στιγματισμού

# Επίπτωση Long COVID: πόσο συχνό είναι;

- The incidence of Long COVID has been conservatively estimated at 10% of individuals infected by SARS-CoV2, a number likely underestimated due to under-reporting
- The incidence may vary from 10-30% among non-hospitalized cases to 50-70% among hospitalized counterparts

*Bull-Otterson L et al, 2022, Ceban F, et al, 2022*

- However, according to recent reports studying the specific impact of Omicron variant, 55% of non-hospitalized individuals had at least one Long COVID symptom 6-12 months post acute infection

*Luo J et al, 2023*

# Long COVID & its Economic Impact

*The November 2022 Household Pulse Survey found:*

**6.8%** of all American adults are currently experiencing long COVID



**78.5%** of adults who currently have long COVID have an activity limitation from the condition



**23.1%** of adults who currently have long COVID have significant activity limitations from the condition

*An August 2022 Brookings report found:*

**2 to 4 million** people are out of work due to long COVID

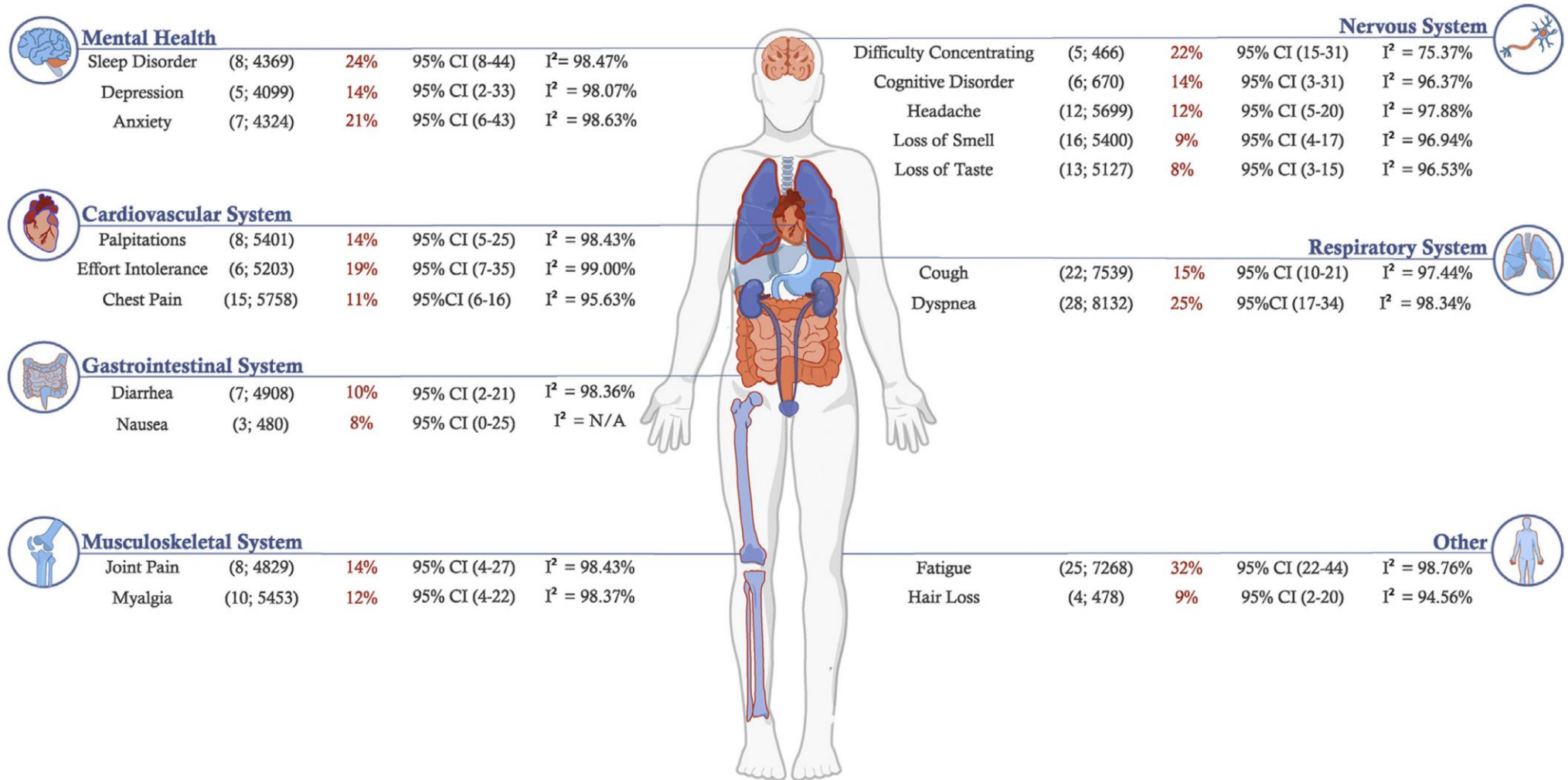


3 million people out of work due to long COVID translates to **\$168 billion a year** in lost earnings

**Sources:** National Center for Health Statistics, Long COVID, Household Pulse Survey, November 29, 2022.; New data shows long Covid is keeping as many as 4 million people out of work, Katie Bach, Brookings, August 24, 2022.

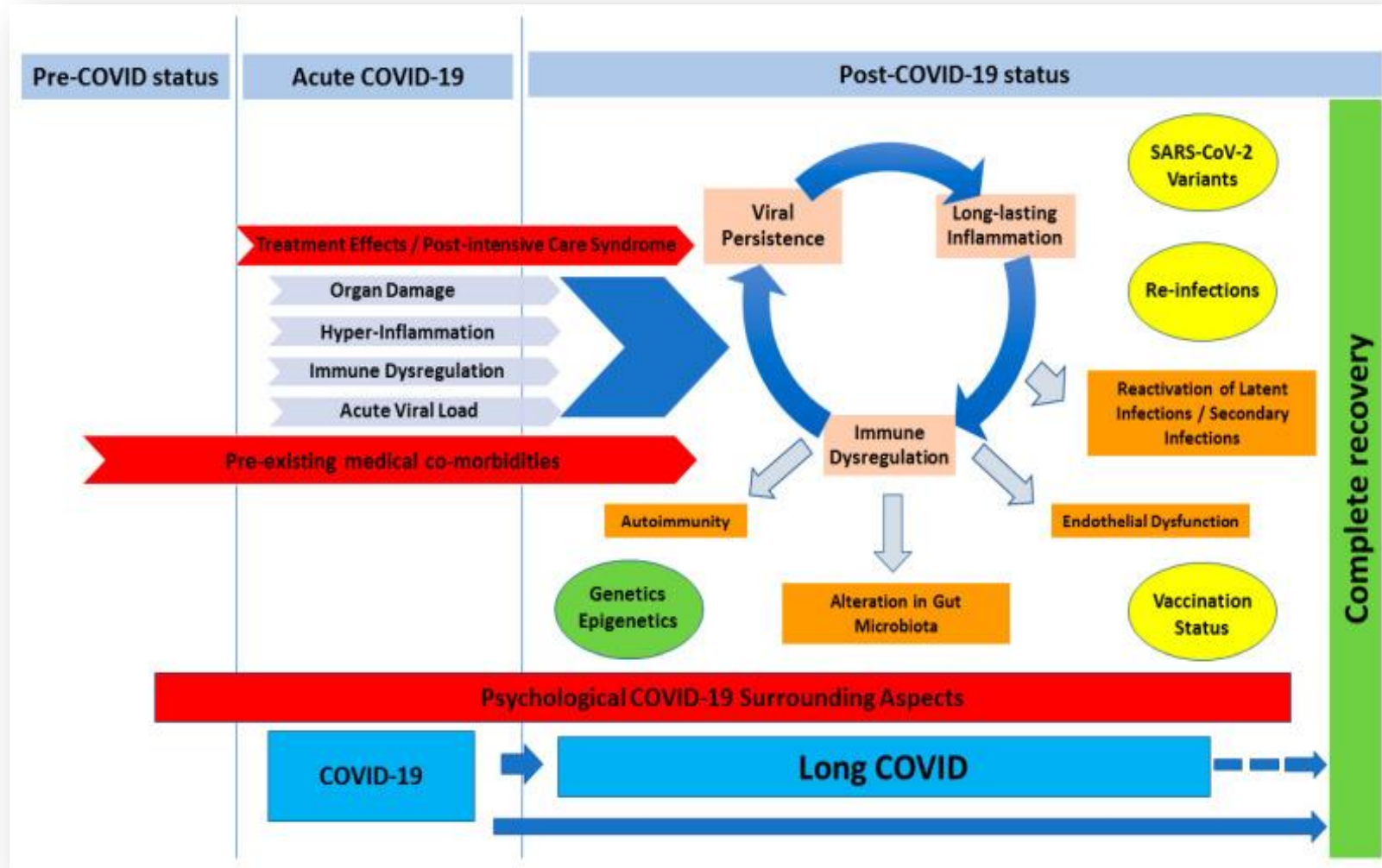


# PATIENT HETEROGENEITY: META-ANALYSIS OF 63 STUDIES (Alkodaymi MS, et al. *Clin Microbiol Infect* 2022; 28: 657)



# Pathophysiological transition from acute COVID-19 to Long-COVID

(Fernández-de-Las-Peñas C et al, 2023)

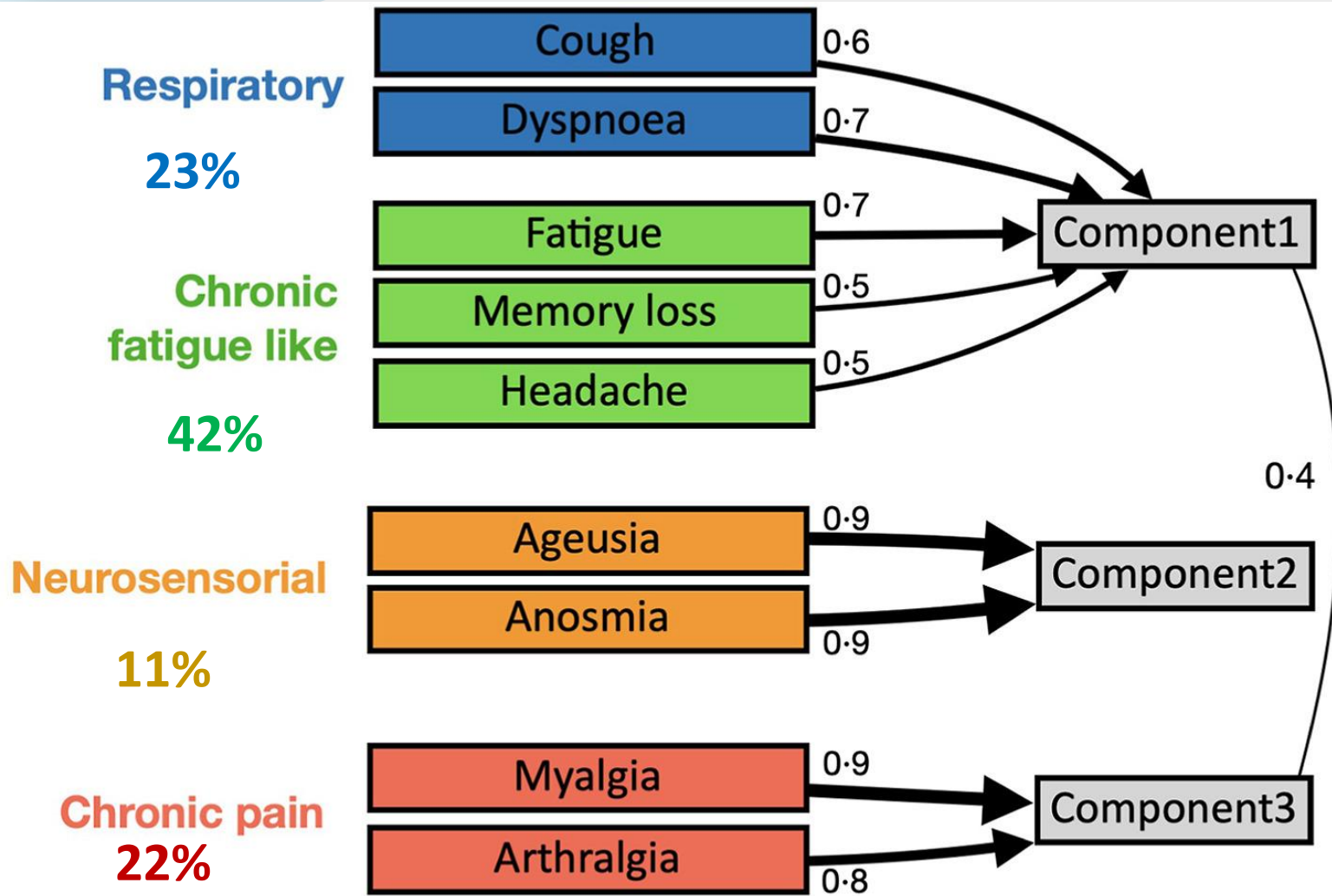


# Κλινικοί φαινότυποι, με ομαδοποιημένα συμπτώματα

Προσπάθεια αντιστοίχισης με Signature endotypes

# Clinical phenotypes and quality of life to define post-COVID-19 syndrome: a cluster analysis of the multinational, prospective ORCHESTRA cohort

Gentilotti E et al. eClinicalMedicine, Volume 62, 102107, 2023



Highest reduction in QoL was detected in REs and CPs

Vaccination and early treatment with monoclonal Ab reduced the risk of severe PCS ( $p = 0.01$  and  $p = 0.03$ , respectively).

# CIRCULATING CYTOKINES IN PATIENTS WITH FATIGUE

(Kovarik JJ, et al. *iScience* 2022; 26: 105717)

- Multi-omics study
- Healthy vaccinated (n= 13)
- Recovered (n=13)
- PACS with fatigue (n=13)

\*p<0.05

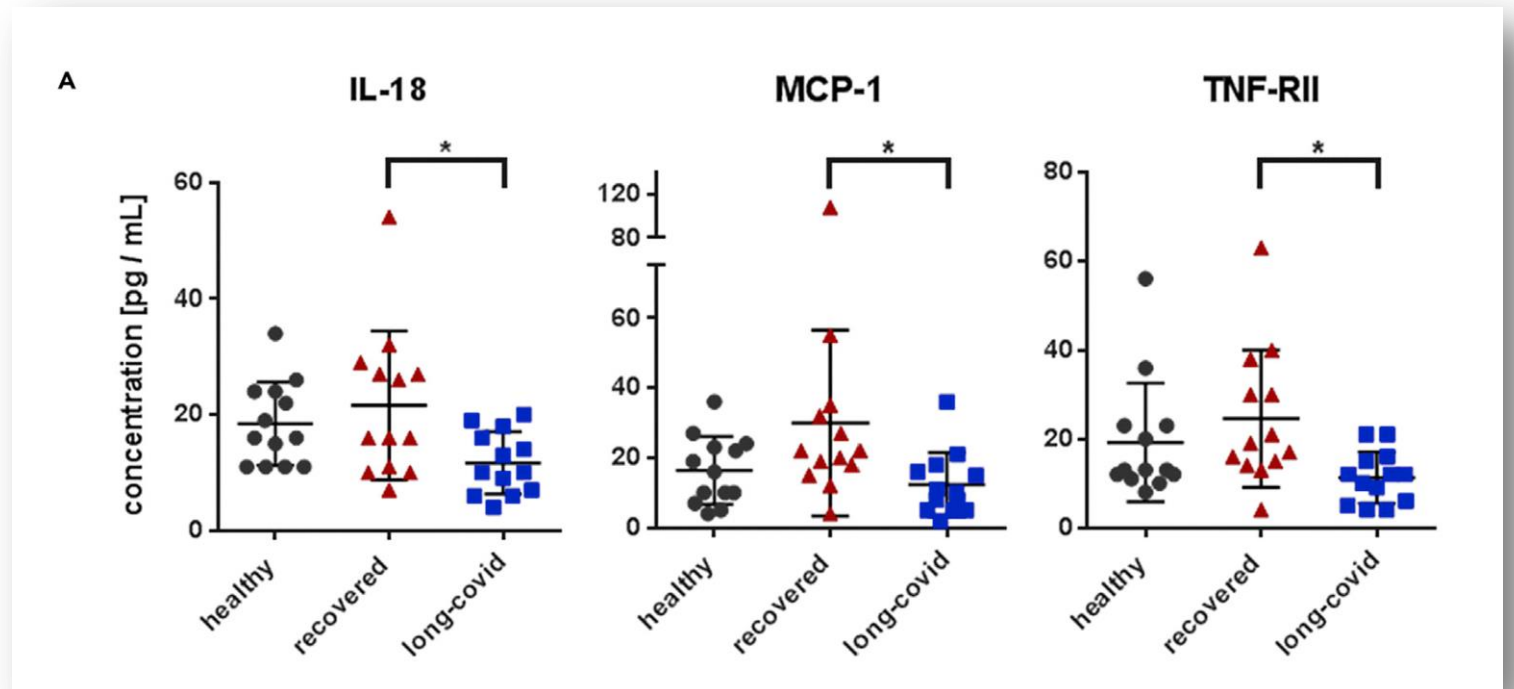
IL: interleukin

MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1

n: number of patients

PACS: post-acute COVID syndrome

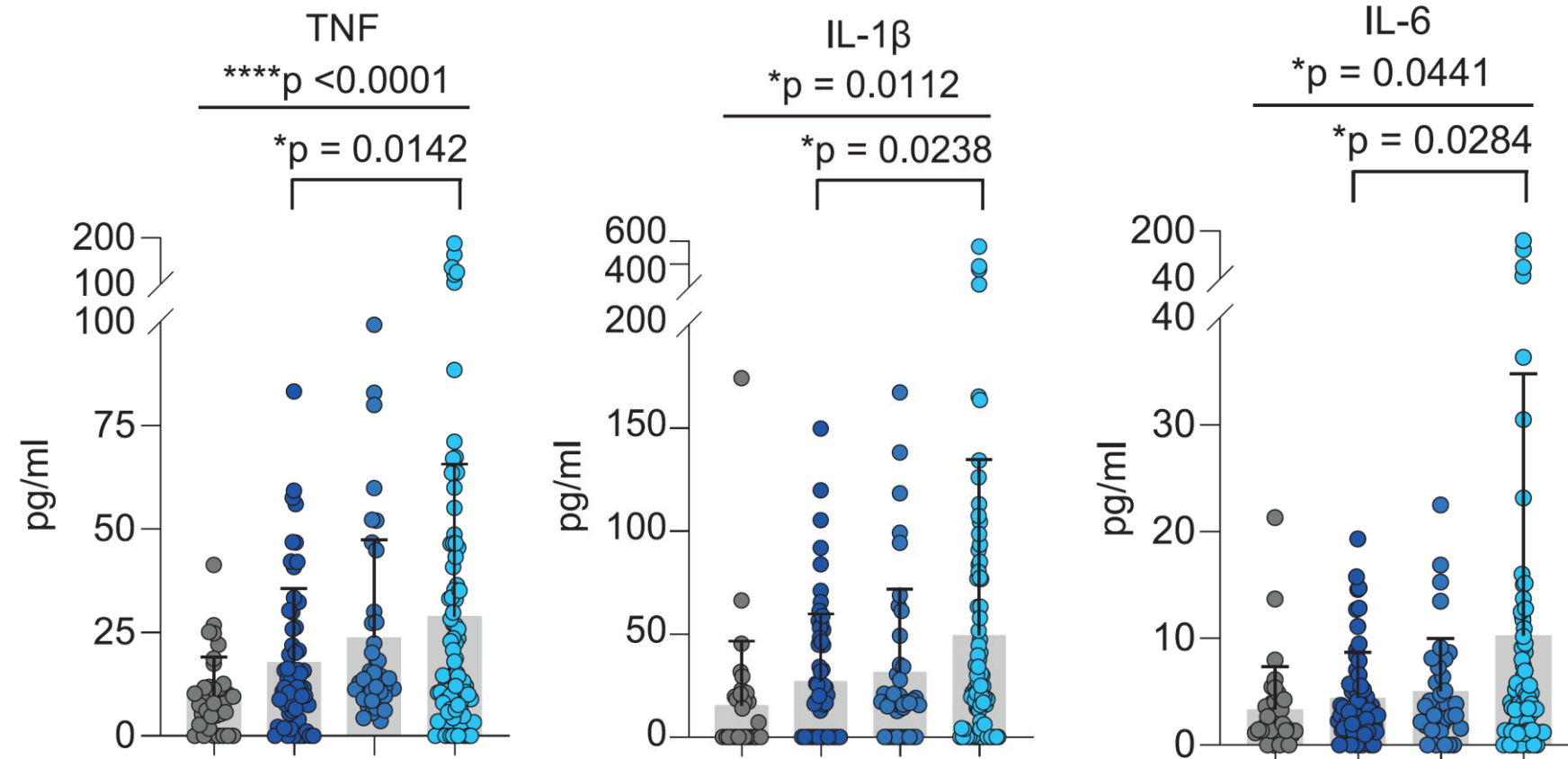
TNF-R: tumour necrosis factor receptor



# A CENTRAL ROLE FOR IL-6, IL-1 $\beta$ AND TNF $\alpha$ (Schultheiß C, et al. *iScience* 2022; 26: 105717)

- Healthy vaccinated (n= 36)
- History of COVID-19 (n= 258)

● no prior COVID-19  
● never PASC  
● resolved PASC  
● ongoing PASC



IL: intereleukin  
n: number of patients  
TNF: tumor necrosis factor

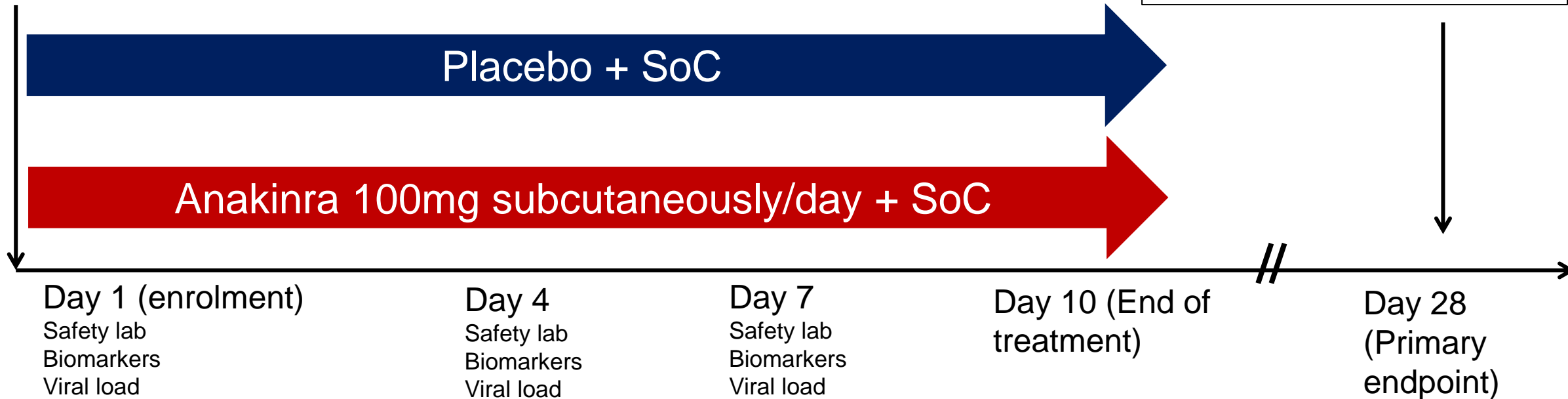
# THE SAVE-MORE, PIVOTAL RCT

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

## Inclusion criteria

- Age  $\geq 18$  years, both genders, ICF
- Confirmed SARS-CoV-2 infection
- LRTI: positive chest-X-ray or CT
- **Plasma suPAR  $\geq 6$ ng/ml**

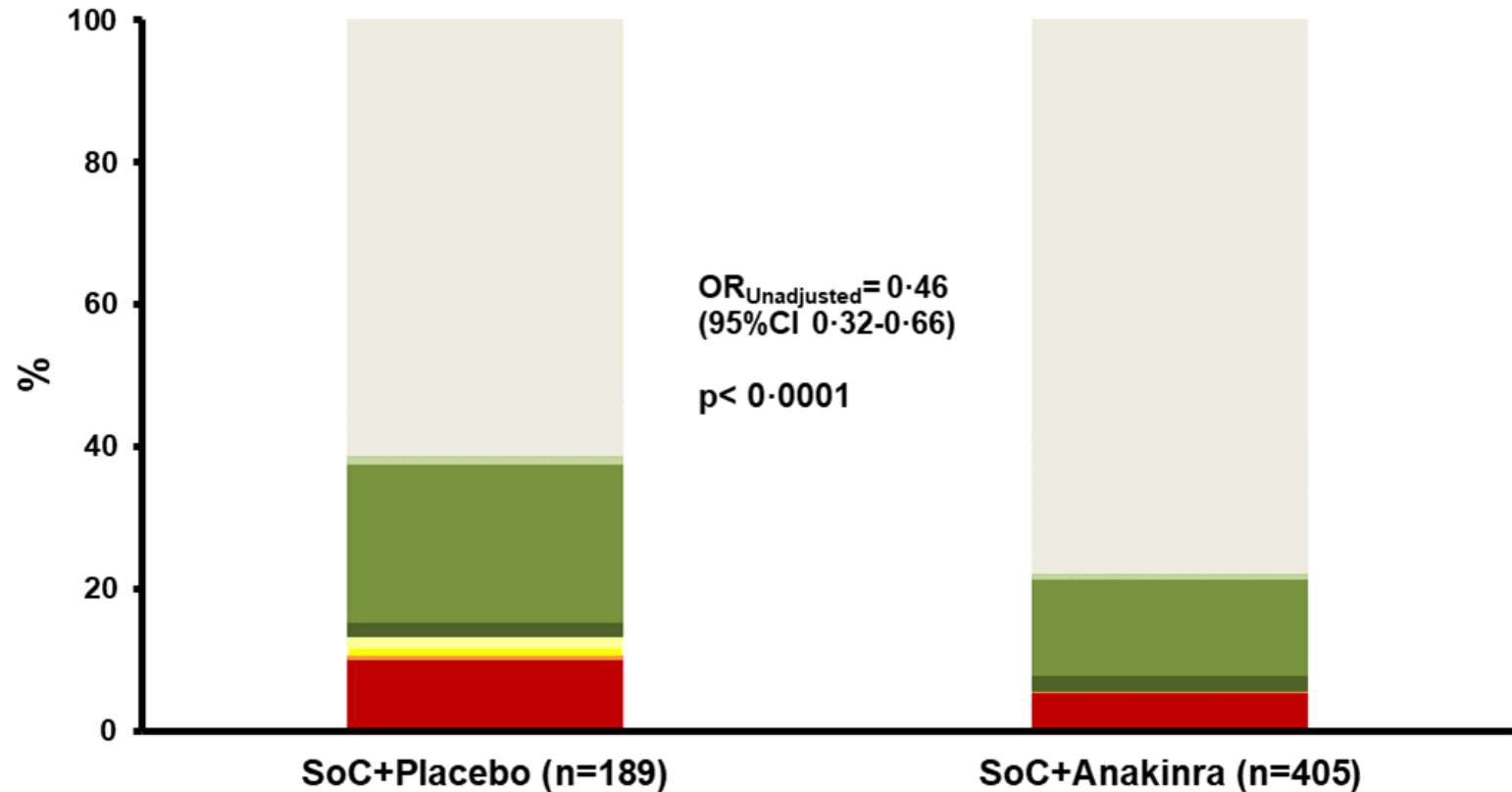
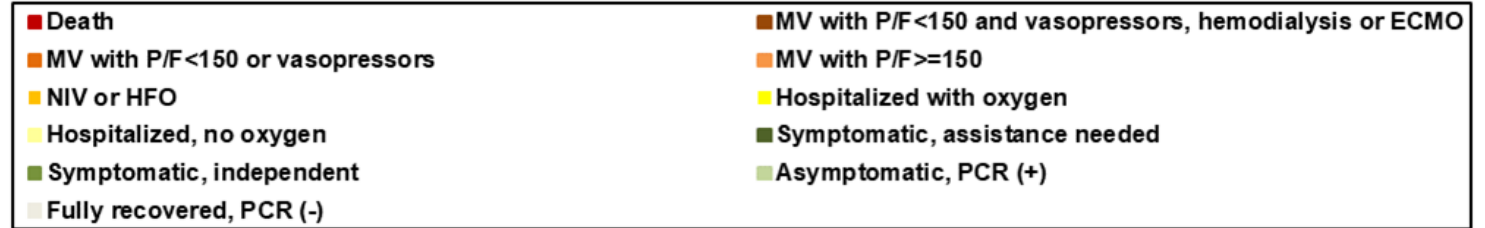
**PRIMARY ENDPOINT**  
11-point WHO ordinal scale



suPAR-guided Anakinra treatment for Validation of the risk and Early Management Of severe respiratory failure by COVID-19 (EudraCT number: 2020-005828-11)  
National Ethics Committee of Greece approval 161/20  
Comitato etico dell'istituto nazionale per le malattie infettive "LAZZARO SPALLANZANI" IRCCS of 01.02.2021  
[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) NCT04680949

CT: computed tomography  
ICF: written informed consent form  
LRTI: lower respiratory tract infection  
SOC: standard-of-care  
suPAR: soluble urokinase Plasminogen Activator Receptor

# 11-point WHO Clinical Progression ordinal Scale by day 90 (Akinosoglou K, et al. *eClinicalMedicine* 2023; 56: 101785)



CIs: confidence intervals  
 OR: odds ratio  
 MV: mechanical ventilation  
 NIV: non-invasive ventilation  
 PCR: polymerase chain reaction  
 SoC: standard-of-care



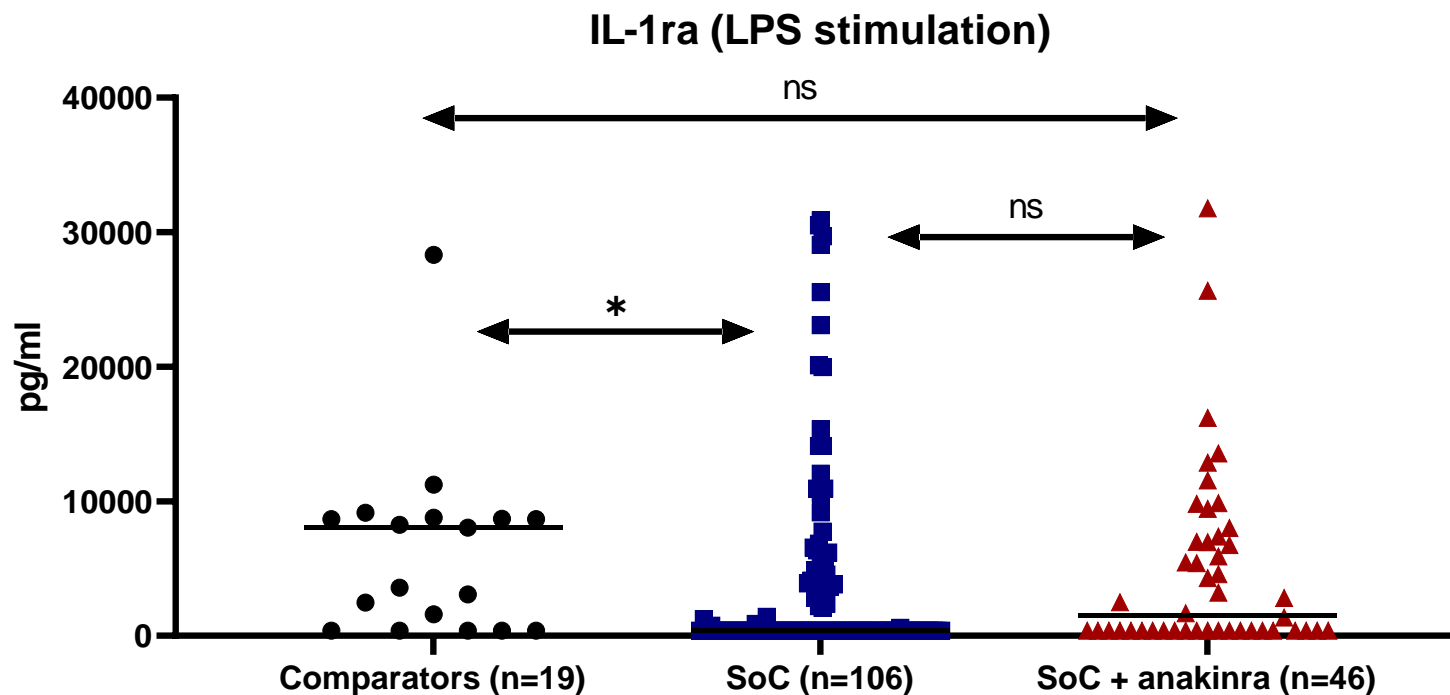
# MONOCYTES OF LONG-COVID HAVE DEFECTIVE PRODUCTION OF IL-1ra

## Δεδομένα της SAVE-MORE

Major characteristics of this immune dysregulation are the increased IL-1 $\beta$  and IL-6 production by monocytes, accompanied by attenuated Th2 responses and T17 responses.

Exaggerated Th2 responses are associated with fatigue, while hyper-production of IL-1 $\beta$  and IL-6 is associated with abnormal lung function.

Treatment with Anakinra (anti IL-1) during acute phase of the disease significantly decreased the incidence of PACS (by 40%), arguing for the importance of innate immune dysregulation for the long-term effects of COVID-19



\*p<0.05

IL: interleukin

LPS: lipopolysaccharide

n: number of patients

ns: non-significant

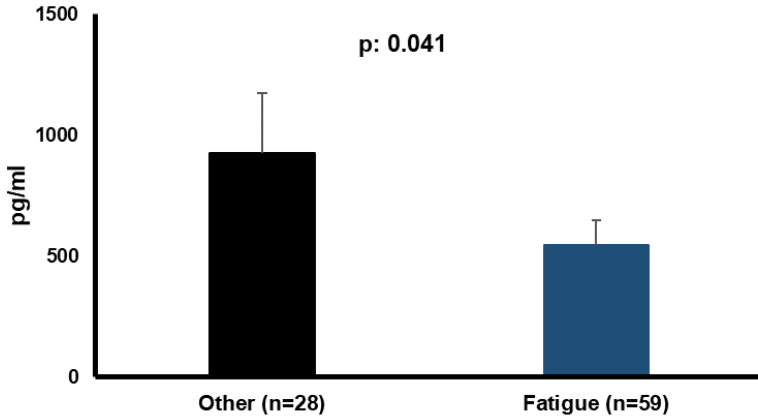
SoC: standard-of-care

# PATIENTS WITH LONG-COVID ARE DIVIDED INTO TWO IMMUNOTYPES

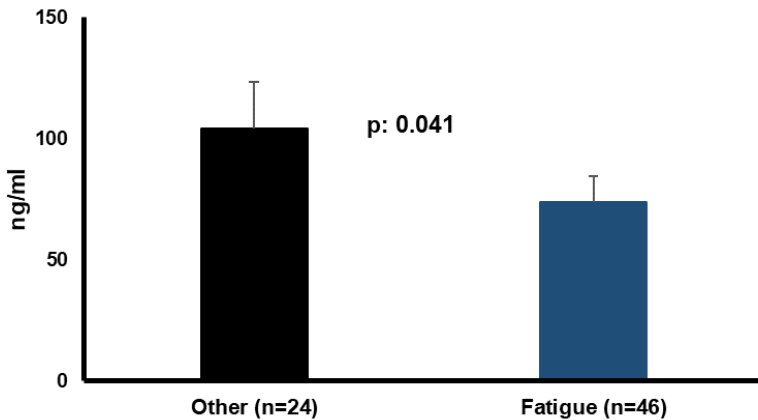
## SAVE LONG Μελέτη παρατήρησης

### A) Fatigue cluster (anti-inflammatory)

TNF from PBMCs

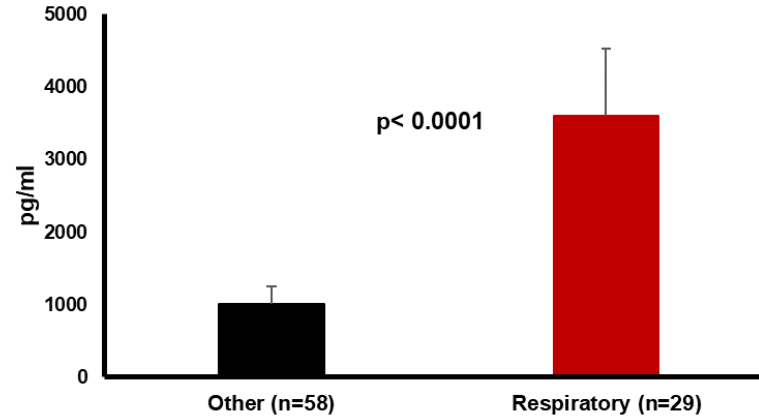


Serum MMP-9

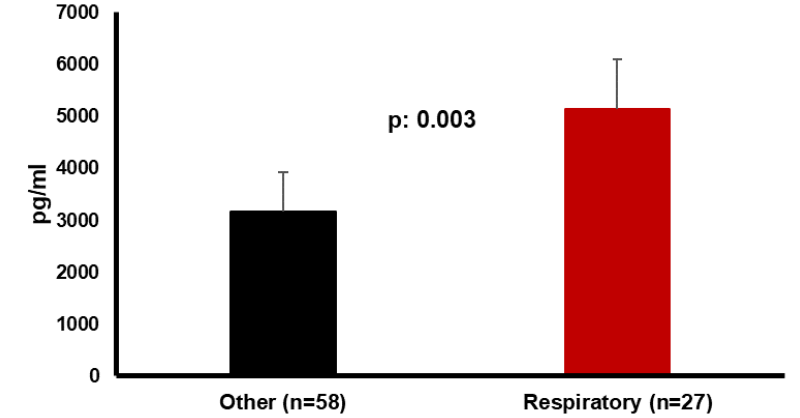


### B) Respiratory cluster (hyper-inflammatory, IL-1 driven)

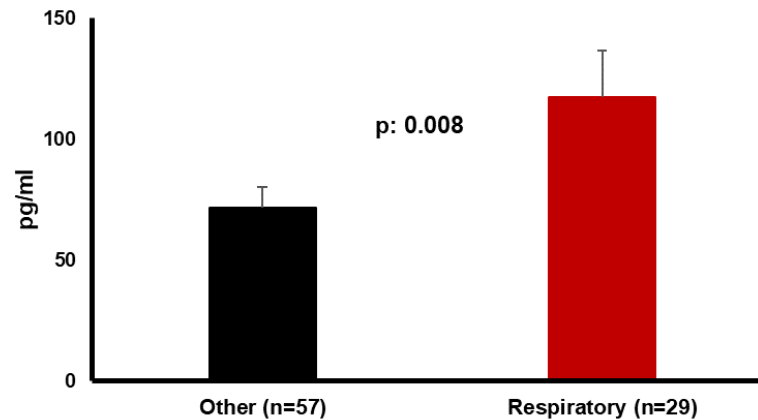
IL-1 $\beta$  from PBMCs



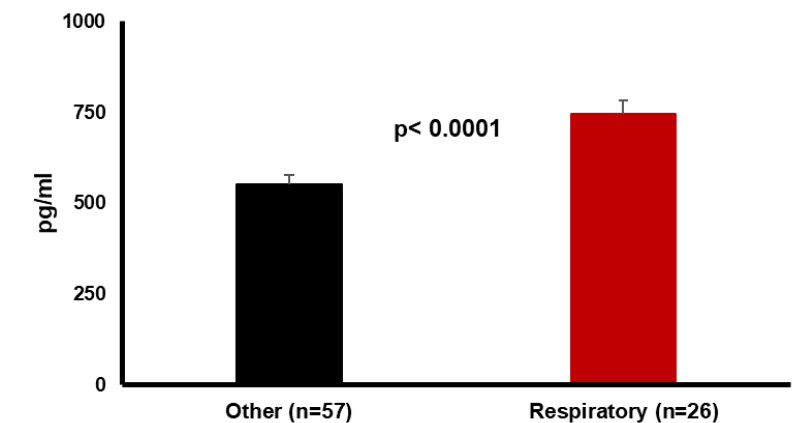
IL-1 $\alpha$  from PBMCs



Serum IL-17A



Serum sCD163



IL: interleukin  
MMP: metallo-proteinase  
PBMCs: peripheral blood mononuclear cells  
TNF: tumour necrosis factor

Ευγενική παραχώρηση διαφάνειας  
Καθ. Κ. Ε.Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης

# SAFETY AND EFFICACY OF ANAKINRA TREATMENT FOR PATIENTS WITH PERSISENT RESPIRATORY SYMPTOMS POST ACUTE COVID AND IMMUNE SYSTEM ACTIVATION

## Details

Status: Recruiting

Study Type: Interventional (Clinical Trial)

Study phase: II

Study sites: 15 sites in Greece, 1 site in Germany, 6 sites in Italy, 1 site in Spain

Target of enrolment: 181 participants

ClinicalTrials.gov Identifier: [NCT05926505](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05926505)

EudraCT number: 2023-000102-25

National Organization for Medicines Approval: IS24-23

## ***Objectives of the PRECISION RCT***

- Investigate the clinical benefit from Anakinra treatment in well-characterized patients with long-COVID driven by IL-1
- Develop tools for future clinical trials (biomarkers, endpoints) to be used in future trials for long-persisting hyper-inflammation driven by IL-1

# INCLUSION CRITERIA (PRECISION Phase II study)

- Written informed consent provided by the patient
- Age equal to or above 18 years
- Male or female gender
- Adequate method of contraception
- History of confirmed COVID-19 infection the last 90 days or more
- Symptoms compatible with PACS lasting for more than 2 months
- Parallel presence of two conditions: a) **impaired Lung Function tests** (defined as: DLCO<sub>cor</sub> <76% or TLC lower than normal or FVC lower than normal) AND b) **radiological findings in high resolution chest tomography compatible with inflammatory-like pattern** or mixed inflammatory-fibrotic pattern involving at least 15% of the total lung parenchyma. The inflammatory-like lesions are ground-glass opacities (GGO) and consolidation. The fibrotic pattern lesions are reticulation and honeycomb-like changes.
- Serum levels of IP-10 more than 250 pg/ml

**Screening period  
(2 weeks)**

**Study period A (4 weeks):  
Double-blind randomized**

**Study period B (4 weeks):  
Blind extension**

- Inclusion/exclusion criteria
- HRCT/lung function tests
- IP-10 >250 pg/ml

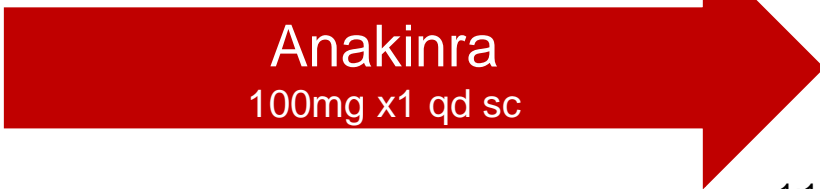
**IL-1-driven  
PACS**



1:1 randomization



Placebo



Anakinra  
100mg x1 qd sc

**PRIMARY ENDPOINT**  
Score of PACS  
progression reversal



Anakinra  
100mg x1 daily SC



Placebo



Anakinra  
100mg x1 qd sc

**SECONDARY  
ENDPOINTS**

**Week -2**

**Week 0**

- LVHF
- Walking test
- PBMC stimulation
- SF-36, VAS, ST/IT

**Week 4**

- Safety lab
- PBMC stimulation
- Proteomics
- Lung function tests
- LVHF
- HRCT
- SF-36, VAS, ST/IT

**Week 8**

- Safety lab
- Lung function tests
- LVHF
- HRCT
- SF-36, VAS, ST/IT

Impact of COVID-19 infection in quality of life of hospitalized patients with autoimmune conditions: experience from a single-center in Greece after the implementation of mass-vaccination programs against SARS-CoV-2

Amalia Papanikolopoulou<sup>1\*</sup>, Charalampos Charalampous<sup>1</sup>, Polyxeni Alexiou<sup>1</sup>, Athena-Eleni Psofaki<sup>1</sup>, Evangelia Voulgaraki<sup>1</sup>, Vissaria Sakka<sup>1</sup>, Konstantinos N Syrigos<sup>1</sup>, Garyfallia Poulakou<sup>1</sup>

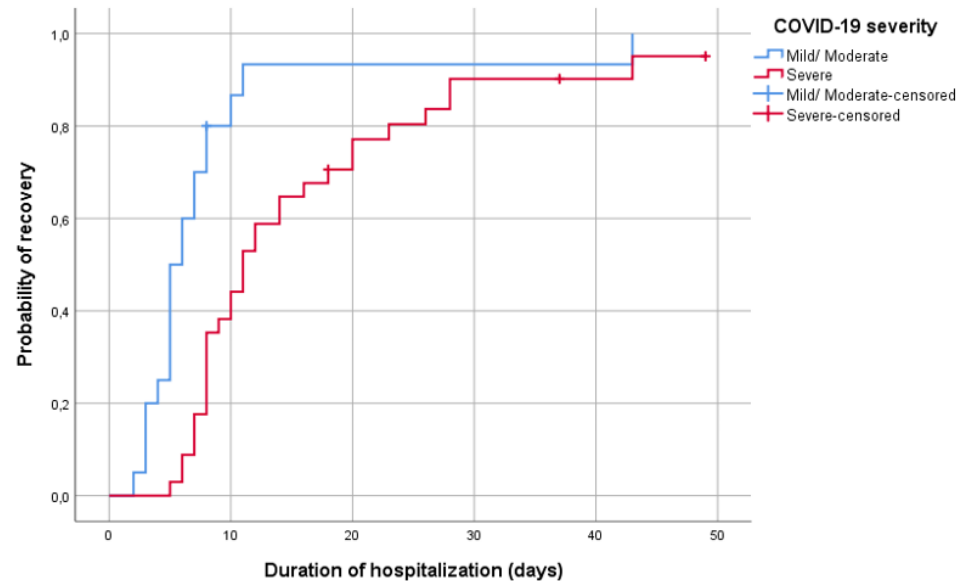
Submitted

	Total sample (n=54; 100%)	Mild / Moderate disease (n=20; 37%)	Severe disease (n=34; 63%)	P-value
	n (%)	n (%)	n (%)	
<i>Rheumatic disease related treatment</i>				
Anti-CD20 monotherapy	5 (9.3)	3 (15)	2 (5.9)	0.347++
Biologic DMARDs	16 (29.6)	9 (45.0)	7 (20.6)	<b>0.058+</b>
Conventional DMARDs	22 (40.7)	8 (40.0)	14 (41.2)	0.347++
JAK inhibitor (baricitinib)	2 (3.7)	2 (10)	0 (0)	0.133++
Steroids	22 (40.7)	10 (50)	12 (35.3)	0.288+
NSAIDs / colchicine	3 (5.6)	0 (0)	3 (8.8)	0.287++

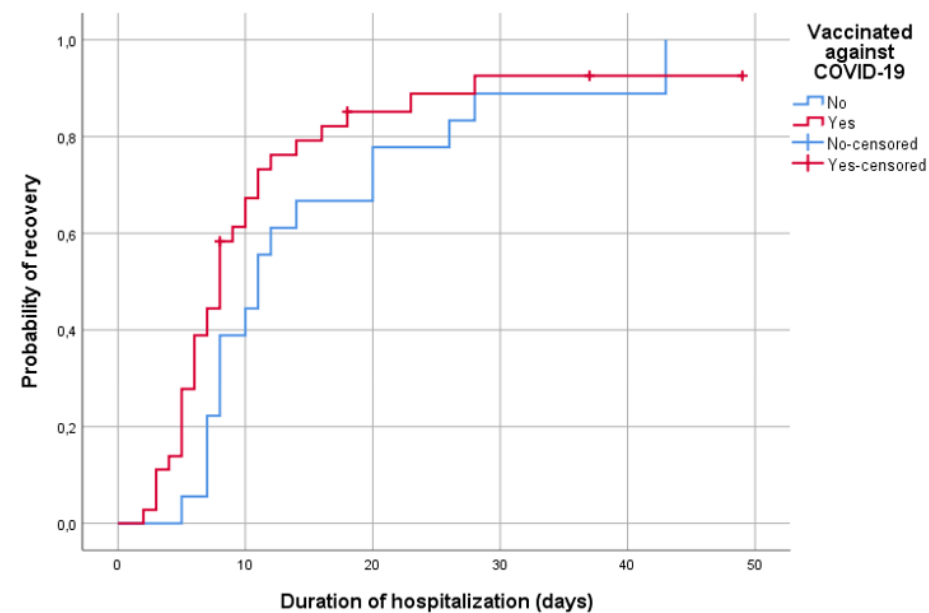
**Total 54 patients**

**female: n=31 (57.4%); mean age 64.9 (SD=15.5), the majority with RA (53.7%) and crude mortality n=4 (7.4%).**

**Figure 2.** Cumulative probability of recovery through hospitalization by COVID-19 severity at admission



**Figure 3.** Cumulative probability of recovery through hospitalization by being vaccinated against COVID-19



**Table 3.** Multiple Cox regression results for recovery

	HR	95% CI	P-value
<u>Gender (females vs males)</u>	0.98	0.54 – 1.79	0.942
<u>Age (years)</u>	0.97	0.94 – 0.99	<b>0.006</b>
Vaccinated against COVID-19 (yes vs no)	2.54	1.23 – 5.24	<b>0.012</b>
COVID-19 severity at admission (severe vs mild/moderate)	0.32	0.17 – 0.61	<b>0.001</b>
Active Disease (Yes, under treatment vs No)	1.15	0.52 – 2.59	0.728

HR: Hazard Ratio; 95% CI: 95% Confidence Interval

# QUALITY OF LIFE

Telephone assessment of quality of life of these patients was recorded prospectively using the Short Form Health Survey-36 (SF-36) questionnaire obtained 1 year after hospitalization.

Patients' QoL scores by COVID severity had no significant differences between the two groups. Greater duration of hospitalization was significantly associated with lower physical functioning ( $r=-0.52$ ;  $p=0.014$ ), lower physical role ( $r=-0.46$ ;  $p=0.030$ ) and physical summary component score ( $r=-0.49$ ;  $p=0.027$ ).

**In hospitalized patients with autoimmune conditions, severity of COVID-19 infection was correlated with greater time until recovery. Long duration of hospitalization was associated with a long-term impact on patients' QoL, highlighting the importance of ensuring early access to healthcare services for this particular subset of the patients.**



# LONG COVID, 2024

## POSSIBLE TREATMENT APPROACHES

### • NON-PHARMACOLOGICAL

- Respiratory rehabilitation for persistent respiratory symptoms
- Physical rehabilitation for fatigue and myalgia/arthralgia
- Lifestyle modification for headaches, fatigue
- Cognitive Behavioral Therapy
- Olfactory and taste training

**The most important challenge is still to find a therapeutic target that will block the relevant mechanism without further disturbances.**

### • PHARMACOLOGICAL

- Symptom-based (beta agonists for cough, sedatives for sleep disorders, antidepressants for psychiatric disorders, antifibrotics for lung disease, corticosteroids, etc)
- Interleukin-6 inhibitors (not established in clinical trials; Anakinra, etc)

### PREVENTION OF LONG COVID

- Early antiviral treatment during the acute COVID-19 infection decreases the incidence of Long Covid
- Vaccination against SARS-CoV-2

# ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ LONG COVID ΕΙΝΑΙ ΑΝΑΓΚΑΙΑ Η ΣΤΟΧΕΥΣΗ ΣΕ ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΟΥ ΒΑΣΙΖΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΑΚΡΙΒΕΙΑΣ



**Σας ευχαριστώ πολύ!**