

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ»

# Ανοσοπαρέμβαση στην COVID-19

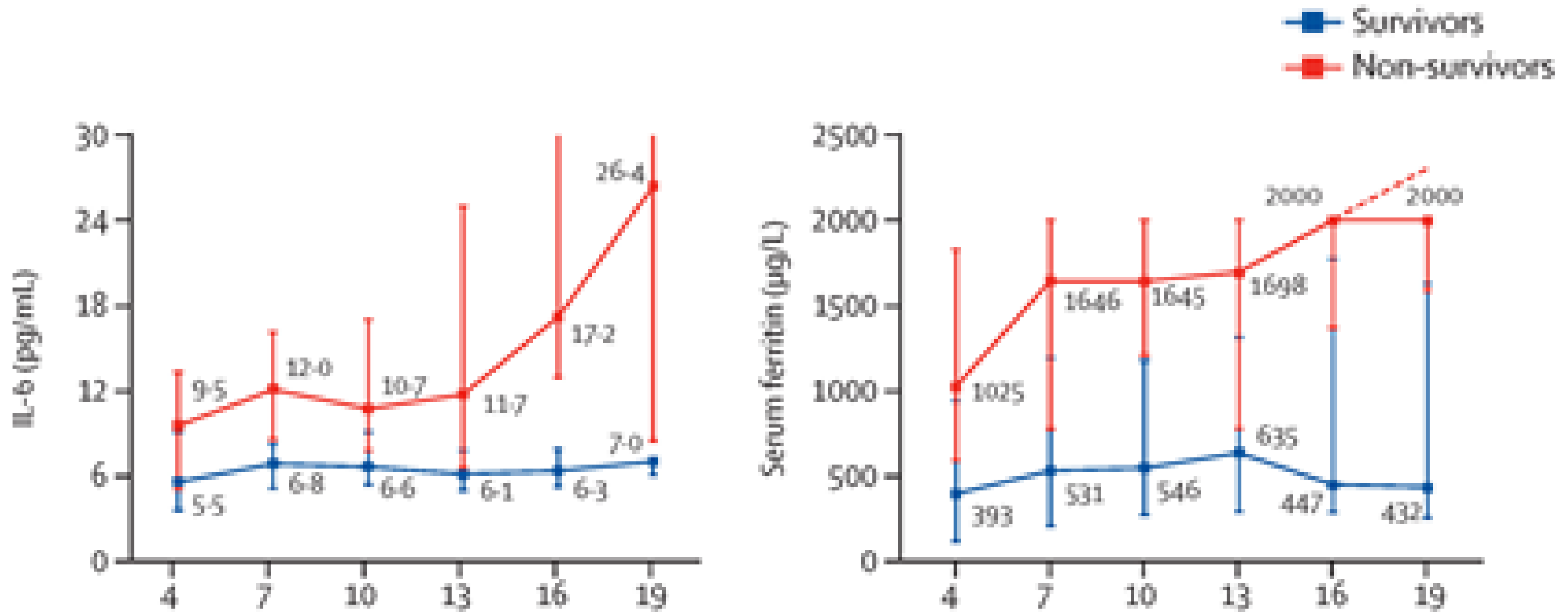
*Ευδοξία Κυριαζοπούλου, MD, MSc, PhD*

*Παθολόγος-Επιμελήτρια Β, Β΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας ΕΚΠΑ, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ*

*Μεταδιδάκτωρ Ερευνητής, Δ΄ Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ*

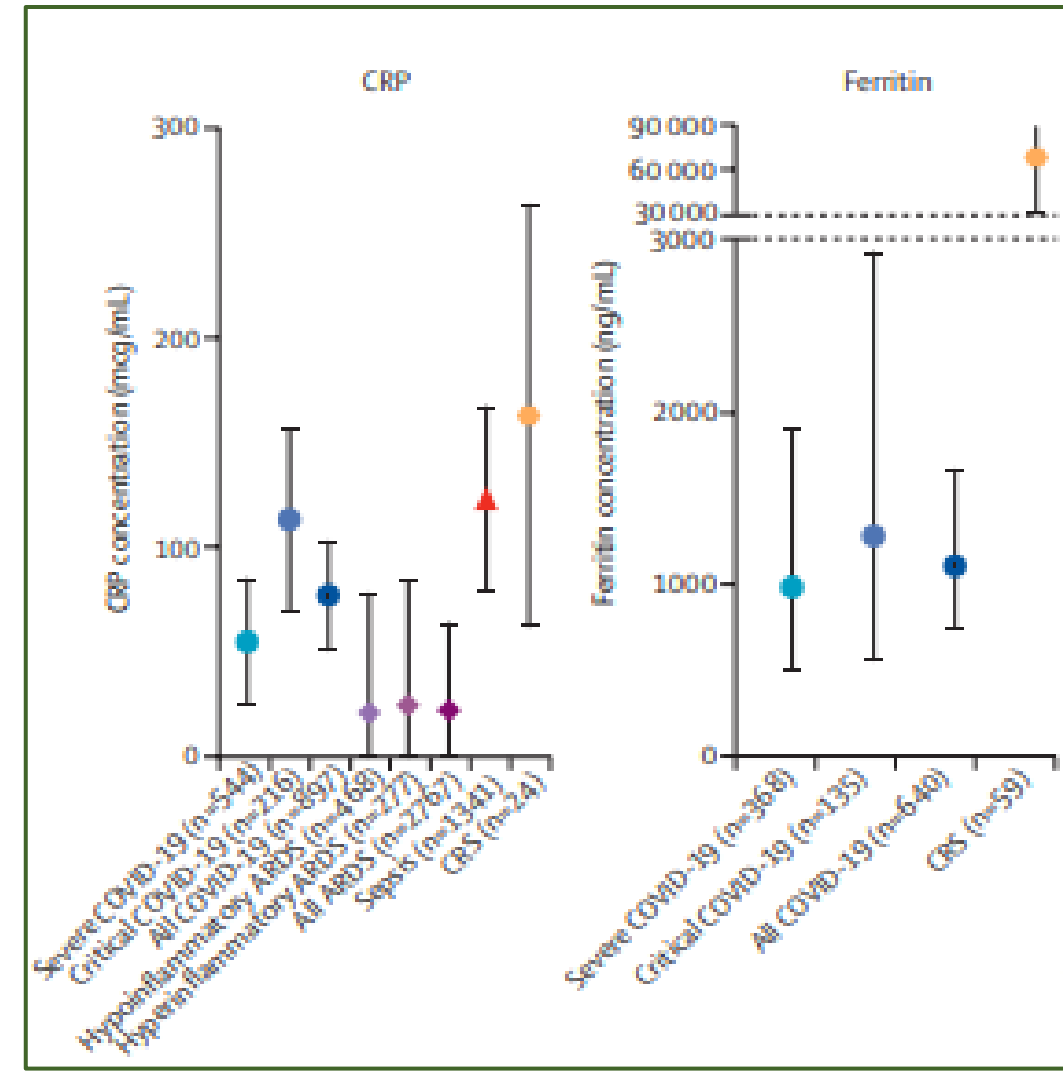
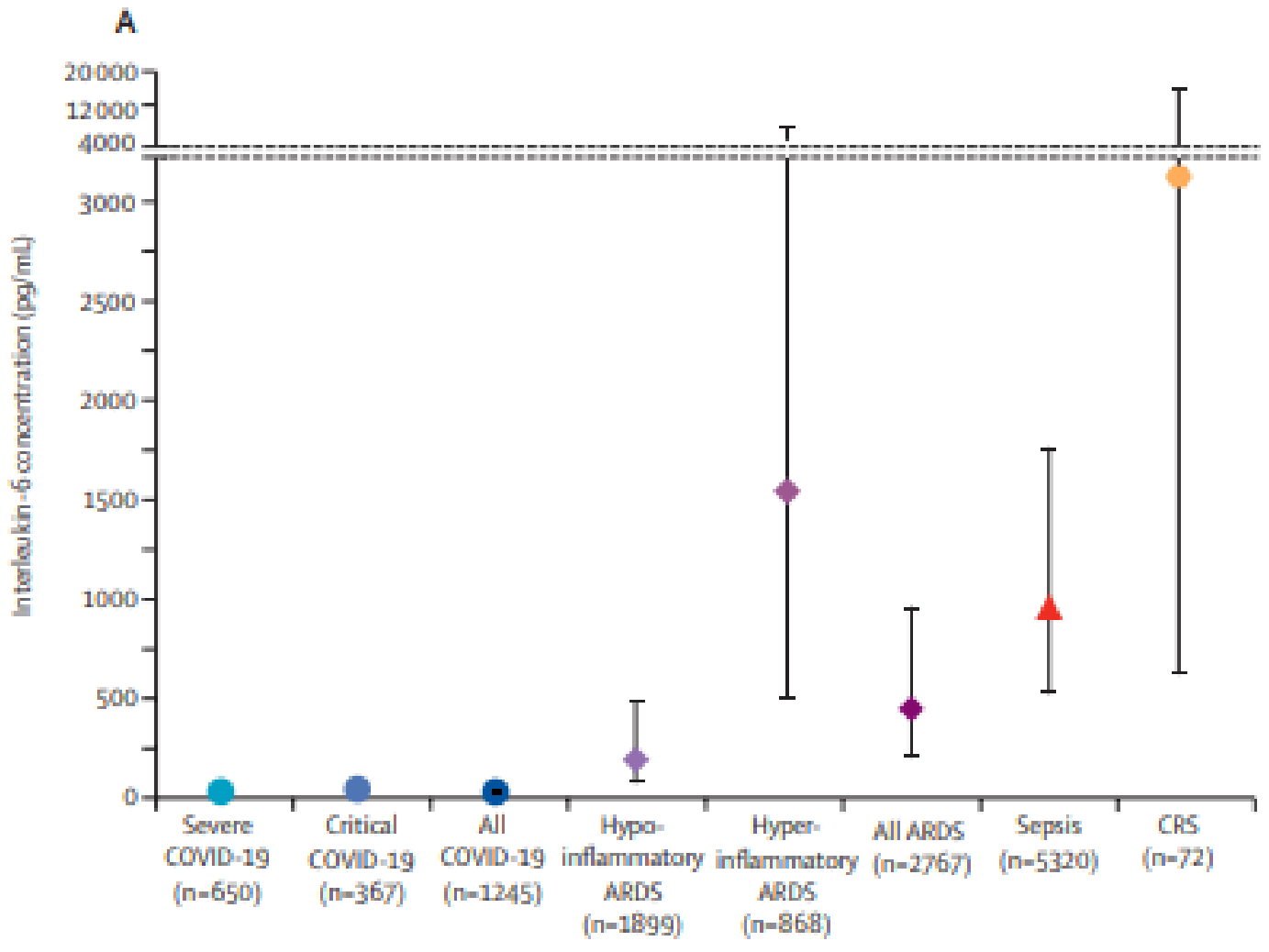
# ΥΠΕΡ-ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΣΤΗΝ COVID-19

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



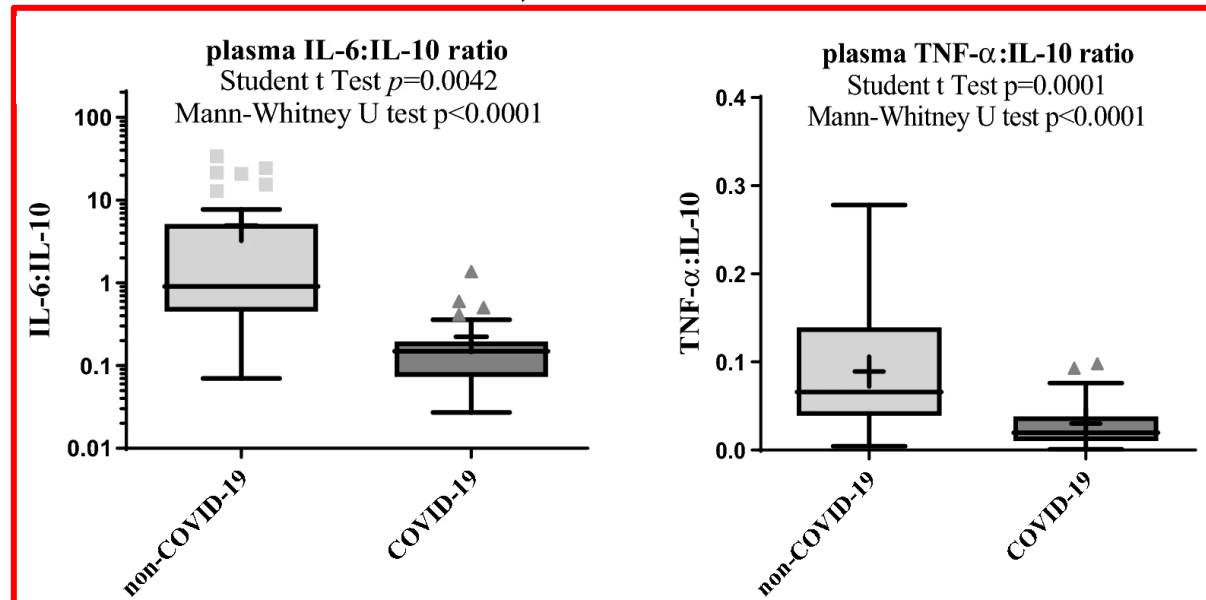
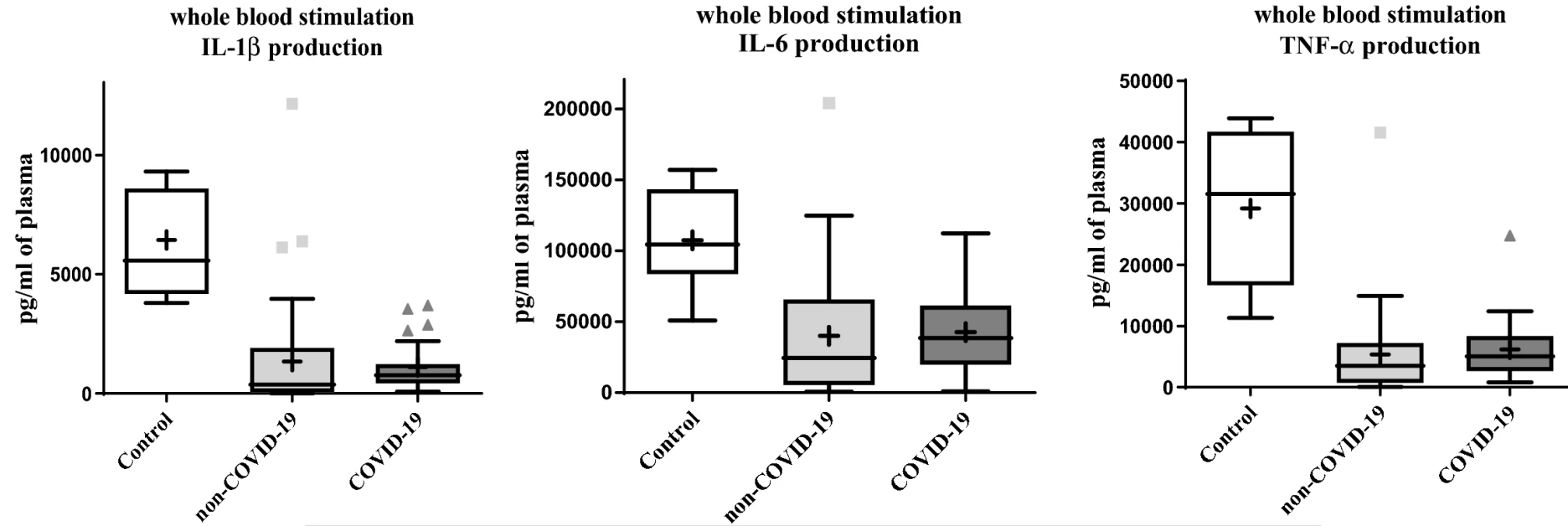
# ΥΠΕΡ-ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΣΤΗΝ COVID-19: ΝΑΙ ΜΕΝ ΑΛΛΑ...

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

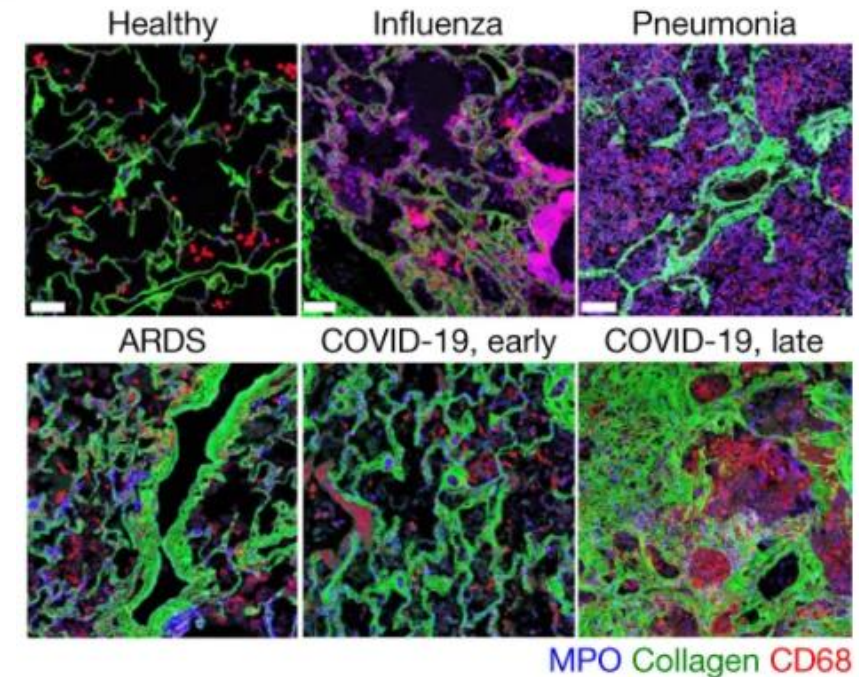
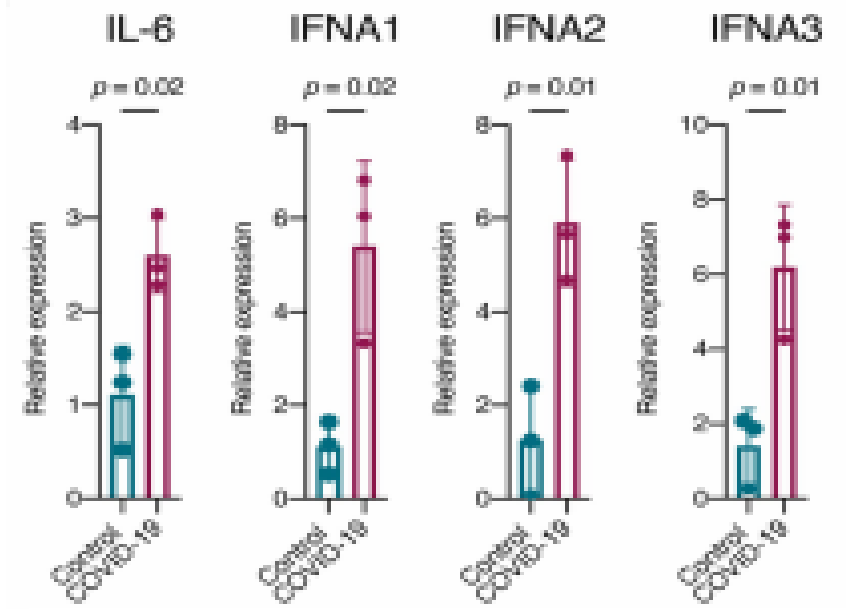
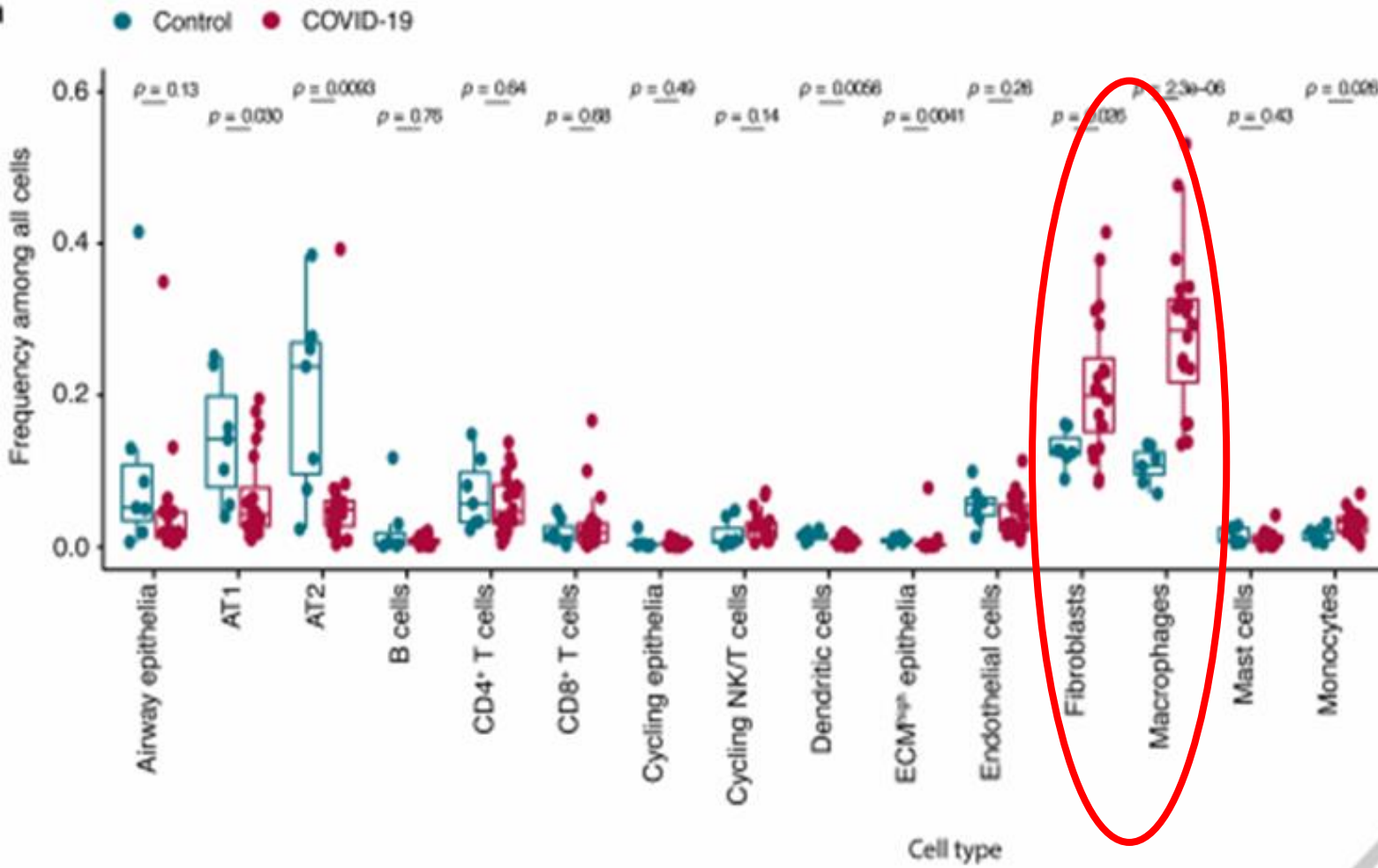


# ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΠΡΟ-/ΑΝΤΙ-ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ

Blot M, et al. *J Transl Med* 2020; 18: 457.



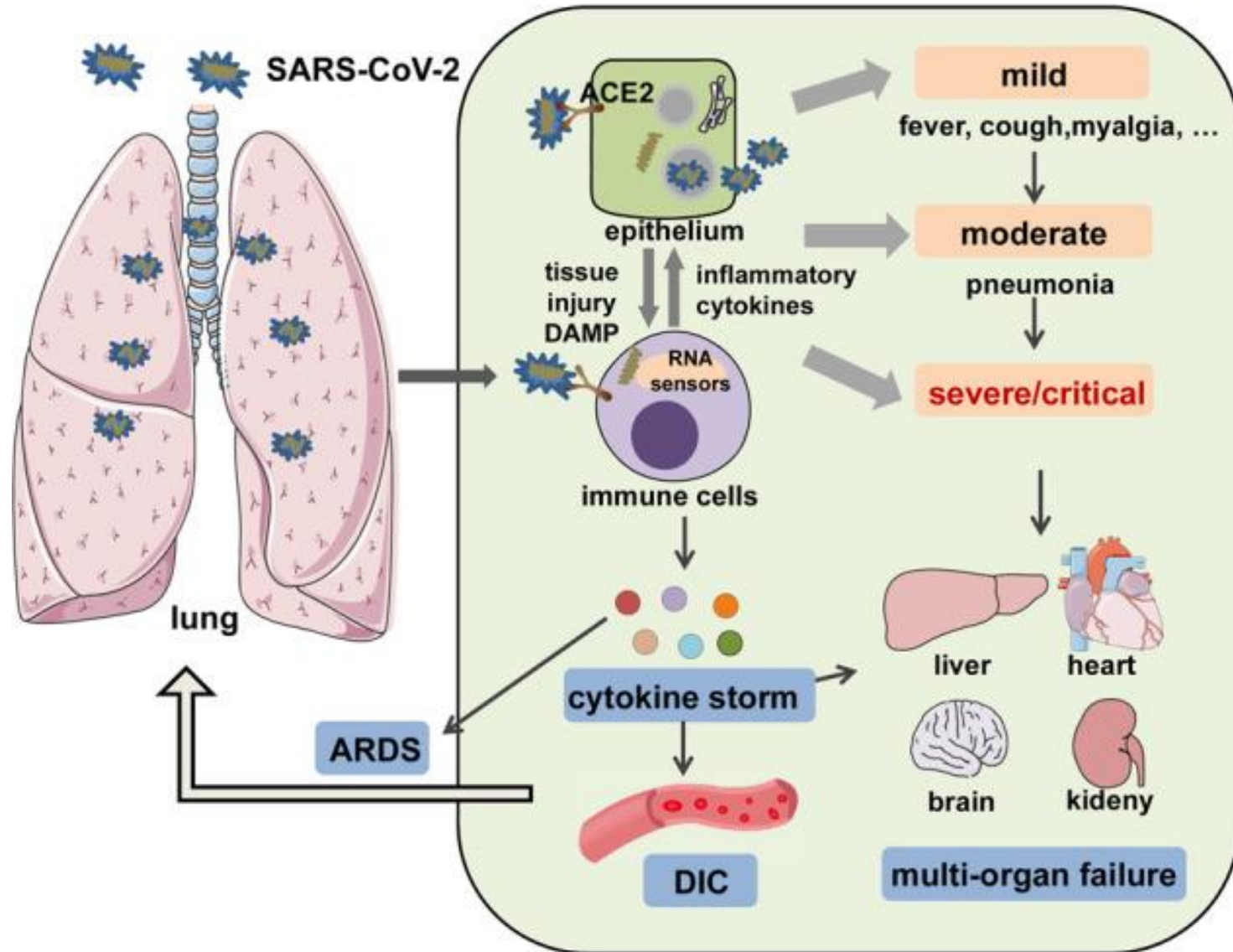
# COVID-19: ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ



Melms JC, et al. *Nature* 2021; 595: 114.  
 Rendeiro AF, et al. *Nature* 2021; 593: 564.

# COVID-19: Η ΠΟΡΕΙΑ ΠΡΟΣ ΤΗ ΣΟΒΑΡΗ ΝΟΣΟ

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







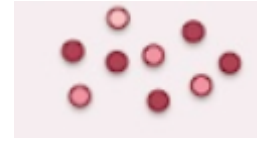
**Stage I**  
(Early Infection)



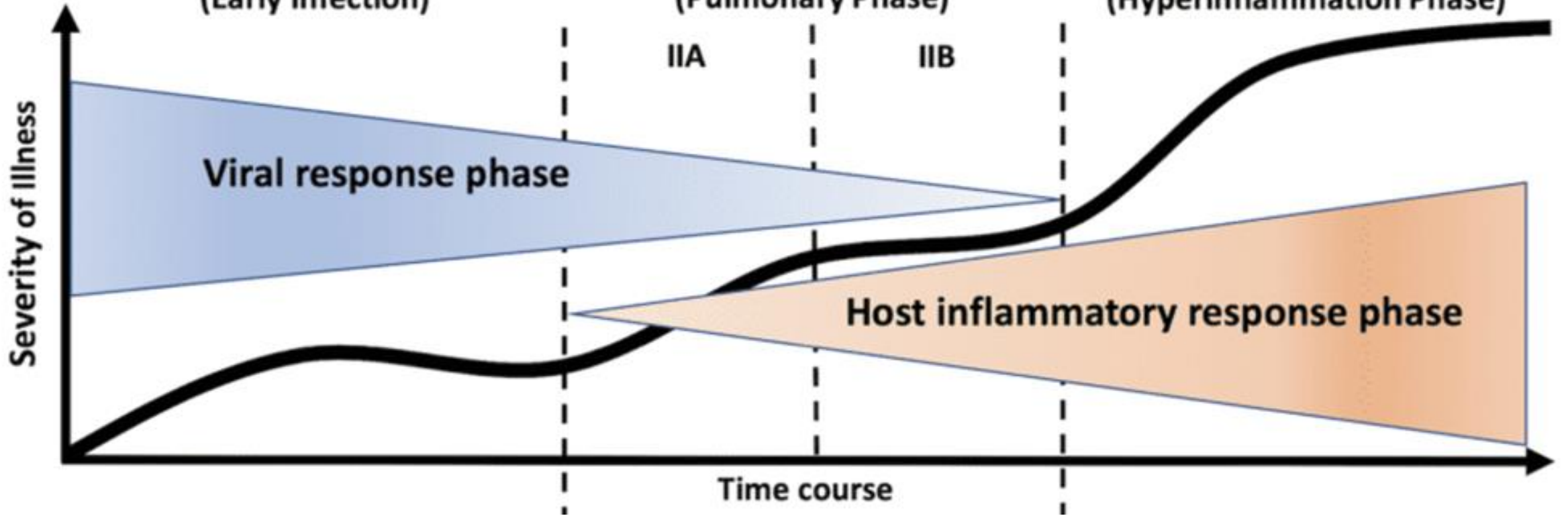
**Stage II**  
(Pulmonary Phase)

IIA

IIB



**Stage III**  
(Hyperinflammation Phase)



# Η «ΜΕΖΟΥΡΑ» ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΤΗΝ COVID-19

WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: e192.

Patient State	Descriptor	Score
Uninfected	Uninfected; no viral RNA detected	0
Ambulatory mild disease	Asymptomatic; viral RNA detected	1
	Symptomatic; independent	2
	Symptomatic; assistance needed	3
Hospitalised: moderate disease	Hospitalised; no oxygen therapy*	4
	Hospitalised; oxygen by mask or nasal prongs	5
Hospitalised: severe diseases	Hospitalised; oxygen by NIV or high flow	6
	Intubation and mechanical ventilation, $pO_2/FiO_2 \geq 150$ or $SpO_2/FiO_2 \geq 200$	7
	Mechanical ventilation $pO_2/FiO_2 < 150$ ( $SpO_2/FiO_2 < 200$ ) or vasopressors	8
	Mechanical ventilation $pO_2/FiO_2 < 150$ and vasopressors, dialysis, or ECMO	9
Dead	Dead	10



# ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΜΗ-ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ COVID-19

Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων - Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία (01/05/2022)

## ΕΝΑ από

- Μεταμόσχευση ή σε λίστα
- Κυστική ίνωση
- Καρκίνος υπό θεραπεία
- Αιματολογική κακοήθεια
- Ανοσοανεπάρκεια
- Ηλικία  $\geq 75$

## ΔΥΟ ή περισσότερα από

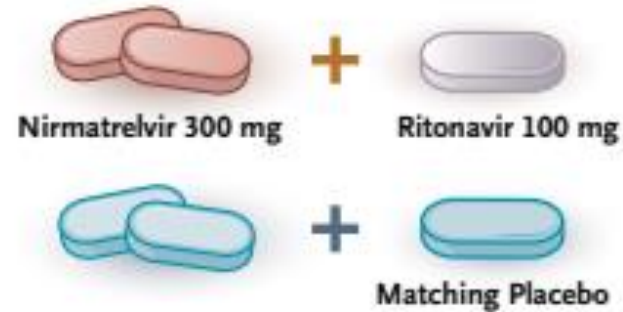
- Ηλικία  $\geq 65$
- BMI  $\geq 35$
- **ΣΔ υπό θεραπεία**
- ΧΝΑ
- Χρόνια ηπατική νόσος
- Χρόνια καρδιαγγειακή νόσος
- Πνευμονική ίνωση
- ΧΑΠ υπό οξυγόνο
- Θαλασσαιμία/δρεπανοκυτταρική

Σοβαρότητα Νόσου	Θεραπευτική παρέμβαση
Ήπια προς μέτρια νόσος Χωρίς παράγοντες κινδύνου	<ul style="list-style-type: none"><li>• Δεν χορηγείται ειδική φαρμακευτική αγωγή.</li><li>• Παρακολούθηση θερμοκρασίας και κορεσμού οξυγόνου με οξύμετρο τουλάχιστον δις ημερησίως.</li><li>• Καλή ενυδάτωση, λήψη αντιπυρετικών και κλινοστατισμός μέχρι την υποχώρηση του πυρετού.</li></ul>
Ήπια προς μέτρια νόσος Με παράγοντες κινδύνου	Τα παραπάνω + Πρώιμη θεραπεία για αποφυγή προόδου σε σοβαρή νόσο <ol style="list-style-type: none"><li>1. <b>Νιρματρελβίρη / Ριτοναβίρη po</b> (Έγκριση EMA)</li><li>2. <b>Ρεμδεσιβίρη IV για 3 ημέρες</b> (Έγκριση EMA)</li><li>3. <b>Μολνουπιραβίρη po</b> (Εκκρεμεί έγκριση EMA)</li></ol>
<i>*Αντιβιοτικά επί κλινικών, απεικονιστικών ή εργαστηριακών ενδείξεων συλλοίμωξης με βακτηριακή πνευμονία, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων για την πνευμονία της κοινότητας</i>	

# Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid): EPIC-HR TRIAL

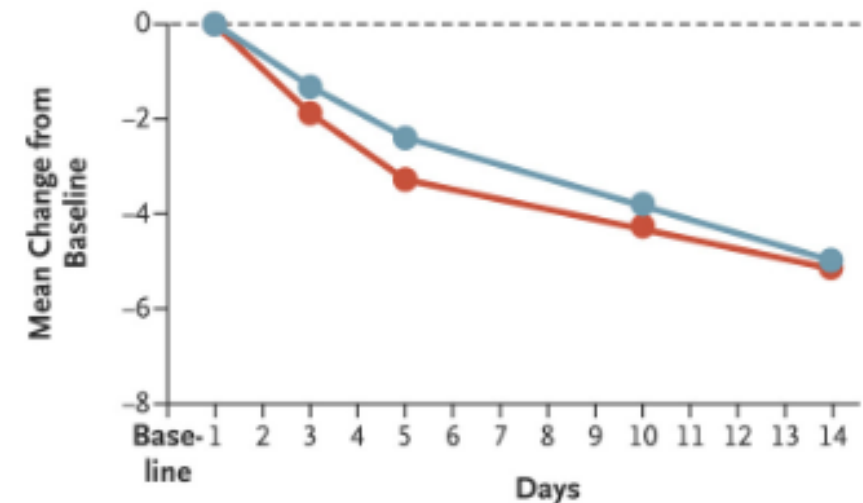
Hammond J, et al. *N Engl J Med* 2022; 386: 1397.

- phase 2–3 double-blind RCT
- symptomatic, unvaccinated, non-hospitalized
- at high risk for progression to severe COVID-19 (diabetes mellitus included)



Treated  $\leq 3$  Days after Onset of Symptoms through Day 28  
(modified intention-to-treat population)

	Nirmatrelvir Group N = 697	Placebo Group N = 682
Total number of patients with event	5	44
Covid-19–related hospitalization	5	44
Death from any cause	0	9
Estimated percentage with event (95% CI)	0.72 (0.30–1.73)	6.53 (4.90–8.68)
Difference $\pm$ SE from placebo — percentage points	-5.81 $\pm$ 1.01	
Relative risk reduction	88.9%	



	Baseline	Day 3	Day 5	Day 10	Day 14
No. at Risk	552	529	508	502	507
NMV-r	553	525	507	475	500
Placebo					
Mean ( $\pm$ SE) Change from Baseline vs. Placebo		-0.55 $\pm$ 0.11	-0.8 $\pm$ 0.10	-0.44 $\pm$ 0.10	-0.16 $\pm$ 0.08
P Value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.045



# Paxlovid: ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΤΙΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

## Νεφρική δυσλειτουργία

- Χωρίς προσαρμογή σε eGFR  $\geq$  60 mL/min
- ↓ (150/100 mg) κάθε 12 ώρες για 5 ημέρες αν eGFR 30 - 60 mL/min
- Αντενδείκνυται σε eGFR  $<$  30 mL/min και αιμοκάθαρση

## Ηπατική δυσλειτουργία

Αντενδείκνυται σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία Child-Pugh C



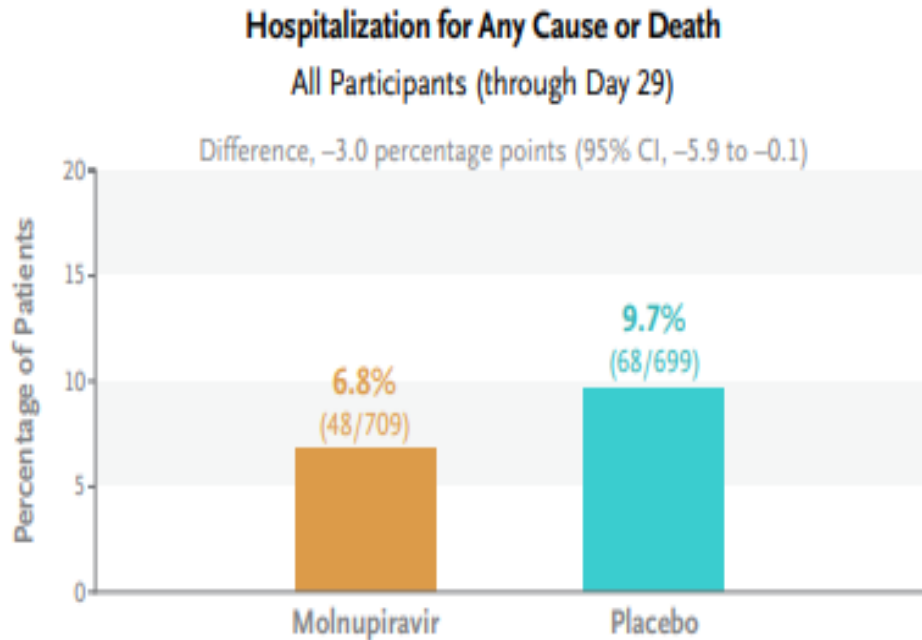
- Ανταγωνιστής των άλφα1-αδρενεργικών υποδοχέων: **αλφουζοσίνη**
- Αναλγητικά: πεθιδίνη, πιροξικάμη, προποξυφαίνη
- Αντιστηθαγχικό: ρανολαζίνη
- Αντικαρκινικά: νερατινίμη, βενετοκλάξη
- Αντιαρρυθμικά: **αμιωδαρόνη**, βεπριδίλη, δρονεδαρόνη, ενκαϊνίδη, φλεκαϊνίδη, προπαφαιρόνη, κινιδίνη
- Αντιβιοτικά: φουσιδικό οξύ, ριφαμπικίνη
- Αντισπασμωδικά: καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη
- Κατά της ουρικής αρθρίτιδας: κολχικίνη
- Αντιισταμινικά: αστεμιζόλη, τερφεναδίνη
- Αντιψυχωσικά/νευροληπτικά: λουρασιδόνη, πιμοζίδη, κλοζαπίνη, κουετιαπίνη
- Παράγωγα ερυσιβώδους όλυρας: διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη, εργοταμίνη, μεθυλεργοβίνη
- Παράγοντες κινητικότητας του γαστρεντερικού: σισαπρίδη
- Αντιλιπιδικά: λοβαστατίνη, **σιμβαστατίνη**, λομιταπίδη
- Αναστολείς της PDE-5: αβαναφίλη, σιλντεναφίλη, βαρντεναφίλη
- Ηρεμιστικά/υπνωτικά: κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη, μιδαζολάμη από στόματος και τριαζολάμη

# Molnupiravir (Lagevrio): MOVE-OUT TRIAL

Jayk Bernal A, et al. *N Engl J Med* 2022; 386: 509.

- phase 3 double-blind RCT
- symptomatic, unvaccinated, non-hospitalized
- mild-to-moderate, with at least one risk factor for severe COVID-19 (diabetes mellitus included almost 15%)

**within 5 days after the onset of signs or symptoms  
800mg molnupiravir twice daily for 5 days vs placebo**



Subgroup	Molnupiravir no. of events/no. of participants	Placebo no. of events/no. of participants	Absolute Risk Reduction (95% CI) percentage points
Sex			
Female	16/379	27/344	-3.6 (-7.4 to -0.2)
Male	32/330	41/355	-1.9 (-6.5 to 2.8)
Days since onset of symptoms			
≤3	25/339	28/335	-1.0 (-5.2 to 3.2)
>3	23/370	40/364	-4.8 (-9.0 to -0.7)
Baseline Covid-19 severity			
Mild	19/395	27/376	-2.4 (-5.9 to 1.0)
Moderate	29/311	40/321	-3.1 (-8.1 to 1.8)
Baseline SARS-CoV-2 nucleocapsid antibody status			
Positive	5/136	2/146	2.3 (-1.7 to 7.1)
Negative	39/541	64/520	-5.1 (-8.8 to -1.6)
Risk factors for severe Covid-19			
>60 yr of age	12/118	16/127	-2.4 (-10.6 to 5.8)
Obese	29/535	46/507	-3.7 (-6.9 to -0.5)
Diabetes mellitus	17/107	17/117	1.4 (-8.2 to 11.1)
Serious heart condition	8/86	9/78	-2.2 (-12.4 to 7.5)

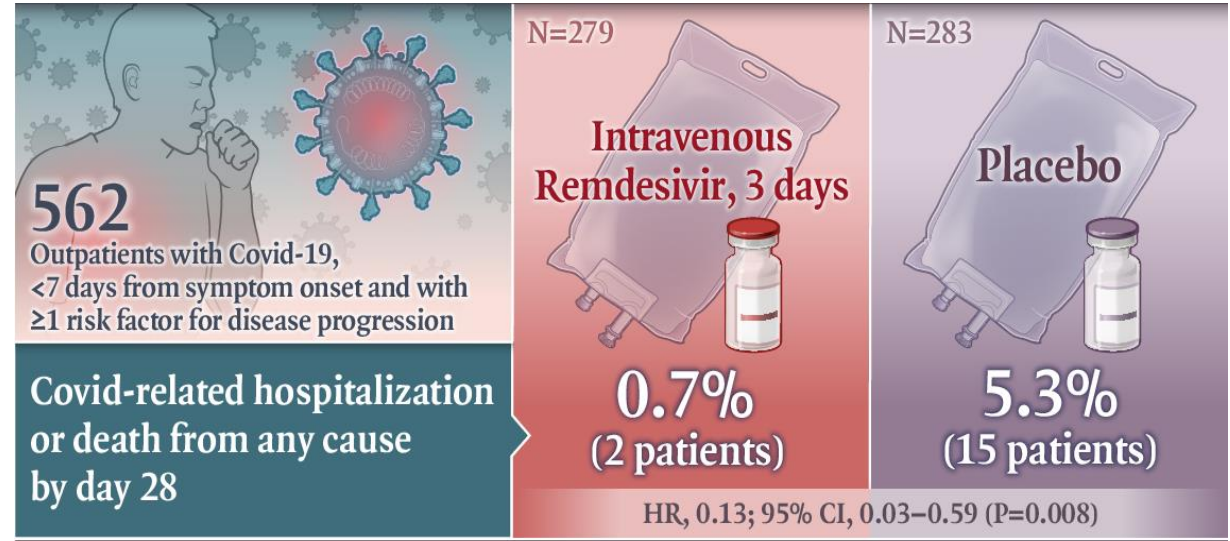


# Remdesivir (Veklury) ΓΙΑ ΠΡΟΛΗΨΗ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΣΕ ΣΟΒΑΡΗ ΝΟΣΟ: PINETREE TRIAL

Gottlieb RL, et al. *N Engl J Med* 2022; 386: 305.

- double-blind RCT
- symptomatic, non-hospitalized
- at least one risk factor for severe COVID-19 (diabetes mellitus included almost 61.5%)

**within 7 days after the onset of symptoms  
200mg remdesivir on day 1 and 100mg on days 2-3 vs placebo**



Remdesivir resulted in an 87% lower risk of Covid-related hospitalizations or death than placebo and had an acceptable safety profile.

Subgroup	Remdesivir no./total no. of patients (%)	Placebo no./total no. of patients (%)	Hazard Ratio (95% CI)
Residence in the United States	2/264 (0.8)	12/267 (4.5)	0.17 (0.04–0.76)
Age ≥60 yr	1/83 (1.2)	9/87 (10.3)	0.11 (0.01–0.86)
Male sex	1/148 (0.7)	9/145 (6.2)	0.11 (0.01–0.84)
<b>Diabetes mellitus</b>	2/173 (1.2)	14/173 (8.1)	0.14 (0.03–0.63)
Obesity	1/154 (0.6)	9/156 (5.8)	0.11 (0.01–0.88)
Hypertension	2/138 (1.4)	10/130 (7.7)	0.17 (0.04–0.76)
Ethnic group			
Not Hispanic or Latinx	2/146 (1.4)	8/158 (5.1)	0.26 (0.06–1.22)
Hispanic or Latinx	0/123	6/112 (5.4)	—
Chronic lung disease	0/67	4/68 (5.9)	—
Cardiovascular or cerebrovascular disease	0/20	2/24 (8.3)	—
Current cancer	0/12	2/18 (11.1)	—

0.0 0.2 0.4 0.6 0.8 1.0 1.2 1.4

← Remdesivir Better | Placebo Better →

## Νεφρική δυσλειτουργία

Αντενδείκνυται σε eGFR < 30 mL/min και αιμοκάθαρση

# ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ COVID-19

Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων - Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία (14/02/2022)

Σοβαρότητα Νόσου	Θεραπευτική παρέμβαση
Δε χρήζει οξυγόνου	<ul style="list-style-type: none"><li>Χωρίς παράγοντες κινδύνου δεν χορηγείται ειδική φαρμακευτική αγωγή</li><li>Με παράγοντες κινδύνου, <b>ρεμδεσιβίρη</b> (τριήμερο σχήμα)</li></ul>
Συμπληρωματικό οξυγόνο χωρίς συμπτώματα και σημεία σοβαρής νόσου	<ul style="list-style-type: none"><li><b>Ρεμδεσιβίρη IV.</b></li><li>Σε ασθενείς με αυξανόμενες ανάγκες σε συμπληρωματικό οξυγόνο επιπλέον <b>δεξαμεθαζόνη IV.</b></li><li>Αν suPAR <math>\geq 6</math> ng/ml προστίθεται <b>anakinra</b></li></ul>
Υψηλή παροχή οξυγόνου (high-flow) ή μη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής ή/και σημεία σοβαρής νόσου	<ul style="list-style-type: none"><li>Ρεμδεσιβίρη και δεξαμεθαζόνη IV.</li><li>Σε μη βελτιούμενους ασθενείς με αυξημένους δείκτες φλεγμονής</li><li>προστίθεται <b>baricitinib</b> ή <b>tocilizumab</b></li><li>Αν suPAR <math>\geq 6</math> ng/ml προστίθεται <b>anakinra</b></li><li>Πρηνής θέση</li></ul>

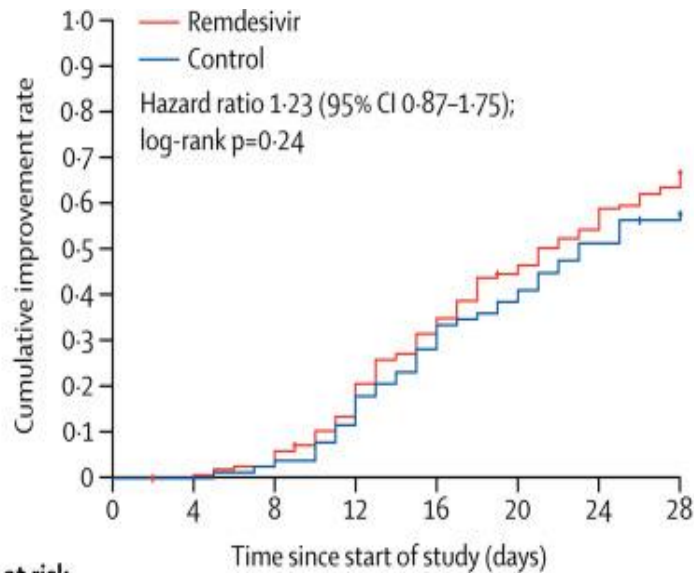
*\*Αντιβιοτικά επί κλινικών, απεικονιστικών ή εργαστηριακών ενδείξεων συλλοίμωσης με βακτηριακή πνευμονία, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων για την πνευμονία της κοινότητας*

*\*Σε όλους **HXMB** σε προφυλακτική δόση*



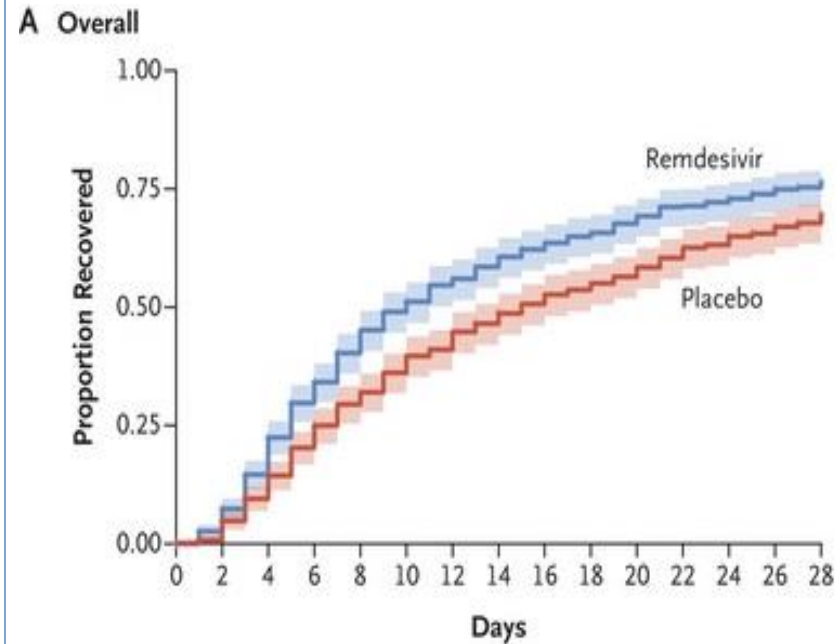
# REMDESIVIR: ΜΕΤΡΙΩΣ ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Hubei, China  
Baseline: none IMV



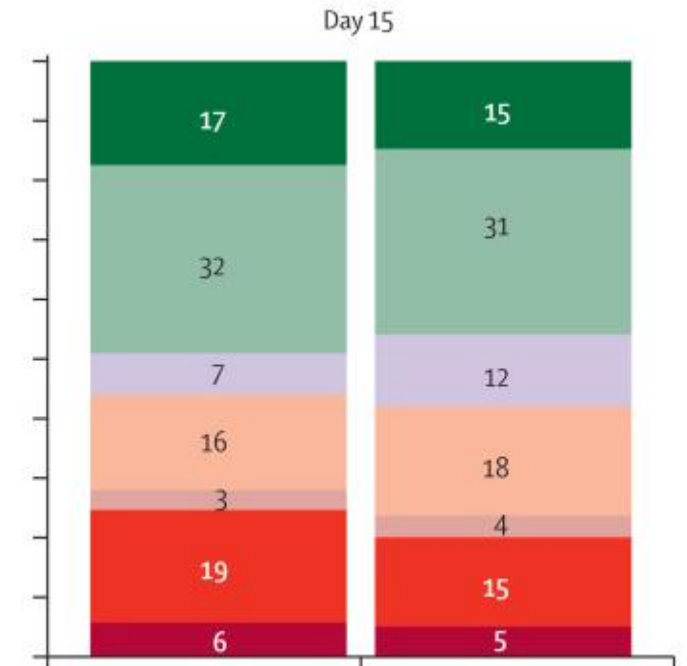
Number at risk (number censored)		Time since start of study (days)							
		0	4	8	12	16	20	24	28
Remdesivir	158	155	147	123	101	82	63	25	
	(0)	(2)	(0)	(1)	(0)	(1)	(0)	(26*)	
Control	78	78	75	64	52	46	38	17	
	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(16*)	

ACTT-1  
45 sites worldwide  
Baseline: 27% IMV



No. at Risk		Days															
		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	
Remdesivir	541	513	447	366	309	264	234	214	194	180	166	148	143	131	84		
Placebo	521	511	463	408	360	326	301	272	249	234	220	200	186	169	105		

DisCoveRy  
48 sites Europe  
Baseline: 18% IMV



Wang Y, et al. *Lancet* 2020;395:1569.

Beigel JH, et al. *N Engl J Med* 2020;383:1813.

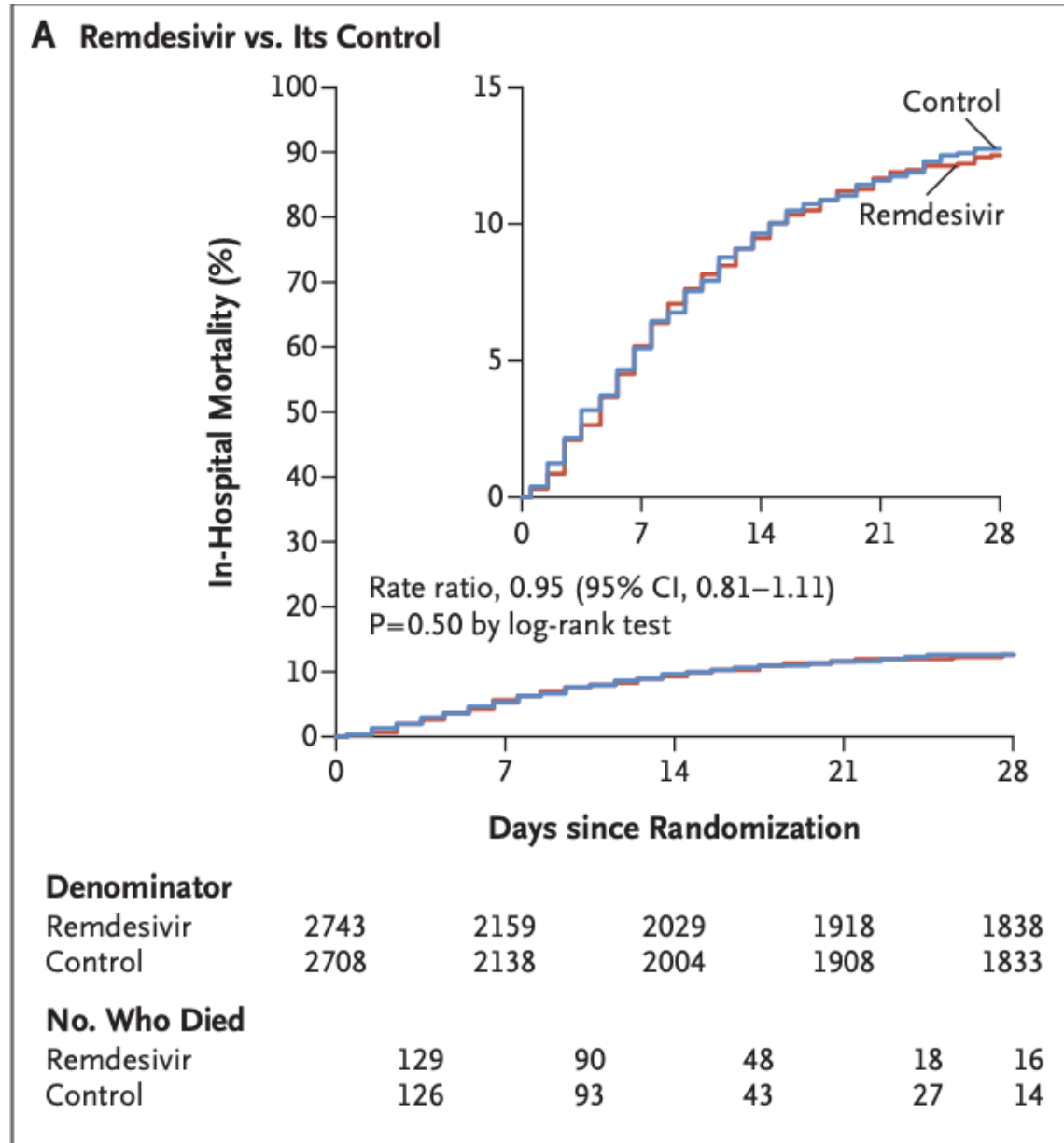
Ader F, et al. *Lancet Infect Dis* 2022;22:209.

# SOLIDARITY TRIAL

WHO Solidarity Trial Consortium. *N Engl J Med* 2021; 384: 497.

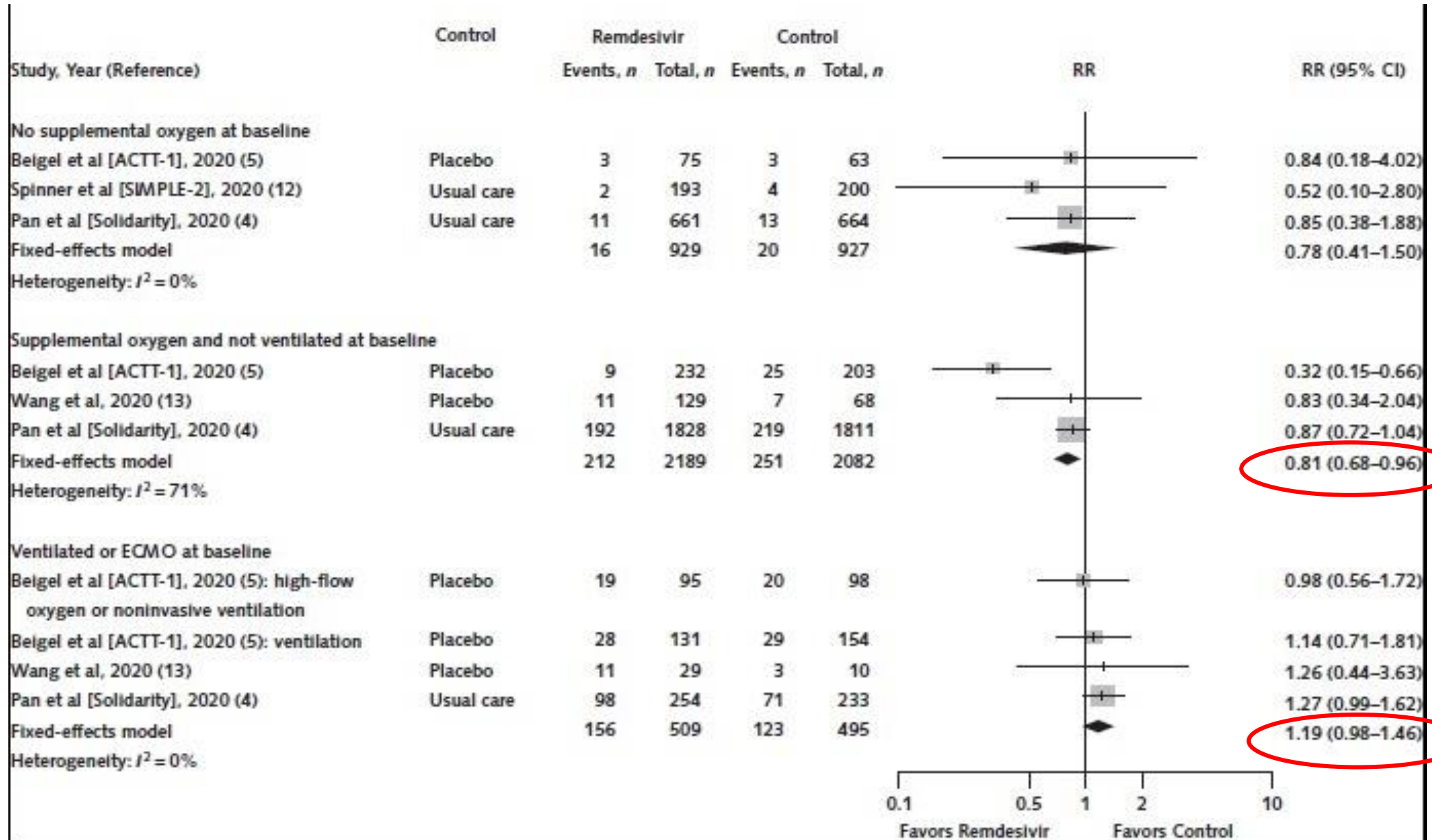
405 sites in 30 countries  
Baseline: 9% IMV

*“No drug definitely reduced mortality, overall or in any subgroup, or reduced initiation of ventilation or hospitalization duration.”*



# REMDESIVIR: A Living Systematic Review and Meta-analysis for the American College of Physicians Practice Points

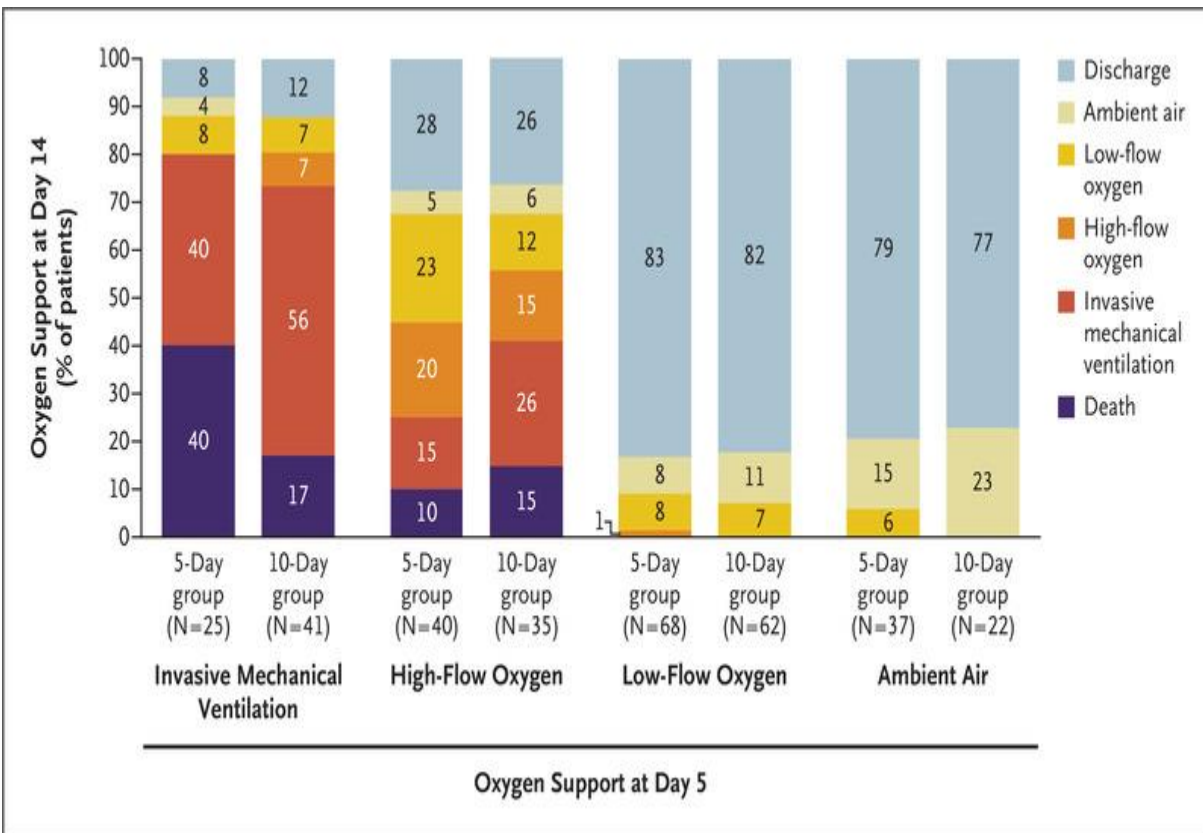
Kaka AS, et al. *Ann Intern Med* 2021; 174: 663.



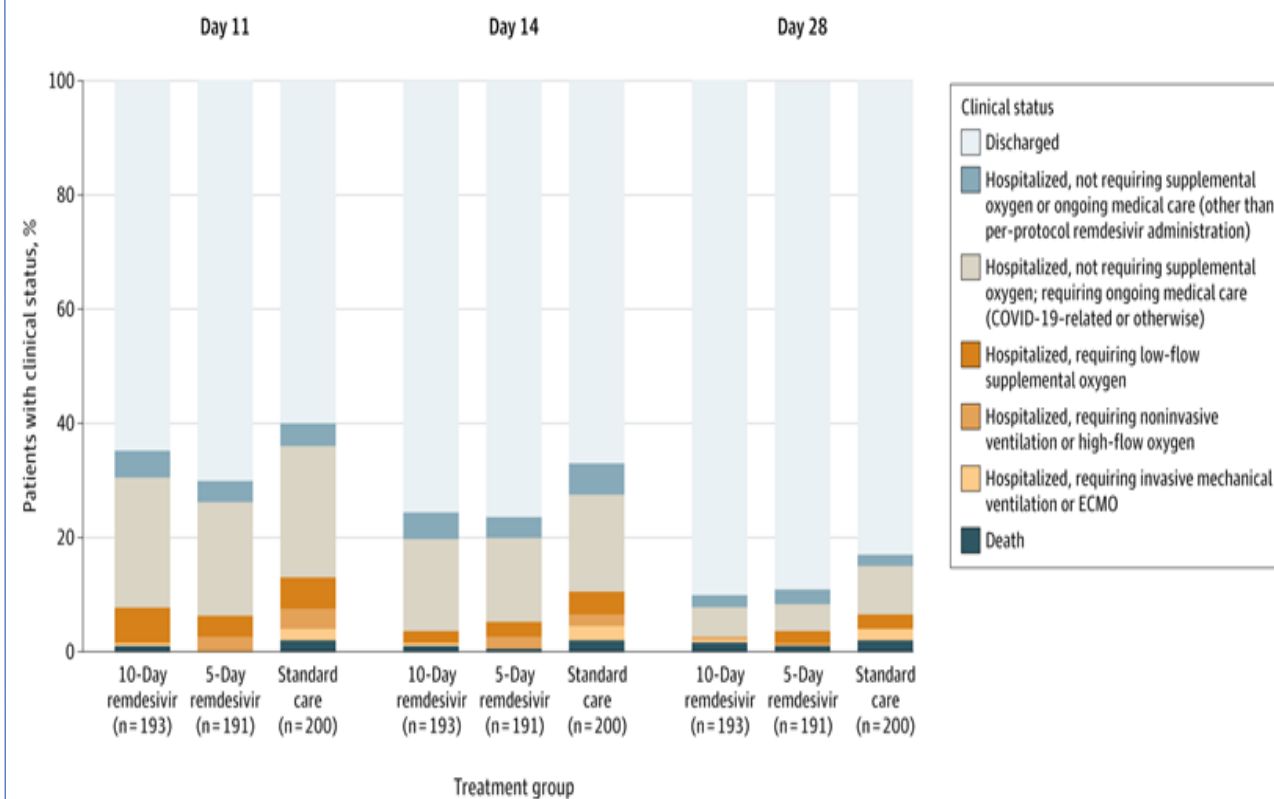
# REMDESIVIR: 5 ή 10 ΜΕΡΕΣ ΚΑΝΟΥΝ ΤΗ ΔΙΑΦΟΡΑ?

GS-US-540-5773  
55 sites worldwide  
Baseline: 3% IMV

GS-US-540-5774  
105 sites US, Asia, Europe  
Baseline: 1% IMV



Goldman JD, et al. *N Engl J Med* 2020; 383: 1827.



Spinner CD, et al. *JAMA* 2020; 324: 1048.

# ΔΕΞΑΜΕΘΑΖΟΝΗ: Η ΑΛΛΑΓΗ ΣΤΗΝ ΚΑΘΙΕΡΩΜΕΝΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ

RECOVERY Collaborative Group. *N Engl J Med* 2021; 384: 693.

**Dexamethasone 6mg 10days (n=2104)**

**vs**

**SOC (n=4321)**

**28-d mortality 22,9% vs 25,9%**

25% history of DM

Unsuitable for randomization=1707 (DM 46%)

4 reports of a SAE deemed related: hyperglycemia (2), gastrointestinal hemorrhage (1), psychosis (1).

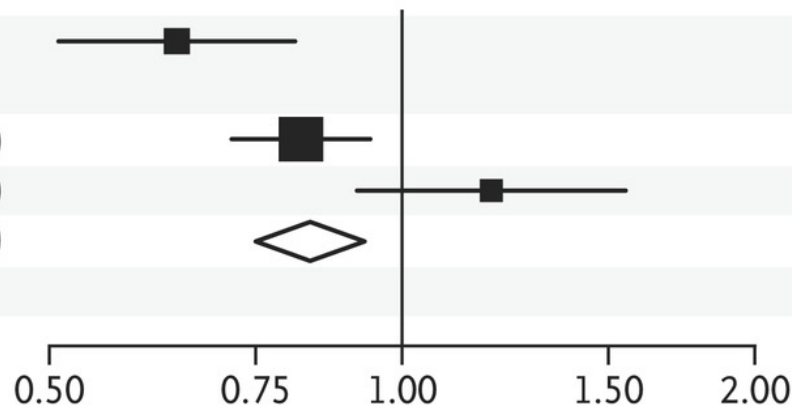
## Respiratory Support at Randomization

Dexamethasone	Usual Care
no. of events/total no. (%)	
95/324 (29.3)	283/683 (41.4)
298/1279 (23.3)	682/2604 (26.2)
89/501 (17.8)	145/1034 (14.0)
<b>482/2104 (22.9)</b>	<b>1110/4321 (25.7)</b>

Rate Ratio (95% CI)

Invasive mechanical ventilation

95/324 (29.3)      283/683 (41.4)



0.64 (0.51–0.81)

Oxygen only

298/1279 (23.3)      682/2604 (26.2)

0.82 (0.72–0.94)

No oxygen received

89/501 (17.8)      145/1034 (14.0)

1.19 (0.92–1.55)

**All Patients**

**482/2104 (22.9)      1110/4321 (25.7)**

**0.83 (0.75–0.93)**

P<0.001

Chi-square trend across three categories: 11.6

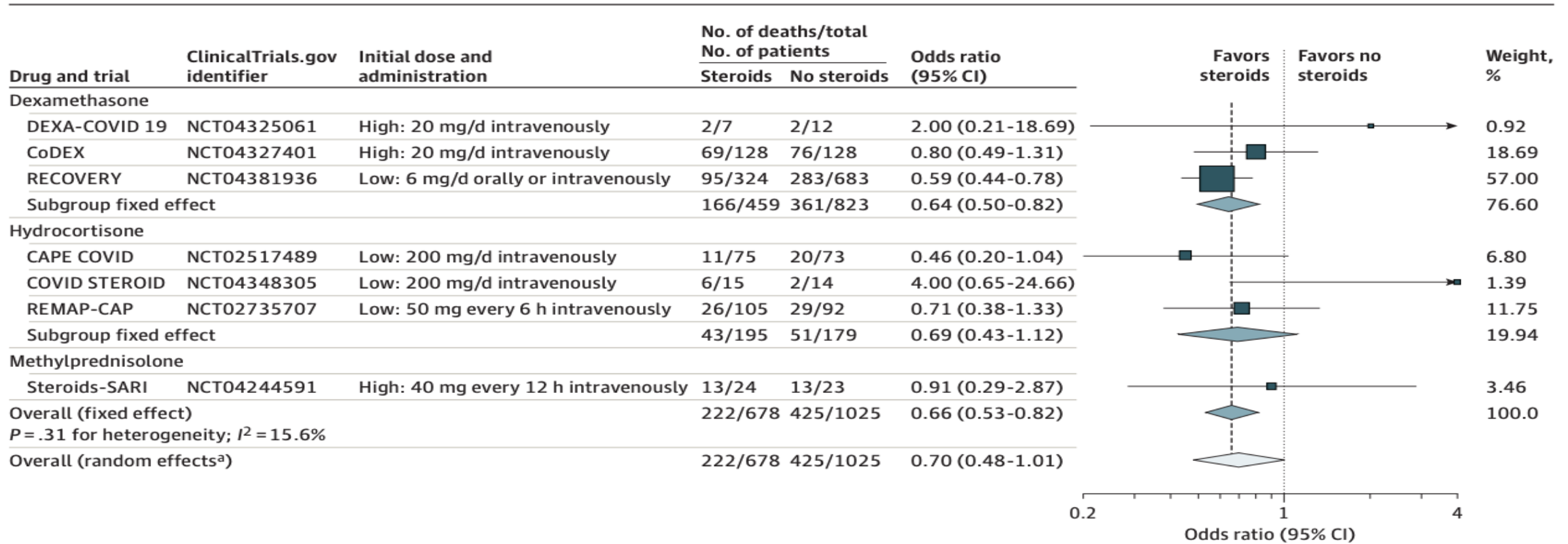
Dexamethasone Better

Usual Care Better



# ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ 28 ΗΜΕΡΩΝ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ WHO REACT

Sterne JAC, et al. *JAMA* 2020; 324: 1330.

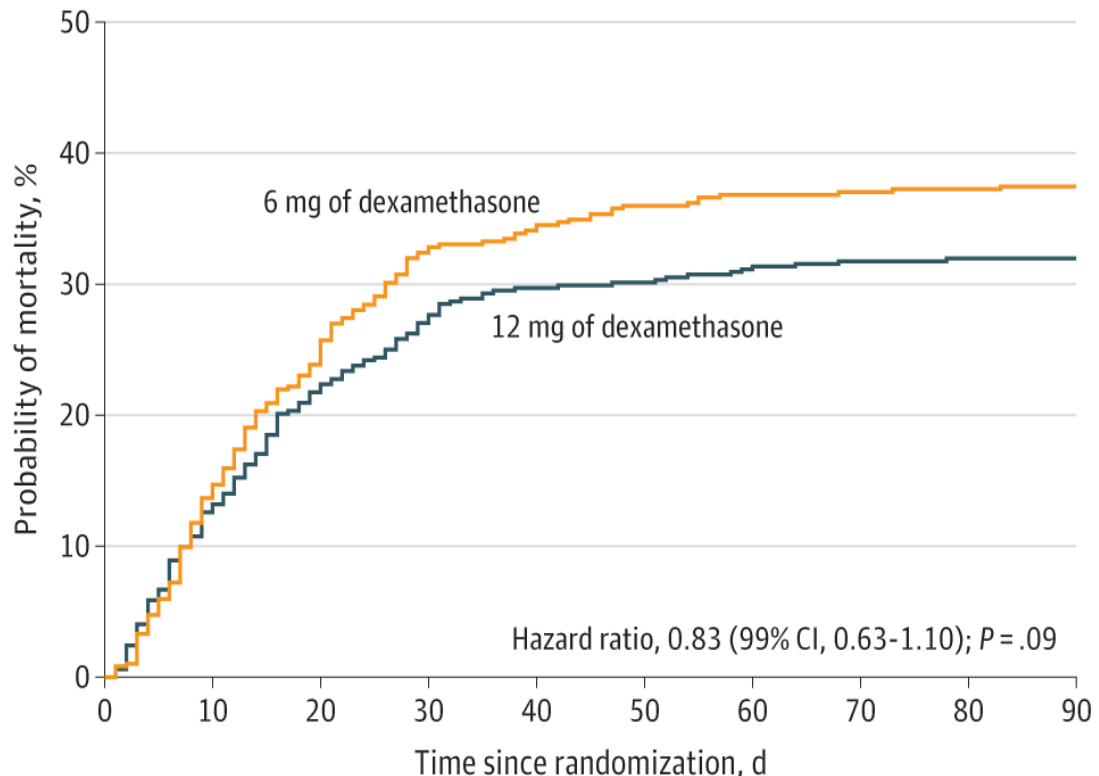




# ΜΕ ΠΑΡΑΠΑΝΩ ΔΕΞΑΜΕΘΑΖΟΝΗ ΚΑΛΥΤΕΡΑ?

COVID STEROID 2 Trial Group. *JAMA* 2021; 326: 1807.

**B** Time to death curves censored at 90 d



No. at risk	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
12 mg of dexamethasone	497	430	384	357	344	342	337	334	333	333
6 mg of dexamethasone	485	416	365	322	314	305	301	300	299	298

	Dexamethasone 12 mg (N=497)	Dexamethasone 6 mg (N=485)
<b>SARs registered in addition to those in the SAR-</b>		
<b>outcome, no. (%)<sup>b</sup></b>		
Sepsis	2 (0.4%)	5 (1.0%)
Bacteraemia	4 (0.8%)	1 (0.2%)
Pneumonia	6 (1.2%)	7 (1.4%)
<i>C. difficile</i>	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Other	3 (0.6%)	3 (0.6%)
Total <sup>c</sup>	14 (2.8%)	17 (3.5%)
<b>SAEs, no. (%)<sup>d</sup></b>		
Thromboembolic events	4 (0.8%)	10 (2.1%)
Bleeding	7 (1.4%)	7 (1.4%)
Acute kidney injury reported or new use of RRT	41 (8.2%)	52 (10.7%)
Pulmonary complications, including pneumothorax	3 (0.6%)	3 (0.6%)
Circulatory failure, including cardiac arrest	9 (1.8%)	9 (1.9%)
Other	7 (1.4%)	3 (0.6%)
Total <sup>e</sup>	70 (14.1%)	85 (17.5%)
<b>Patients with one or more SARs or SAEs, no. (%)<sup>f</sup></b>	<b>102 (20.5%)</b>	<b>123 (25.4%)</b>

# ΤΙ ΑΝΑΜΕΝΕΤΑΙ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΑ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ?

ONGOING TRIAL	TREATMENT UNDER EVALUATION
RECOVERY, NCT04381936	Dexamethasone 20 mg x1 for 5 days followed by 10 mg x1 for 5 days
HIGHLOWDEXA, NCT04726098	>>
REMED, NCT04663555	>>
NCT04780581	High-dose Methylprednisolone 250 mg/ 24h - 3 days
COPreDex, NCT04765371	60 mg per day Prednisolone – 10 days
MEDEAS, NCT04636671	Per-protocol methylprednisolone administration and tapering
NCT04513184	Nasal Dexamethasone 0.12 mg/kg/daily for 3 days, followed by 0.06 mg/kg/daily.

# ΔΕΞΑΜΕΘΑΖΟΝΗ: ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΔΙΑΤΗΡΕΙΤΑΙ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΔ

Eng PC, et al. *Diabetes Obes Metab* 2022; doi: 10.1111/dom.14692.

Variable	Death or ICU admission within 30 days			
	Logit coefficient	SE	OR	SE
Wave 1	-0.484	0.281	0.616	0.18
Age	<b>0.183**</b>	0.00063	<b>1.018**</b>	0.00662
Weight (kg)	-0.00937*	0.00419	<b>0.991*</b>	0.00427
Female	-0.335*	0.155	<b>0.715*</b>	0.114
White	0.194	0.157	1.02	0.171
Diabetes	-0.289	0.229	0.749	0.174
Stroke	-0.0506	0.224	0.951	0.216
Heart disease (IHD +/- CCF)	<b>0.413*</b>	0.178	<b>1.511*</b>	0.289
Hypertension	-0.0461	0.163	0.955	0.159
Admission eGFR	-0.0157**	0.00303	<b>0.984**</b>	0.0031
FiO <sub>2</sub> (maximum during admission)	<b>0.0711**</b>	0.00927	<b>1.074**</b>	0.0104
Dexamethasone usage—patients without diabetes	-0.854*	0.349	<b>0.426*</b>	0.149
Dexamethasone usage—patients with diabetes	-0.786*	0.357	<b>0.456*</b>	0.174
Remdesivir	-0.0995	0.201	0.905	0.186
Tocilizumab	-0.12	0.453	0.887	0.39
Residual FiO <sub>2</sub>	-0.00951	0.00942		
Constant	-3.254**	0.723		

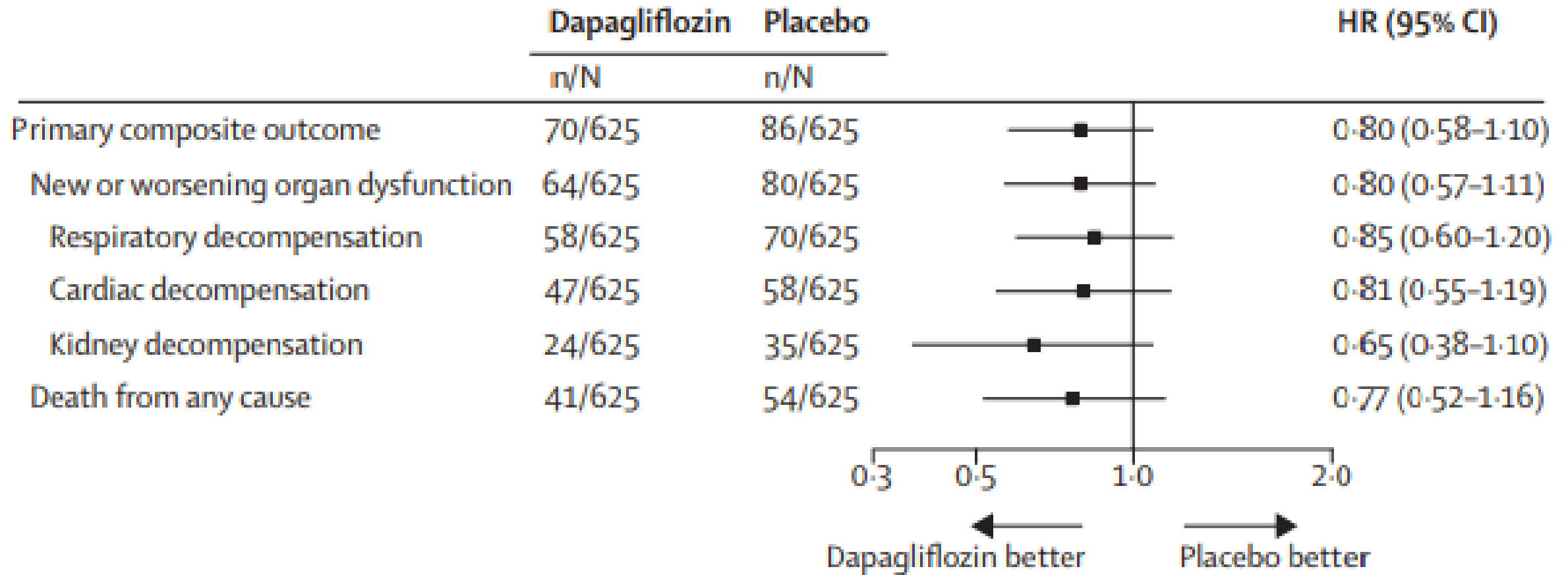
# ΔΕΞΑΜΕΘΑΖΟΝΗ ΚΑΙ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

(Younes YR, et al. *Diabet Med* 2022; 39: e14716.)

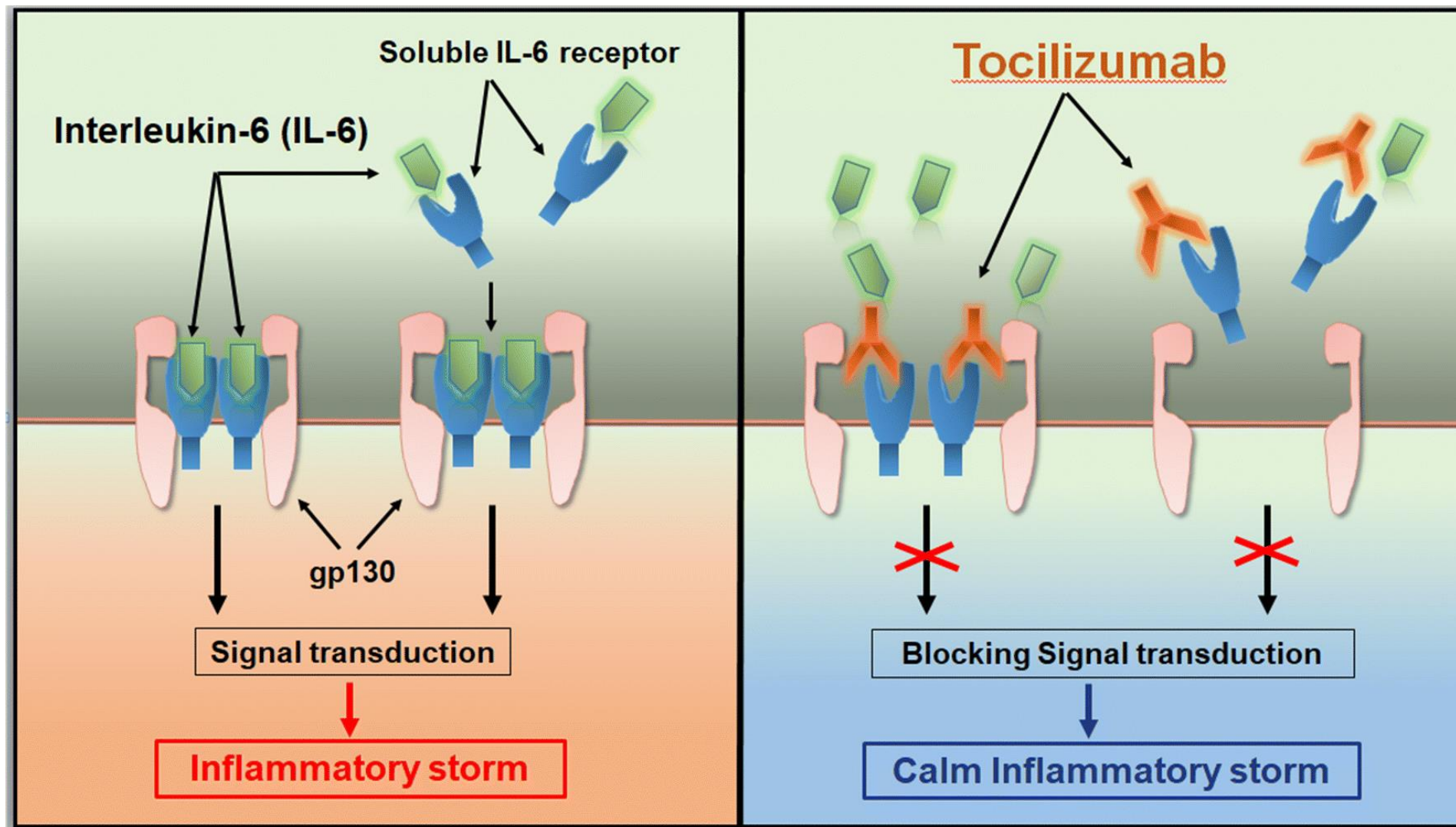
	Total (N = 605)	Known diabetes (n = 141)		No known diabetes (n = 464)	
		Men	Women	Men	Women
New or worsening hyperglycaemia	155 (26)	74 (80)	29 (60)	30 (12)	22 (10)
Acute hyperglycaemic complications					
Ketoacidosis	3 (0.5)	3 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperosmolar hyperglycaemic state	2 (0.3)	1 (1.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperglycaemia outcome					
Denominator	155	74	29	30	22
Resolved during admission	67 (43)	24 (32)	12 (41)	15 (50)	16 (73)
Unresolved by time of discharge	47 (30)	27 (36)	9 (31)	8 (27)	3 (14)
N/A (patient deceased)	40 (26)	23 (31)	7 (24)	7 (23)	3 (14)
Unknown	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Additional medication for hyperglycaemia					
Oral hypoglycaemic agent	14 (9.0)	6 (8.1)	2 (6.9)	4 (13)	2 (9.1)
Insulin	99 (64)	58 (78)	24 (83)	15 (50)	2 (9.1)
Insulin and oral hypoglycaemic agent	16 (10)	10 (14)	3 (10)	1 (3.3)	2 (9.1)
Outpatient clinic follow-up					
Patients requiring outpatient appointments	8 (5.2)	6 (8.1)	1 (3.4)	1 (3.3)	0 (0.0)

# Dapagliflozin για πρόληψη εξέλιξης σε σοβαρή νόσο: Η μελέτη DARE-19

Kosiborod MN, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 586.

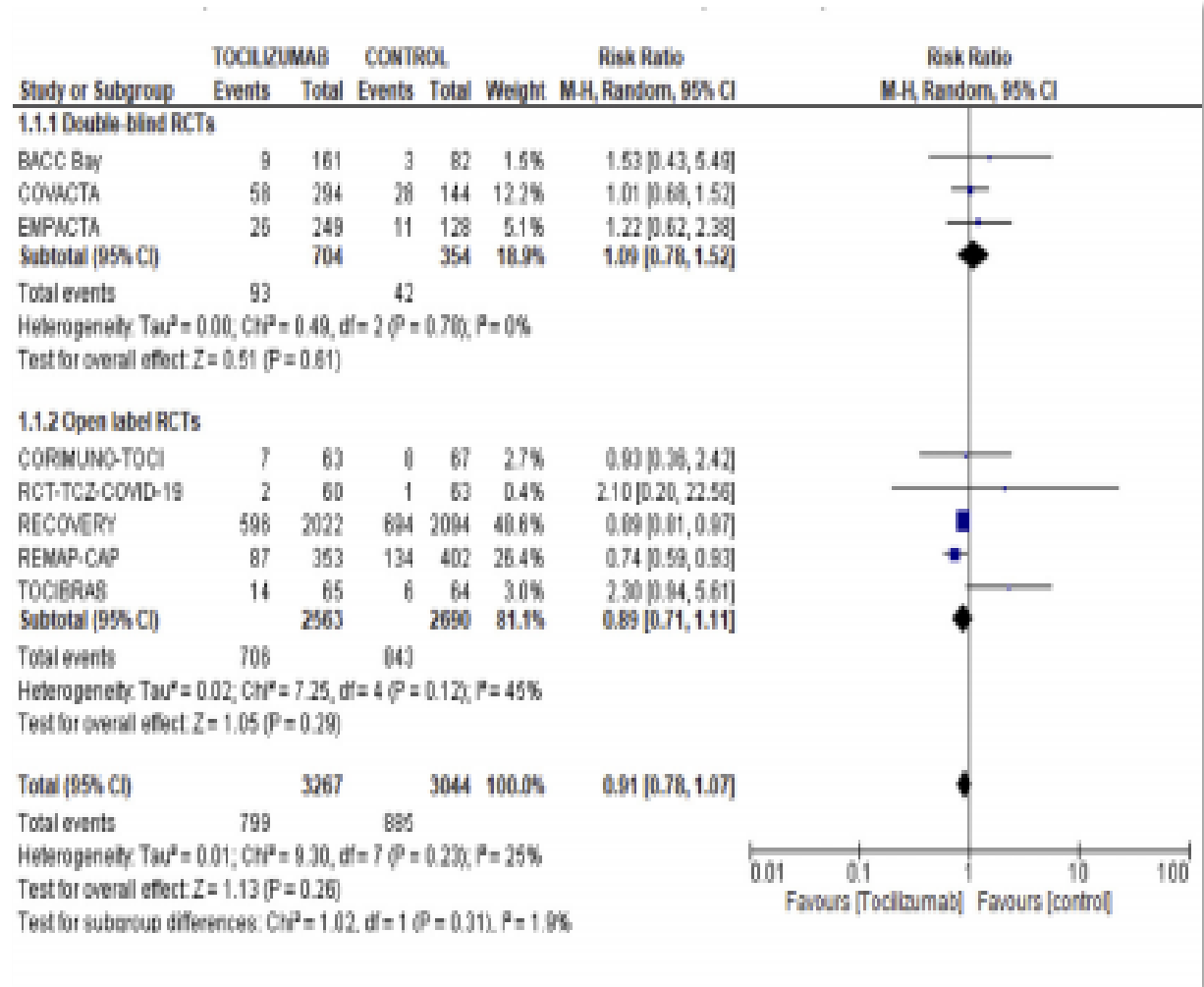
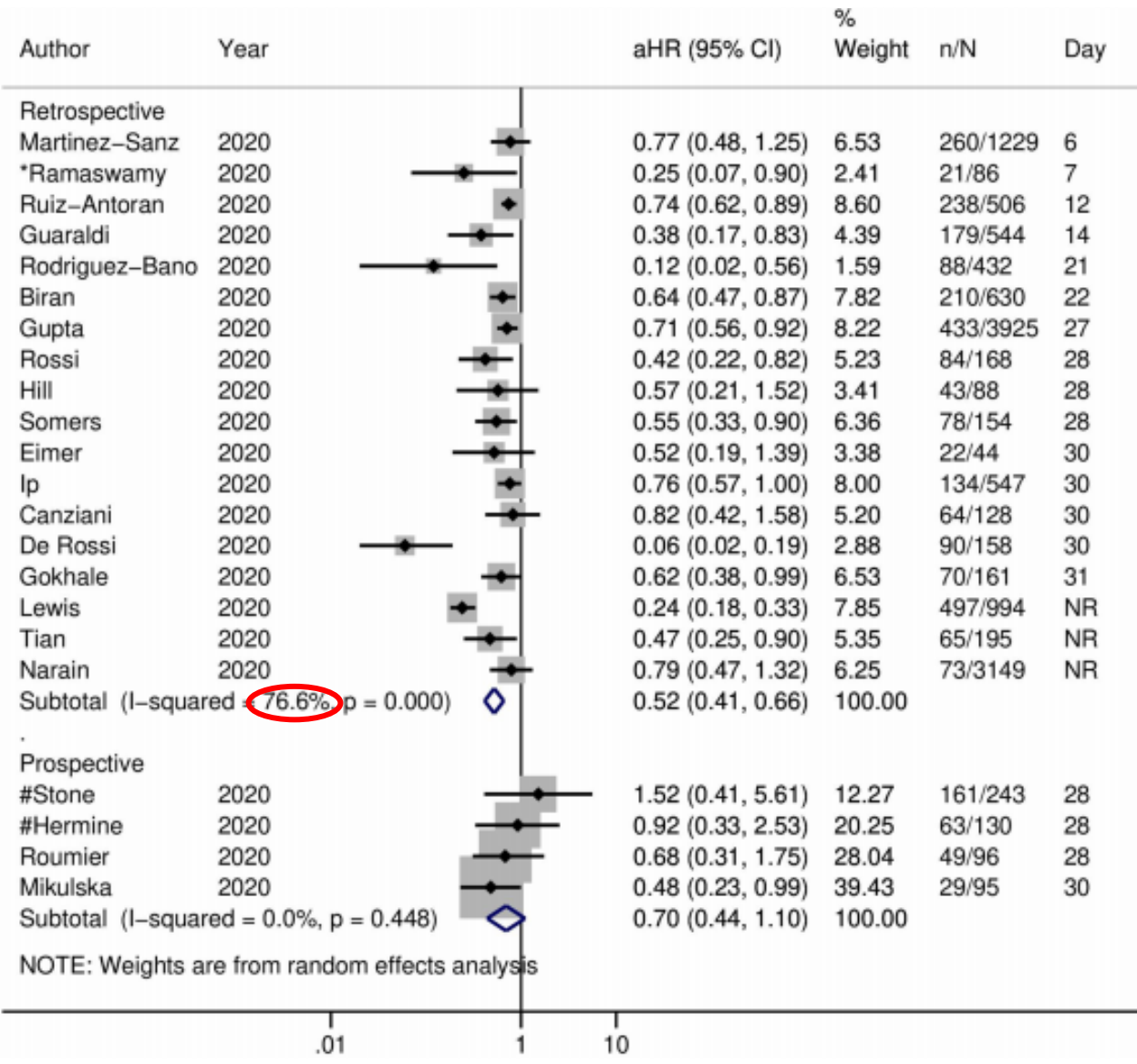


# ΑΝΑΣΤΟΛΗ IL-6





# FOCUS ON IL-6: ΑΝΤΙΦΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

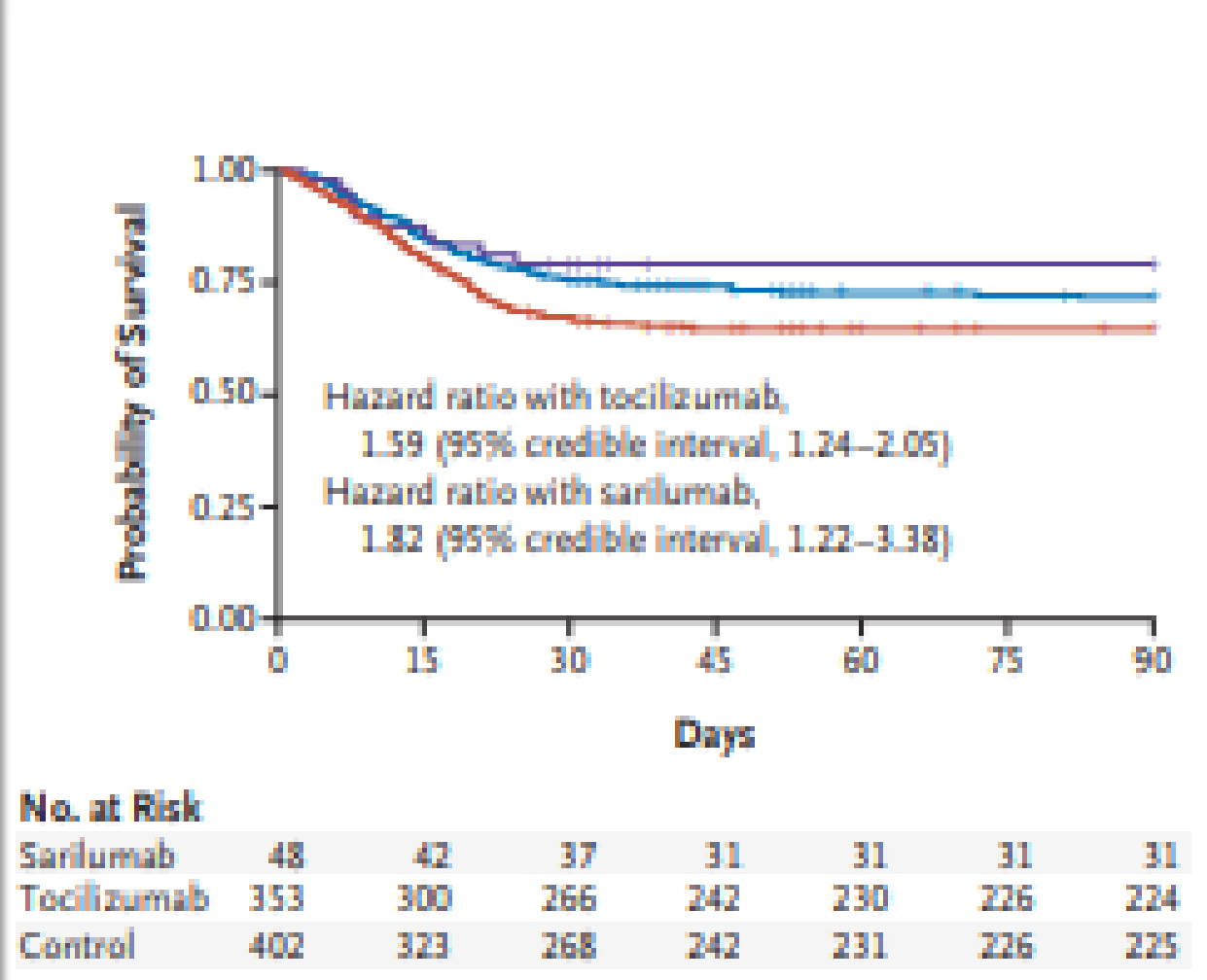
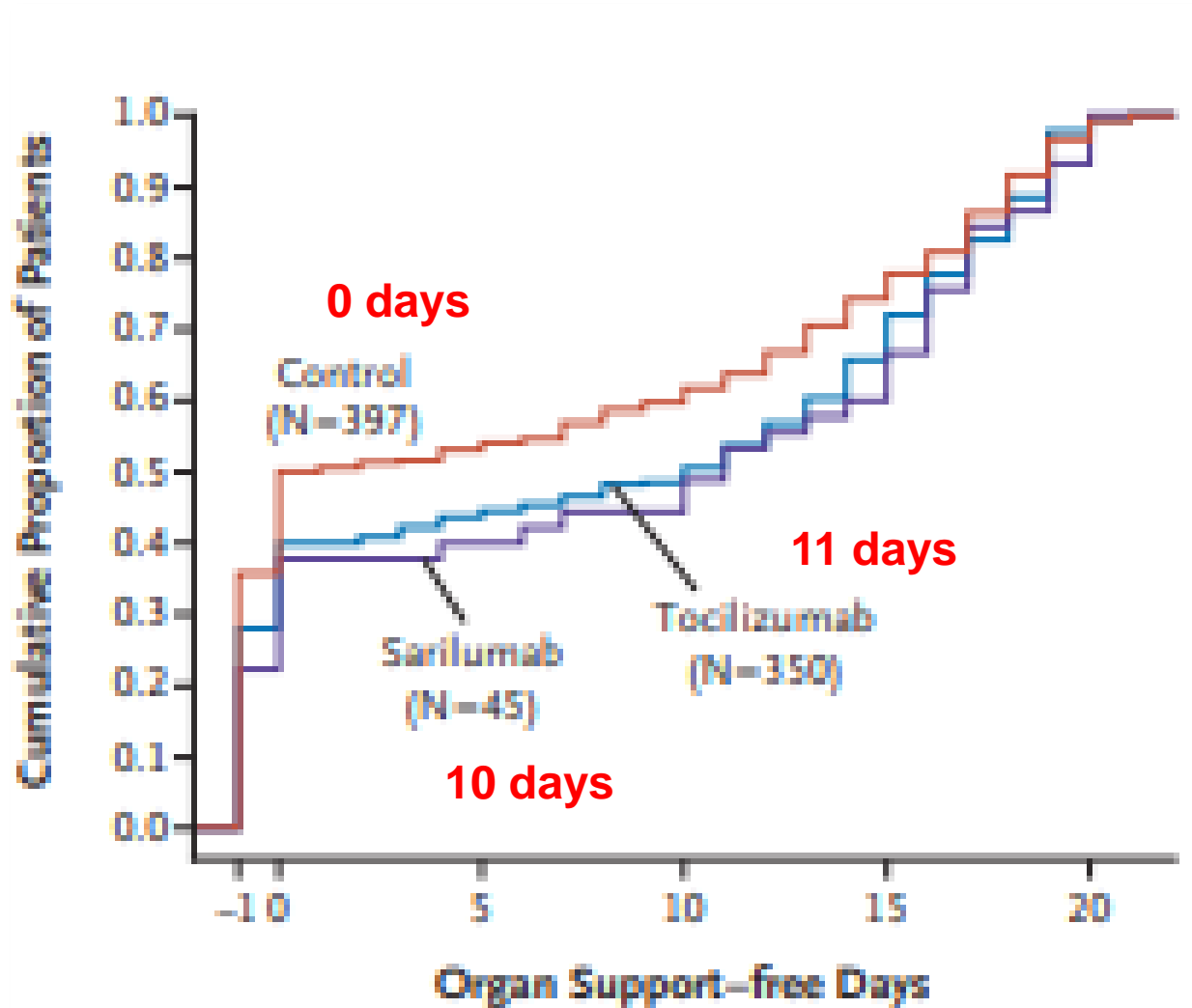


Khan FA, et al. *Thorax* 2021; 76: 907.

Tleyjeh IM, et al. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27: 1076.

# REMAP CAP TRIAL

REMAP-CAP Investigators. *N Engl J Med* 2021; 384: 1491.

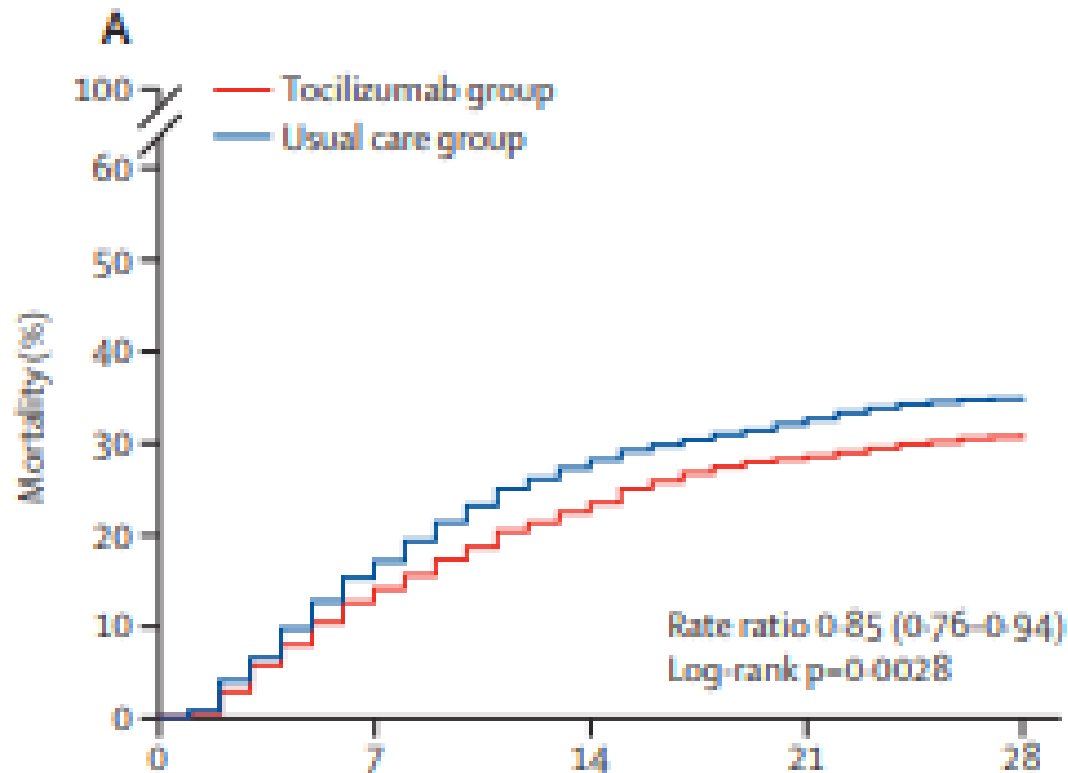


# RECOVERY TRIAL

RECOVERY Collaborative Group. *Lancet* 2021; 397: 1637.

Open label RCT

Tocilizumab group: 400-800mg αναλόγως ΣΒ **SaO2 <92% ΚΑΙ CRP ≥ 75mg/l**



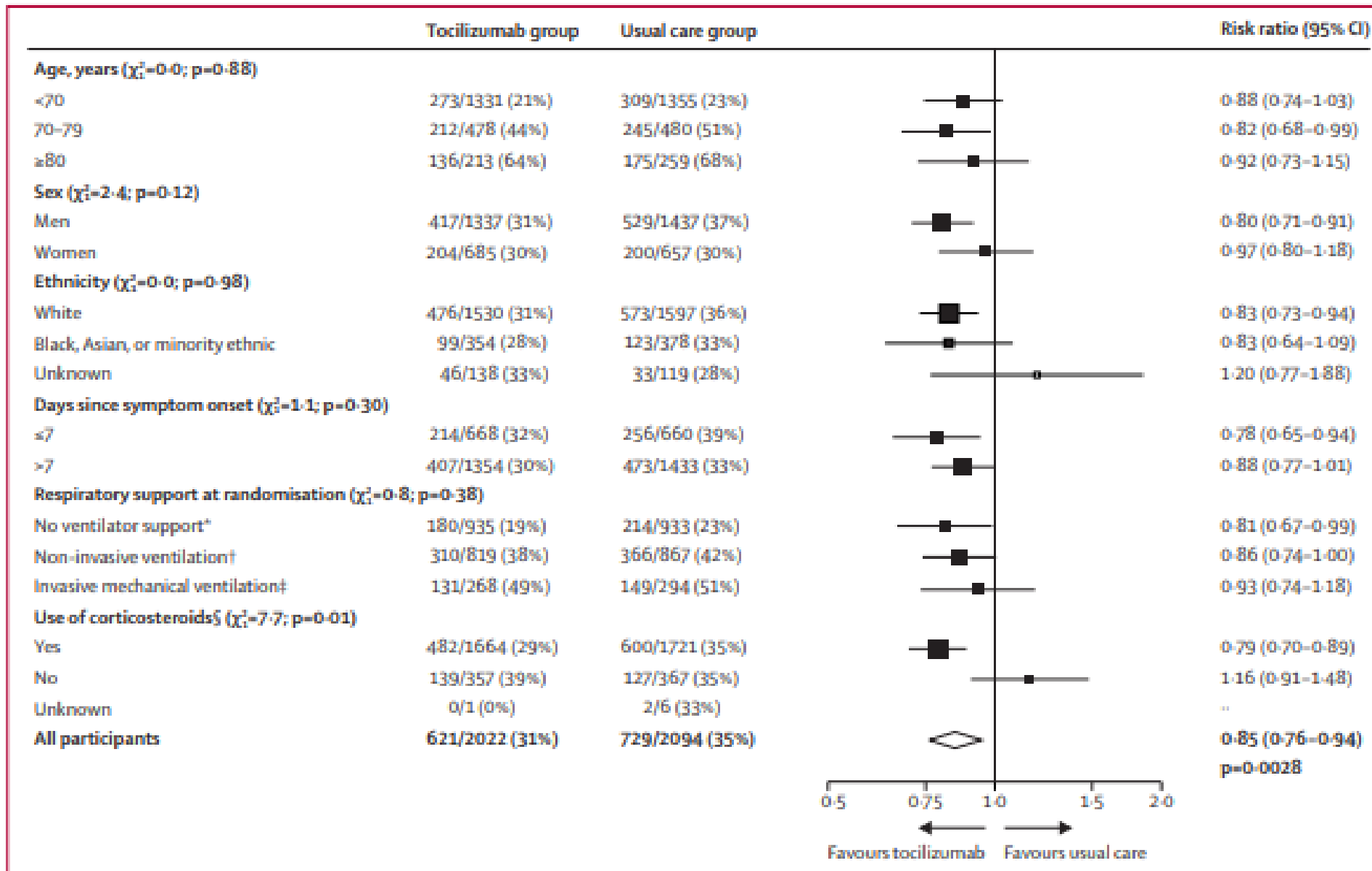
Number at risk

	0	7	14	21	28
Tocilizumab	2022	1736	1547	1445	1398
Usual care	2094	1735	1503	1410	1361

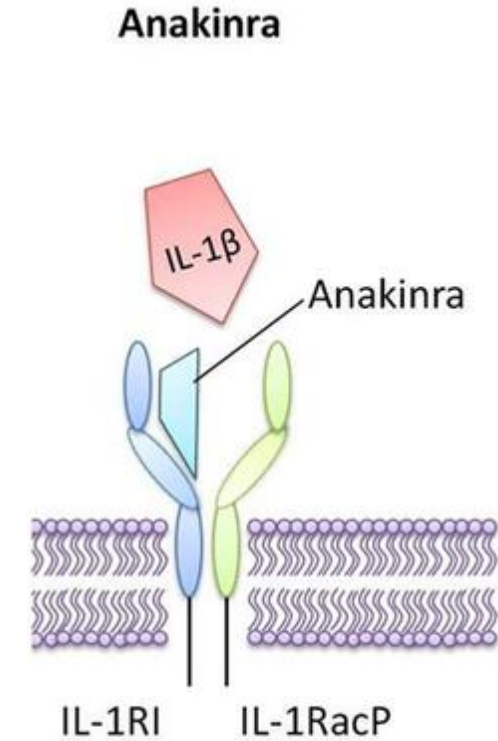
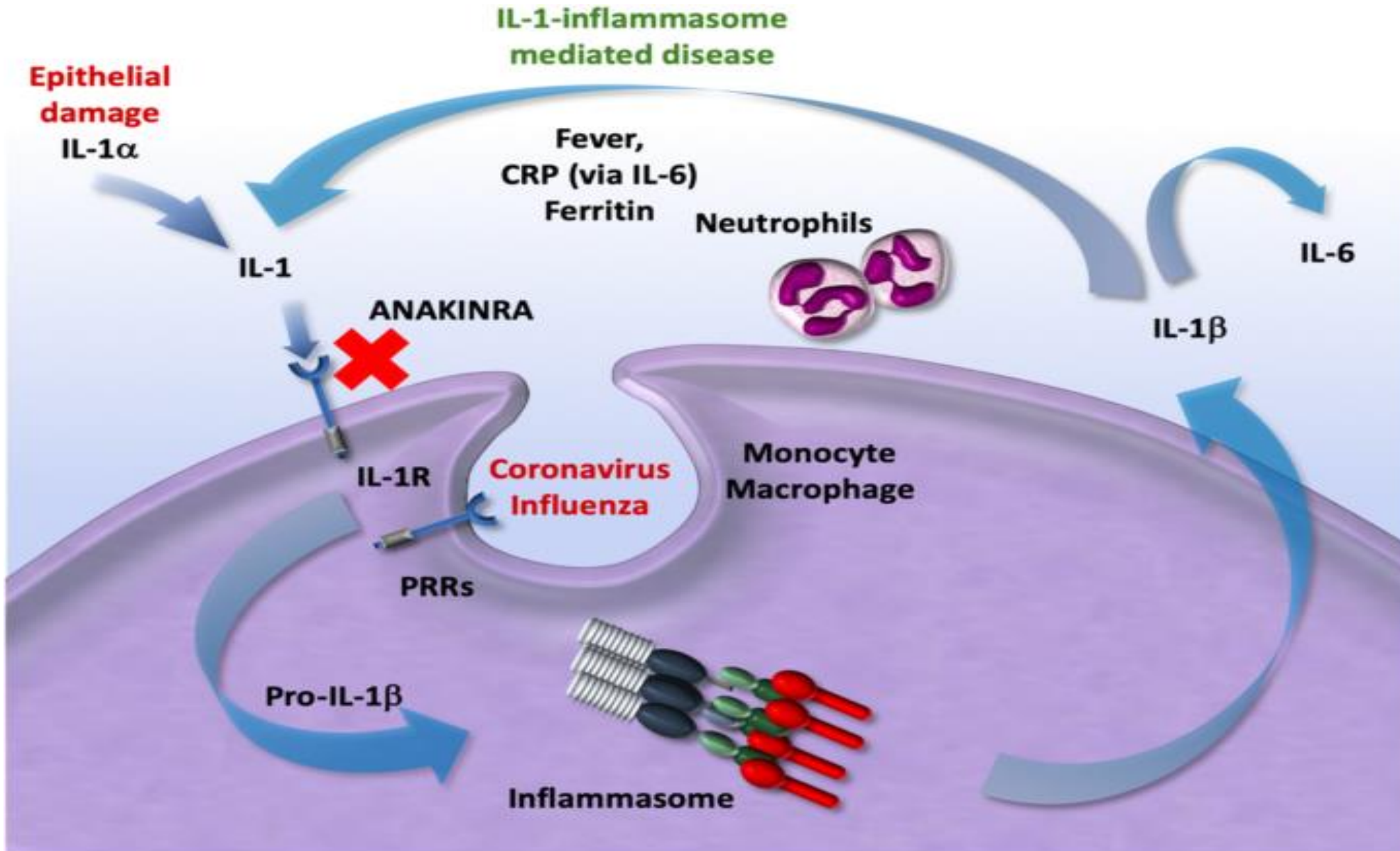
	Treatment allocation		RR (95% CI)	p value
	Tocilizumab group (n=2022)	Usual care group (n=2094)		
<b>Primary outcome</b>				
28-day mortality	621 (31%)	729 (35%)	0.85 (0.76-0.94)	0.0028
<b>Secondary outcomes</b>				
Median time to being discharged, days	19	>28	-	-
Discharged from hospital within 28 days	1150 (57%)	1044 (50%)	1.22 (1.12-1.33)	<0.0001
Receipt of invasive mechanical ventilation or death*	619/1754 (35%)	754/1800 (42%)	0.84 (0.77-0.92)	<0.0001
Invasive mechanical ventilation	265/1754 (15%)	343/1800 (19%)	0.79 (0.69-0.92)	0.0019
Death	490/1754 (28%)	580/1800 (32%)	0.87 (0.78-0.96)	0.0055
<b>Subsidiary clinical outcomes</b>				
Receipt of ventilation†	290/935 (31%)	323/933 (35%)	0.90 (0.79-1.02)	0.10
Non-invasive ventilation	281/935 (30%)	309/933 (33%)	0.91 (0.79-1.04)	0.15
Invasive mechanical ventilation	67/935 (7%)	86/933 (9%)	0.78 (0.57-1.06)	0.11
Successful cessation of invasive mechanical ventilation‡	95/268 (35%)	98/294 (33%)	1.08 (0.81-1.43)	0.60
Use of haemodialysis or haemofiltration§	120/1994 (6%)	172/2065 (8%)	0.72 (0.58-0.90)	0.0046

# anti-IL-6: ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ?

RECOVERY Collaborative Group. *Lancet* 2021; 397: 1637.

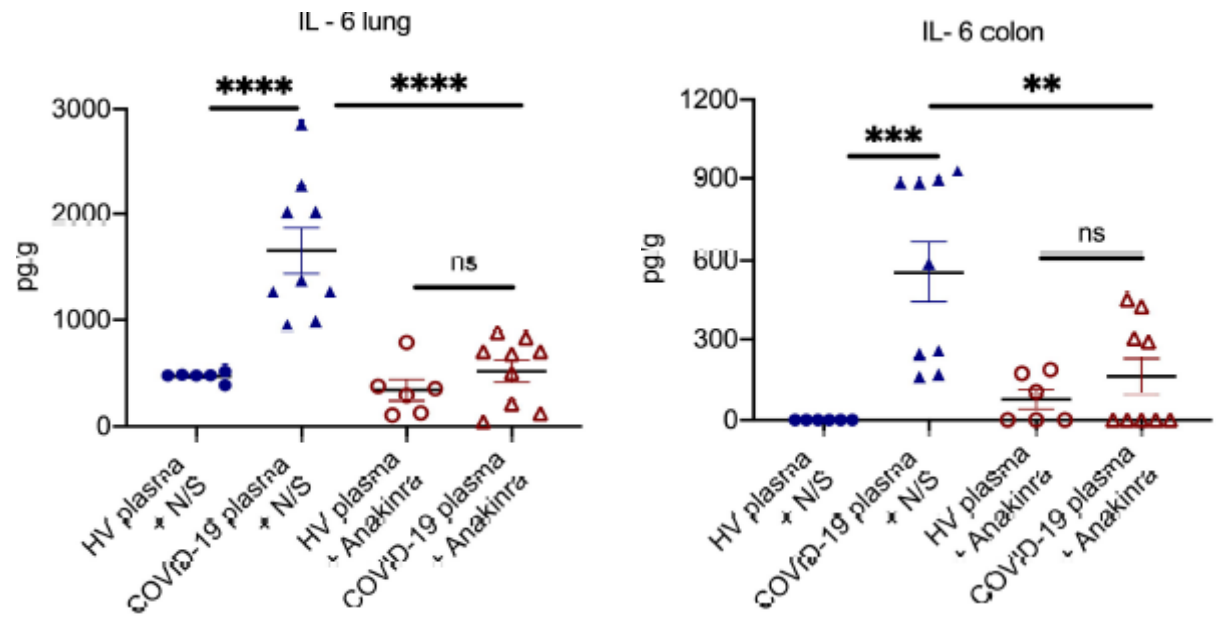
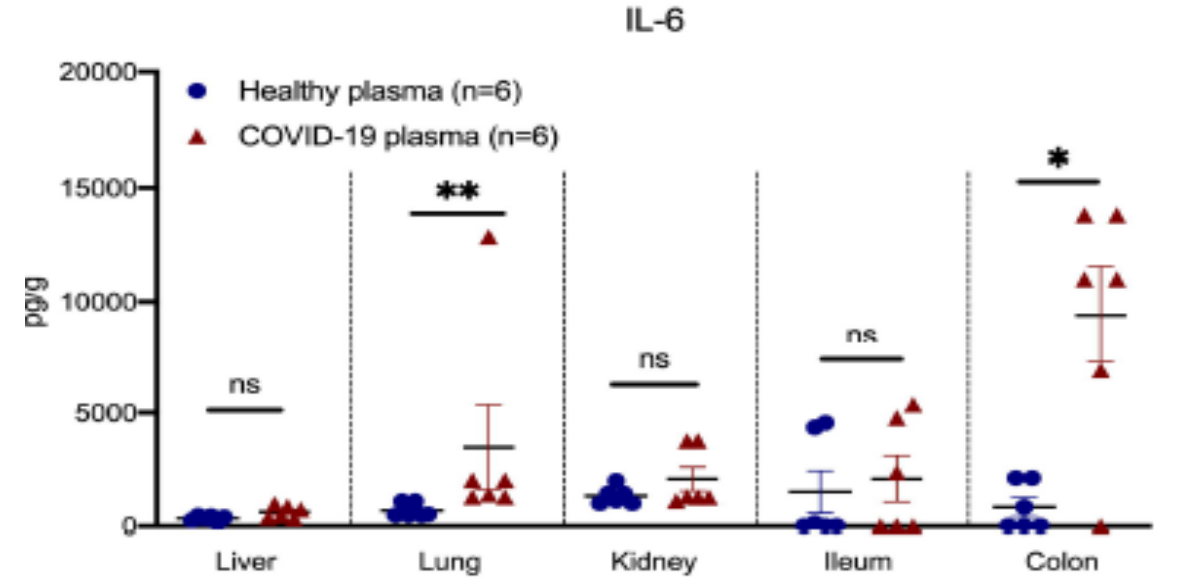
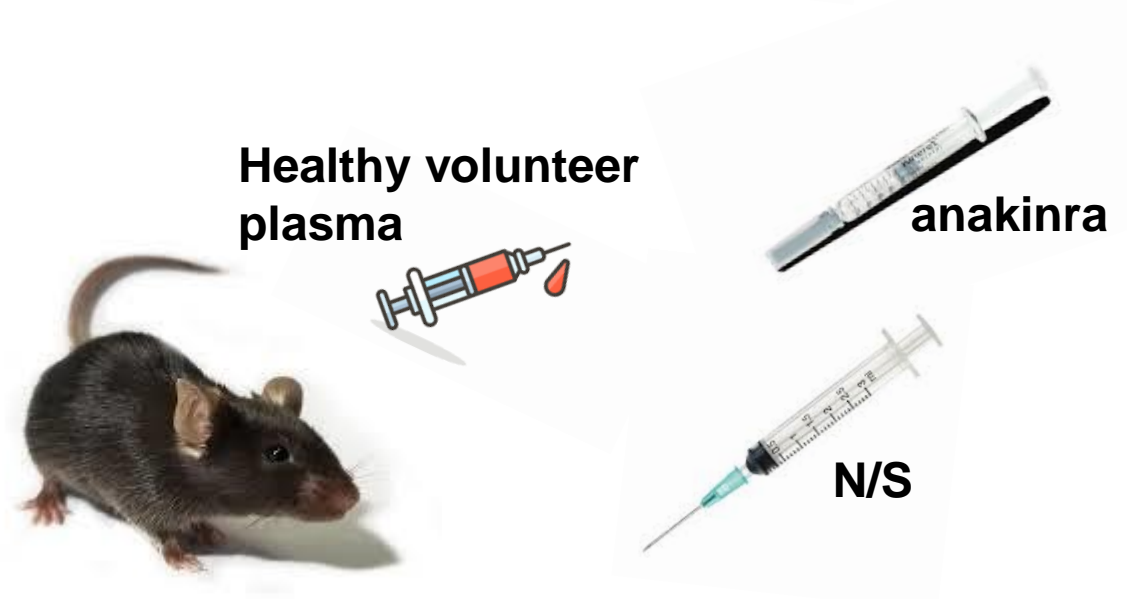
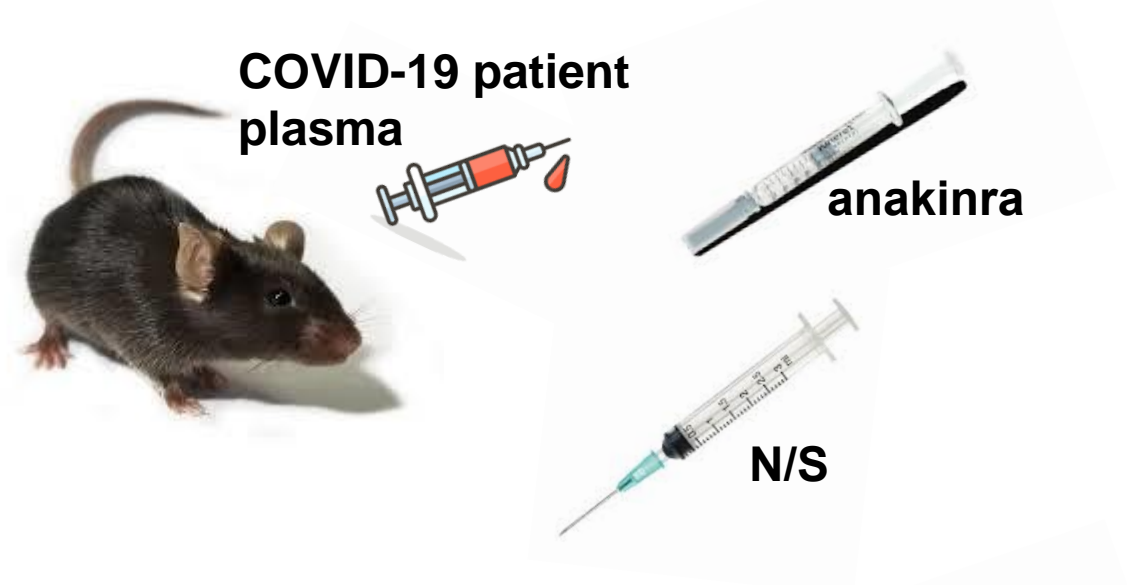


# ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗΣ-1: ΑΝΑΚΙΝΡΑ



# ΑΝΑΚΙΝΡΑ: ΥΠΟΘΕΣΗ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΔΡΑΣΗΣ

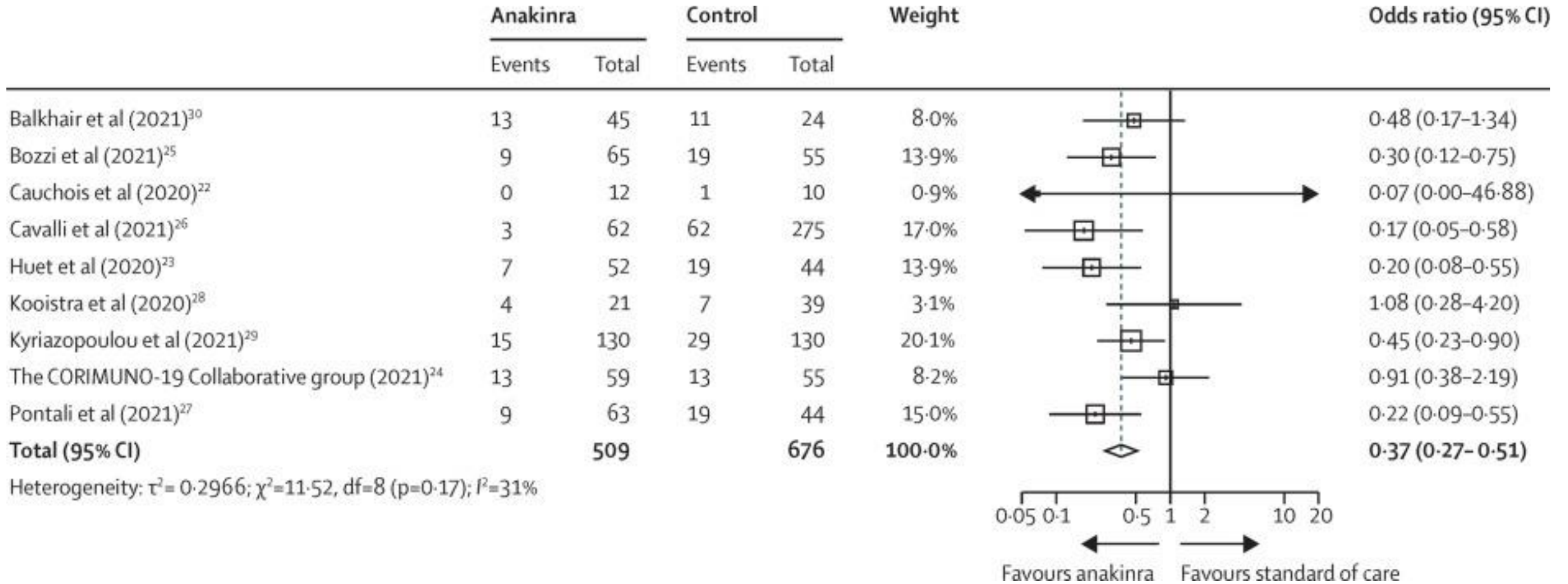
Renieris G, et al. *medRxiv* 2021.04.09.21255190.





# ANAKINRA ΚΑΙ ΜΕΙΩΣΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ

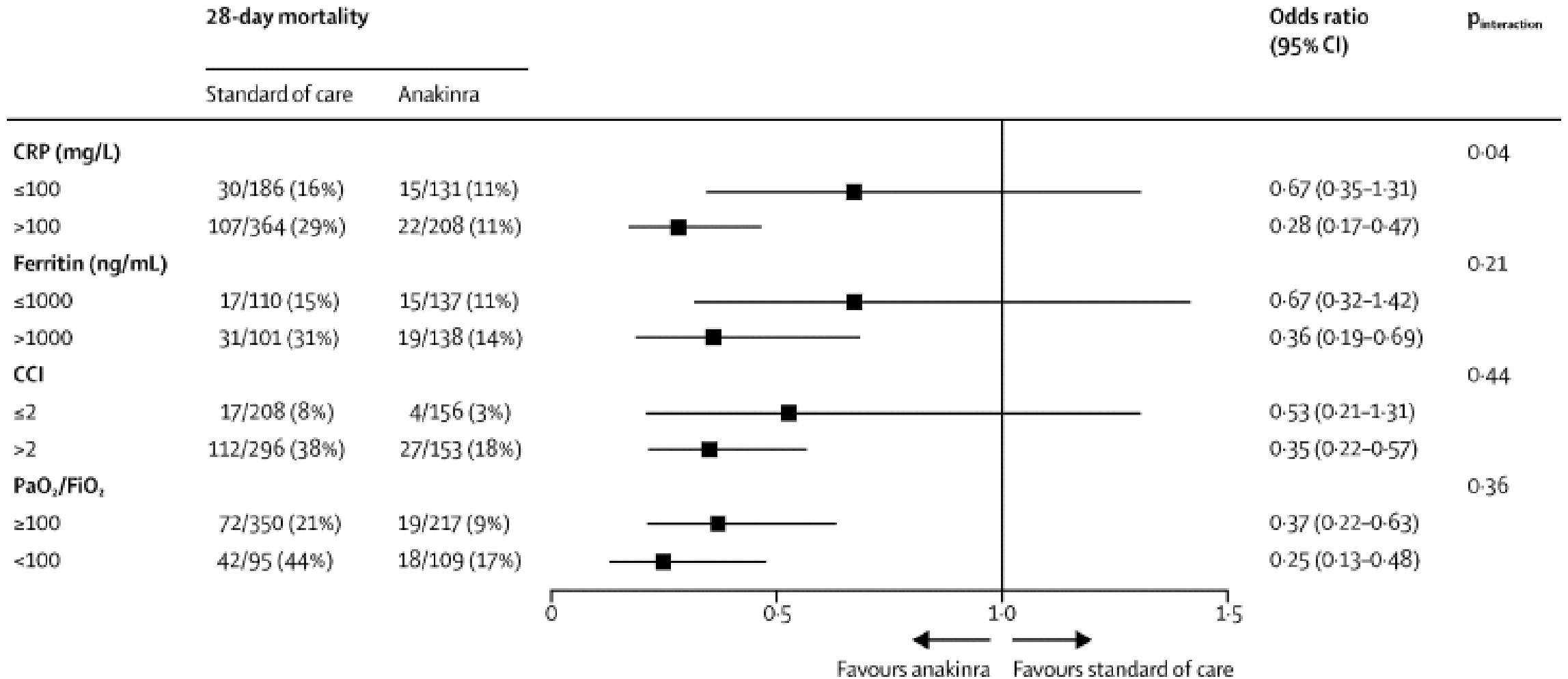
Kyriazopoulou E, et al. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3: e690-e697.





# ΑΝΑΚΙΝΡΑ ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΧΡΗΣΗ

Kyriazopoulou E, et al. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3: e690-e697.

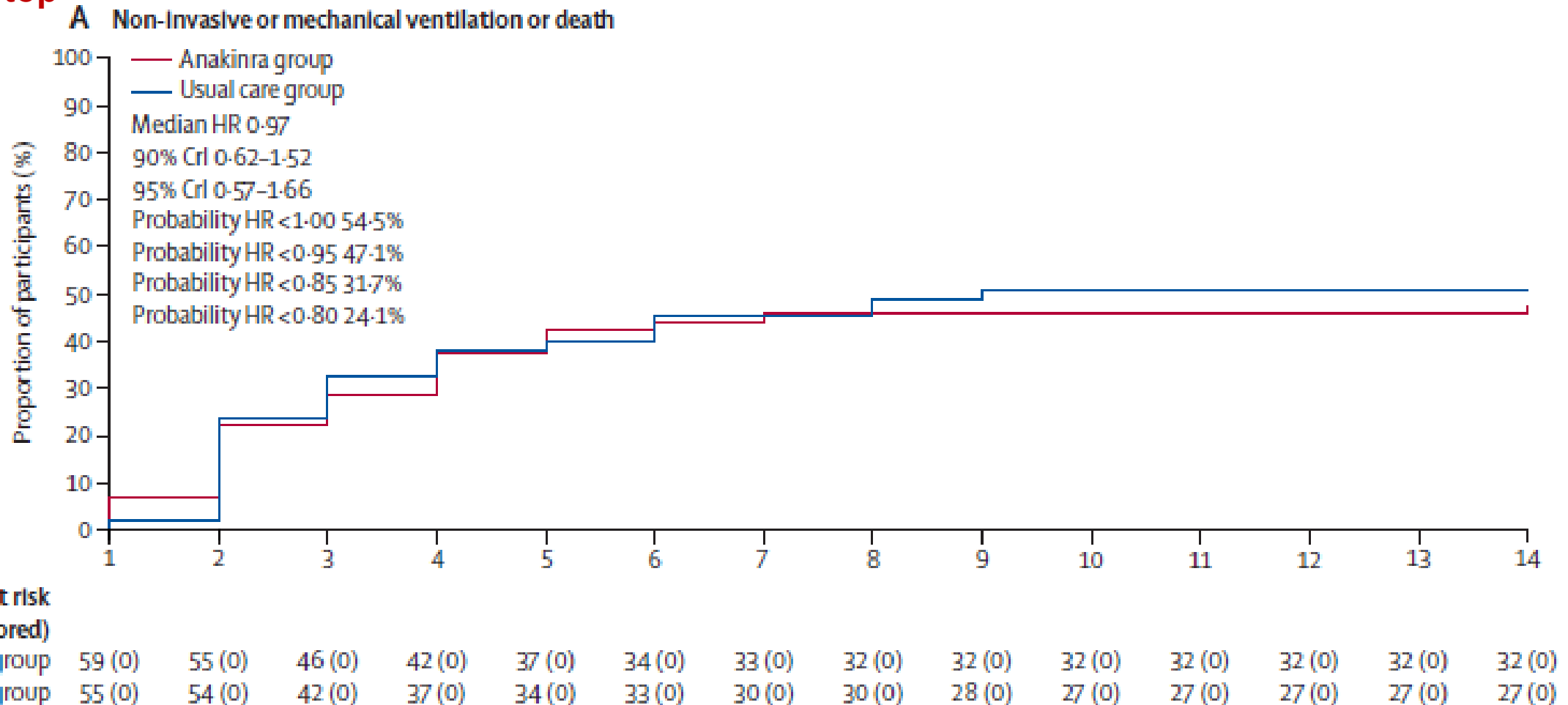


Diabetes (n=166), OR 0.40 (95% CI 0.17-0.91) vs  
 No diabetes (n=299), OR 0.37 (0.19-0.74); p<sub>Breslow</sub>=0.90

# CORIMUNO-ANA-1 RCT: ANAKINRA ΣΕ ΜΕΤΡΙΑ/ΣΟΒΑΡΗ COVID-19

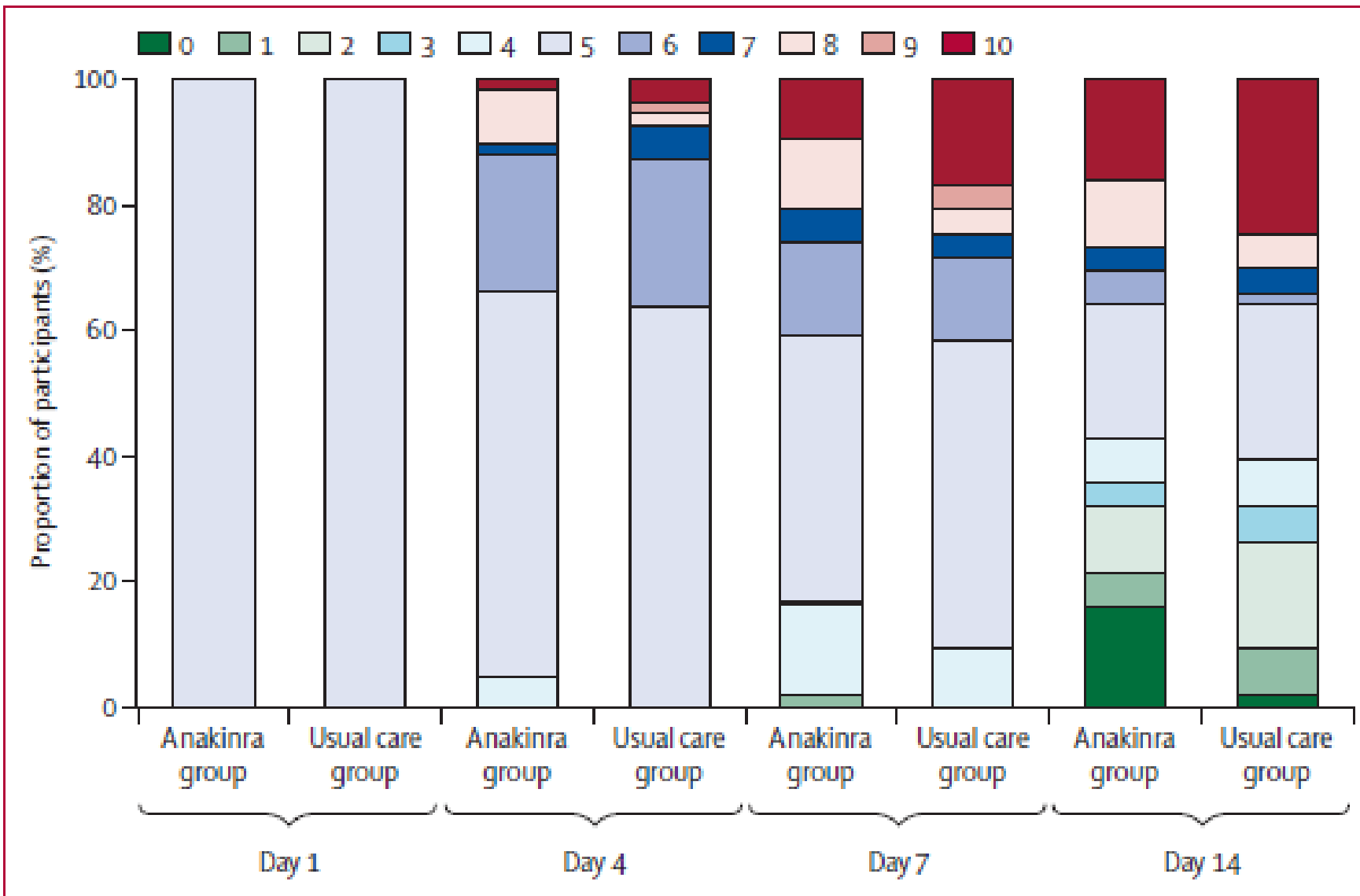
CORIMUNO-19 Collaborative group. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 295.

- WHO CPS 5 and CRP $\geq$ 25mg/l
- Open label RCT
- Anakinra (200 mg bid d1–3, 100 mg bid d4, 100 mg once d5) vs Standard-of-care
- Premature stop



# CORIMUNO-ANA-1 RCT: ANAKINRA ΣΕ ΜΕΤΡΙΑ/ΣΟΒΑΡΗ COVID-19

CORIMUNO-19 Collaborative group. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 295.



- early stop without pre-specified stopping boundary
- CRP  $\geq 25$ mg/l too low?

# Η ΜΕΛΕΤΗ SAVE MORE

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

## Κριτήρια εισόδου

- Ηλικία  $\geq 18$  years, και τα δύο φύλα, συγκατάθεση
- Τεκμηριωμένη SARS-CoV-2 λοίμωξη
- Πνευμονία σε ακτινογραφία ή αξονική θώρακος
- **suPAR  $\geq 6\text{ng/ml}$**

ΠΡΩΤΟΓΕΝΕΣ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ  
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

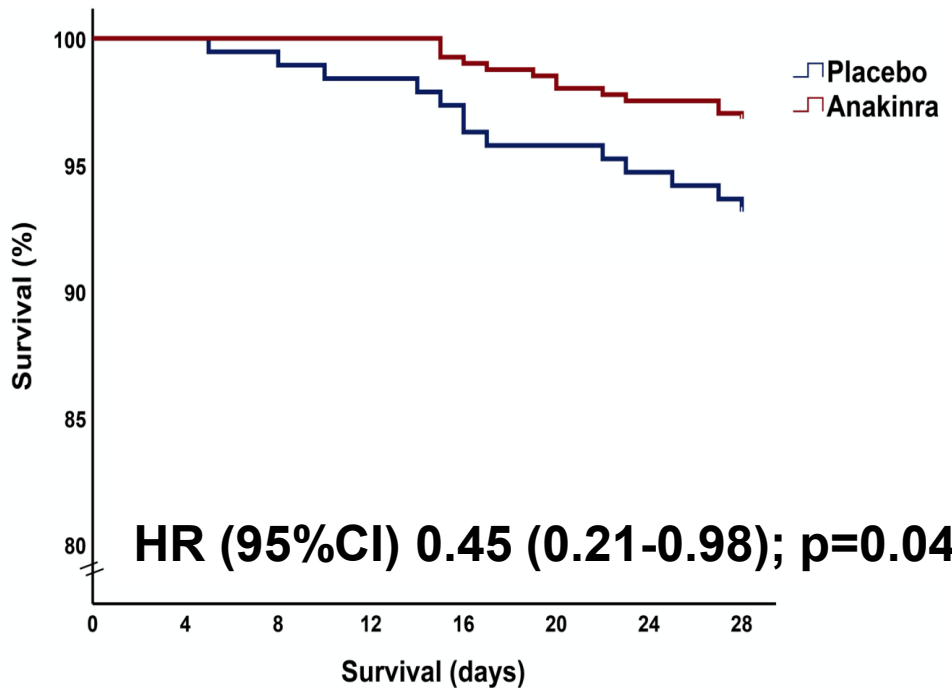
"LAZZARO SPALLANZANI" IRCCS of 01.02.2021

[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) NCT04680949

# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΝΑΚΙΝΡΑ ΚΑΤΕΥΘΥΝΟΜΕΝΗ ΑΠΟ suPAR: Η ΜΕΛΕΤΗ SAVE MORE

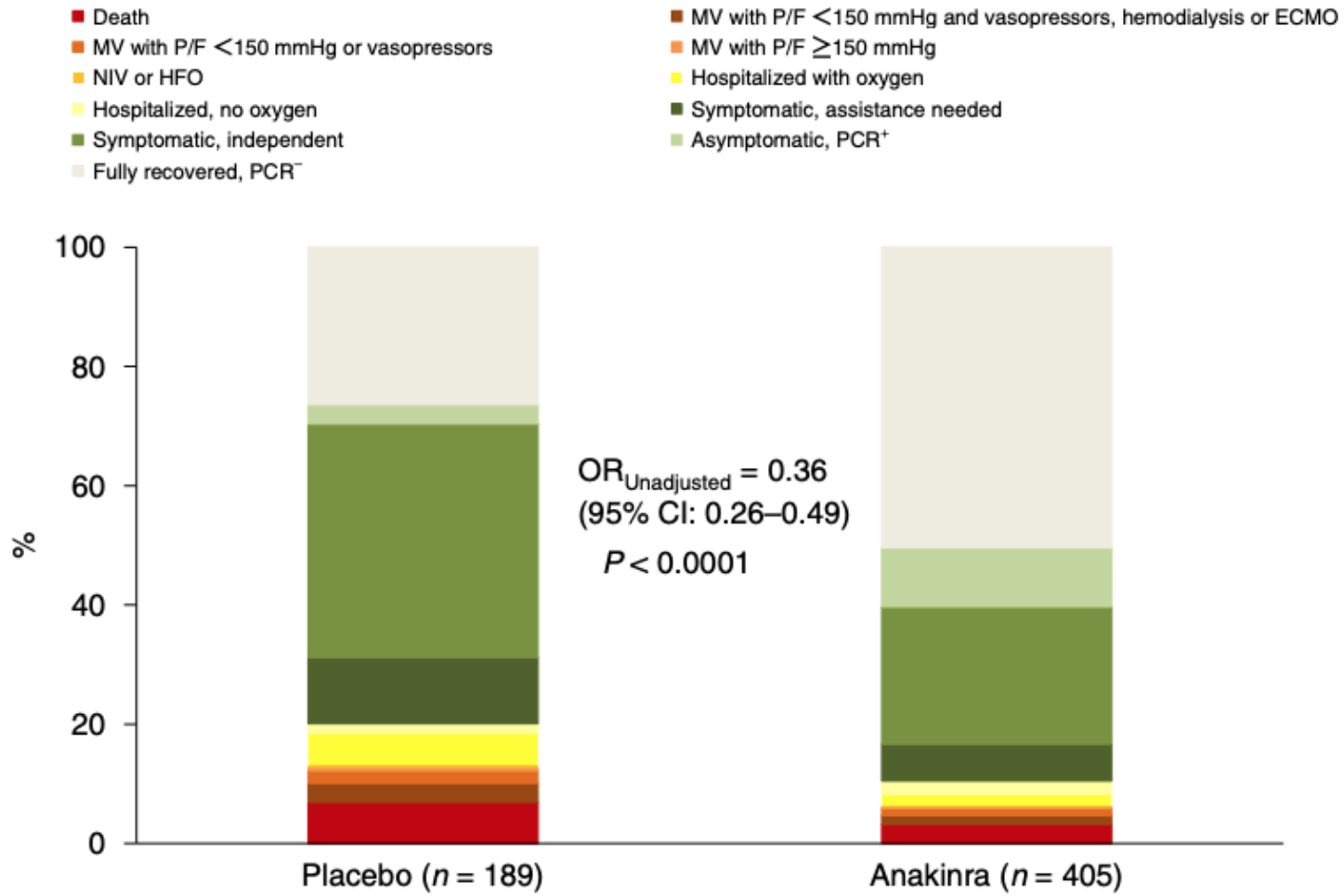
Kyriazopoulou E, et al. *Nat Med* 2021; 27: 1752.

Anakinra 100 mg vs Placebo  
405 vs 189  
**suPAR ≥ 6 AND PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≥ 150**



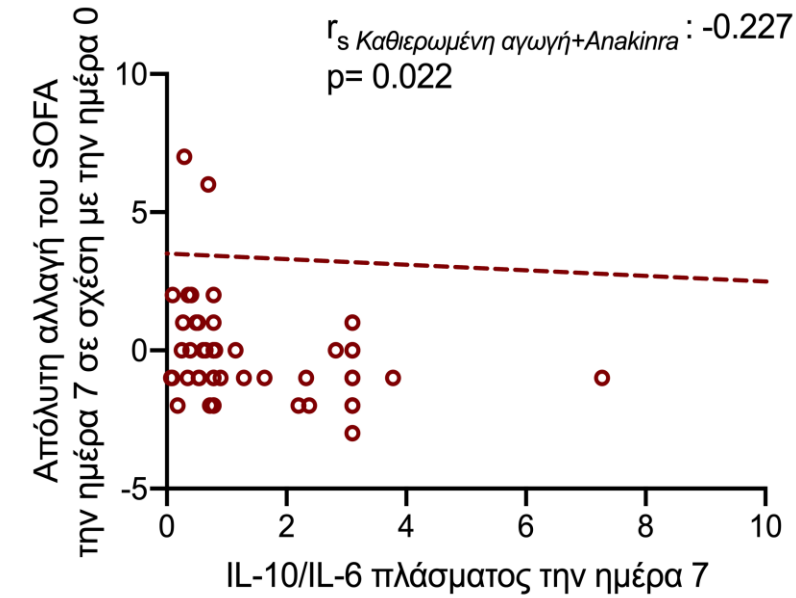
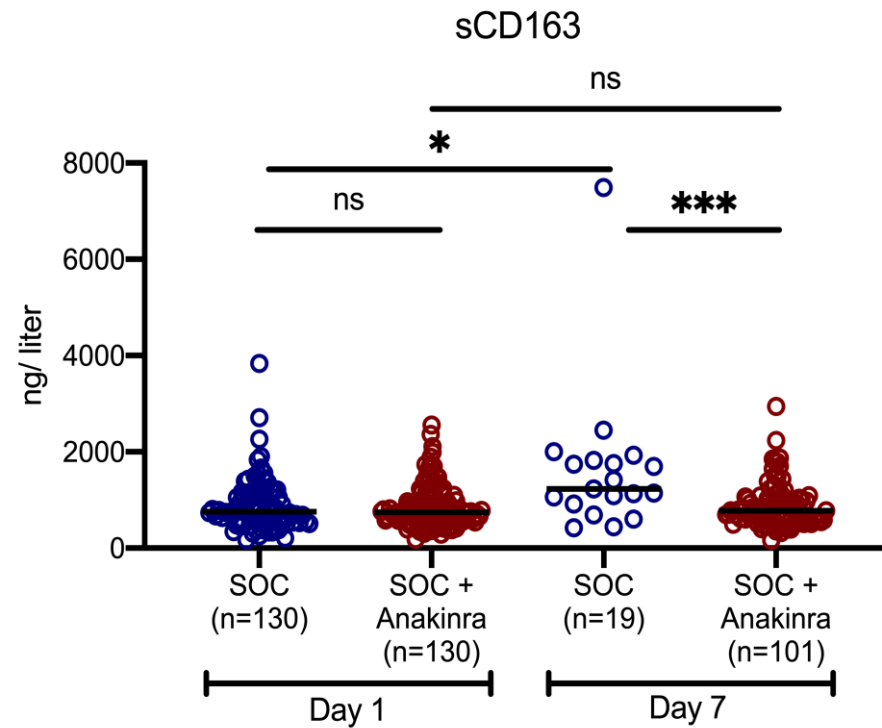
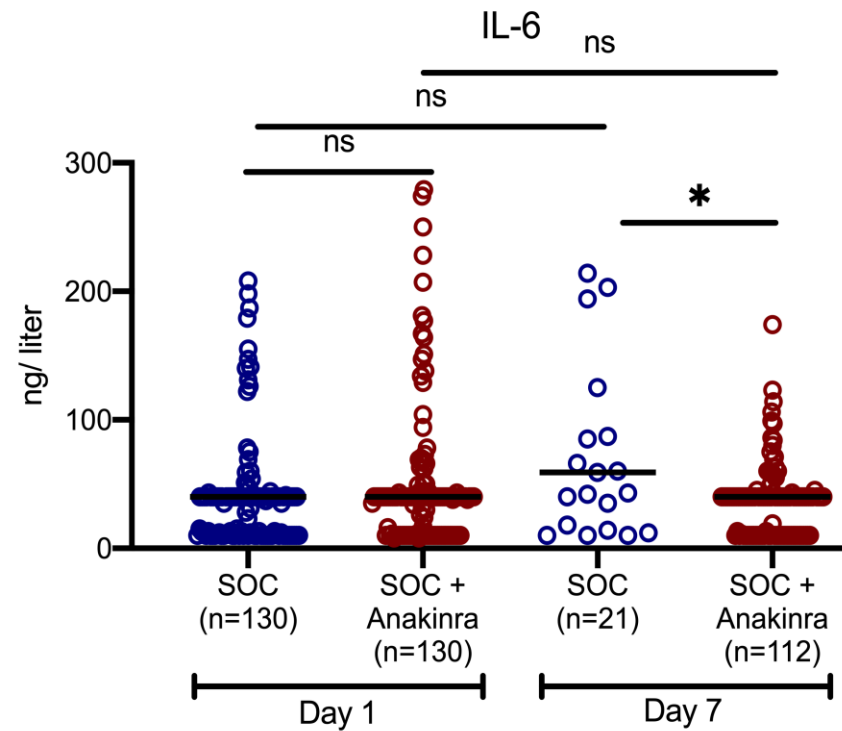
Patients at risk (n)

Placebo	189	189	187	186	182	181	179	176
Anakinra	405	405	405	405	401	397	395	392



# ΑΝΑΚΙΝΡΑ: ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΑΝΤΙ-/ΠΡΟ- ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ

Kyriazopoulou E, et al. *Elife* 2021; 10: e66125.

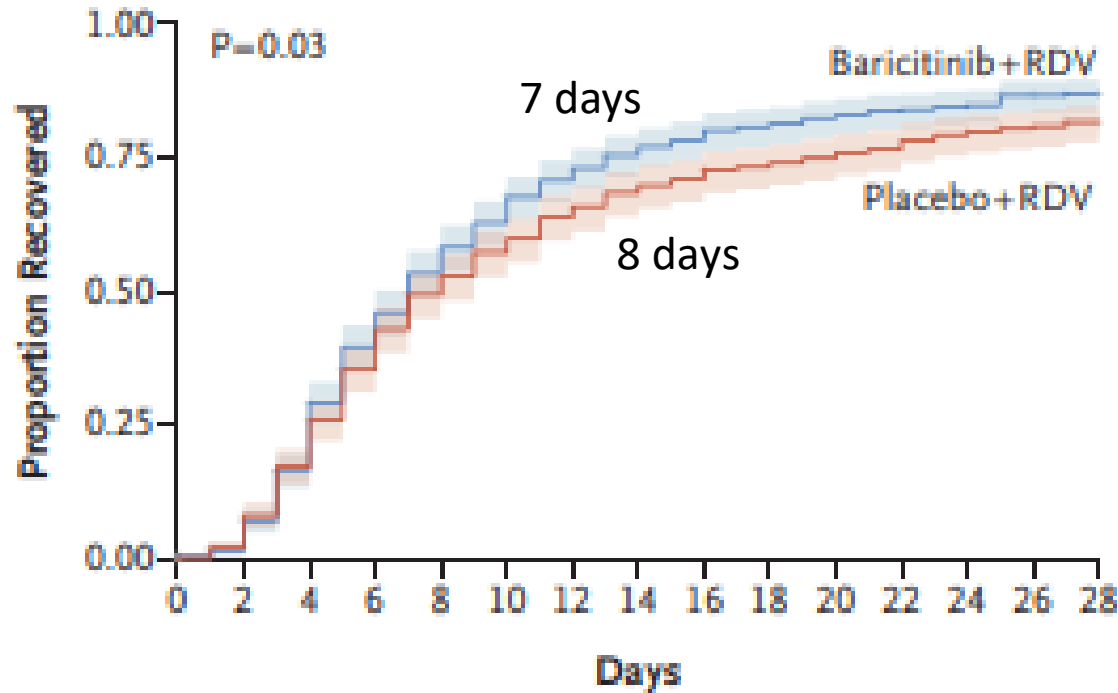




# BARICITINIB

Kalil AC, et al. *N Engl J Med* 2021; 384: 795.

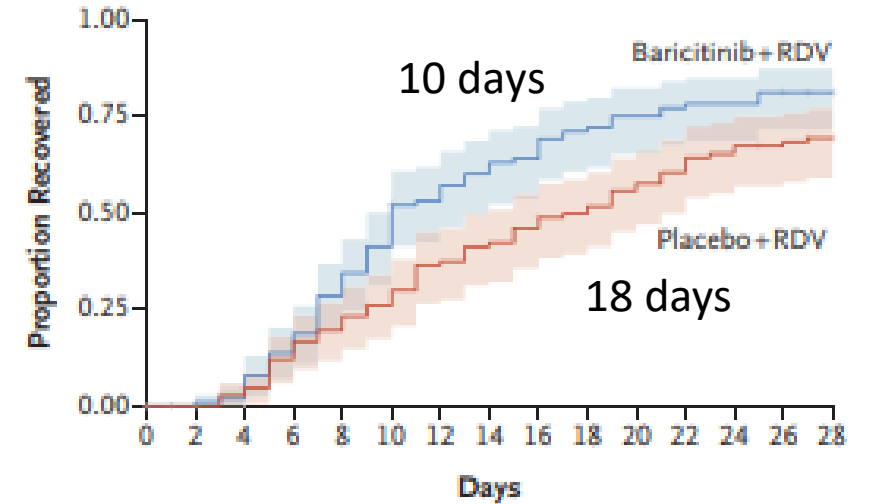
- RCT placebo-control
- Συγχορήγηση με ρεμντεσιβίρη
- Προ δεξαμεθαζόνης ως SOC
- Πρωτογενές καταληκτικό: Ανάρρωση (CPS 1-3)



No. at Risk

Baricitinib+RDV	515	497	418	302	233	186	145	121	107	95	87	80	76	63	30
Placebo+RDV	518	495	417	322	251	211	178	156	143	131	123	115	102	92	44

D Baseline Ordinal Score of 6



No. at Risk

Baricitinib+RDV	103	102	100	88	73	60	47	40	36	29	25	23	22	19	10
Placebo+RDV	113	110	106	95	86	78	67	62	57	52	46	41	36	32	16

**28-day mortality**

**5.1% (remdesivir+baricitinib) vs 7.8% (control)**

**HR 0.65; 95% CI, 0.39 to 1.09**

# COV-BARRIER

Marconi VC, et al. *Lancet Resp Med* 2021; 9: 1407.

✓ At enrollment at least one elevated inflammatory marker

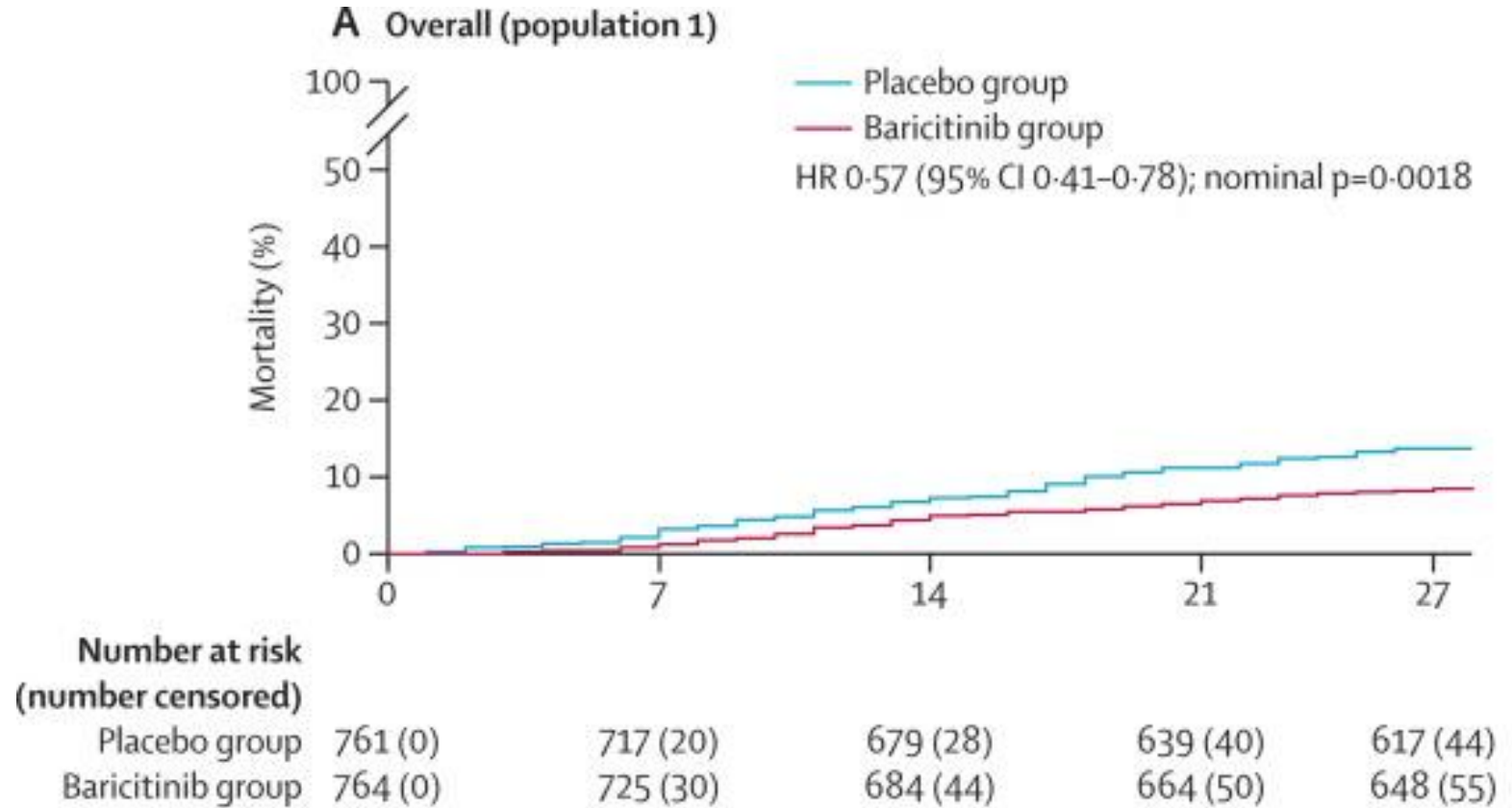
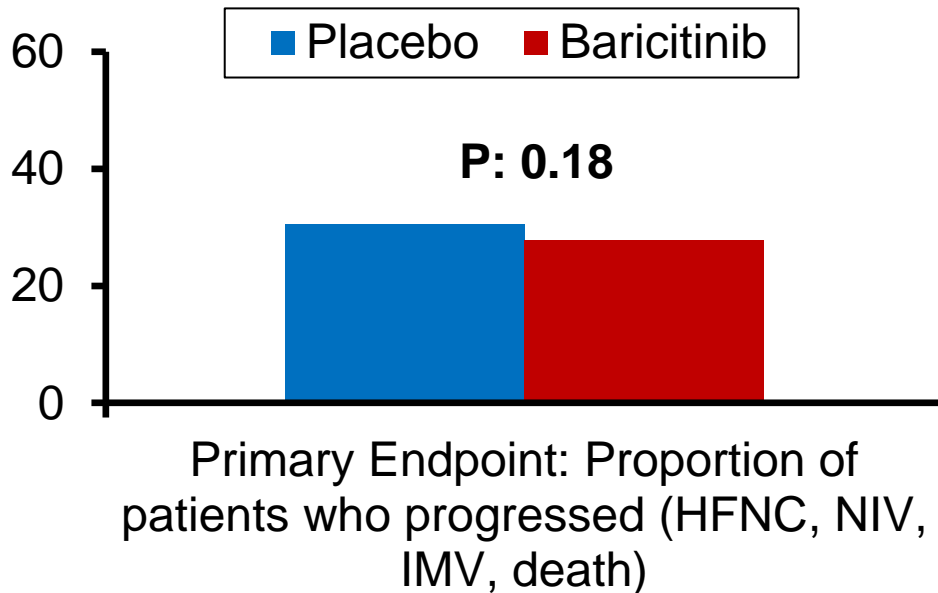
C-reactive protein

D-dimer

Lactate dehydrogenase

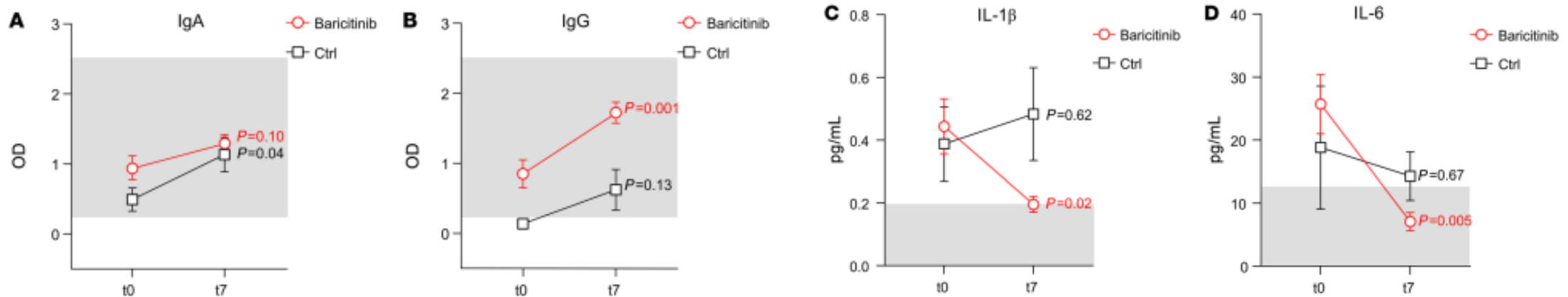
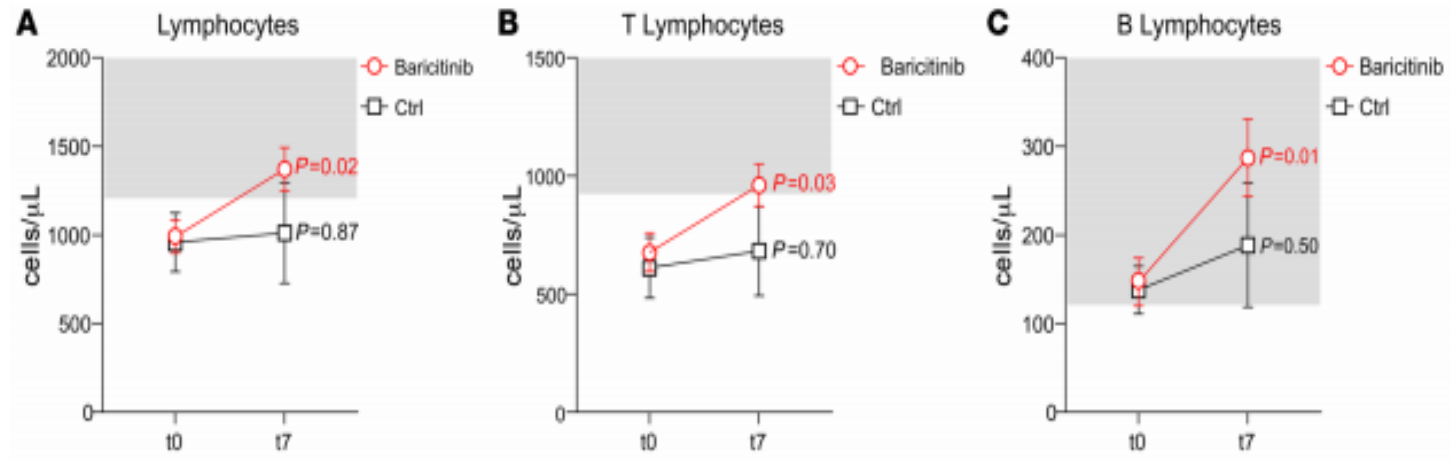
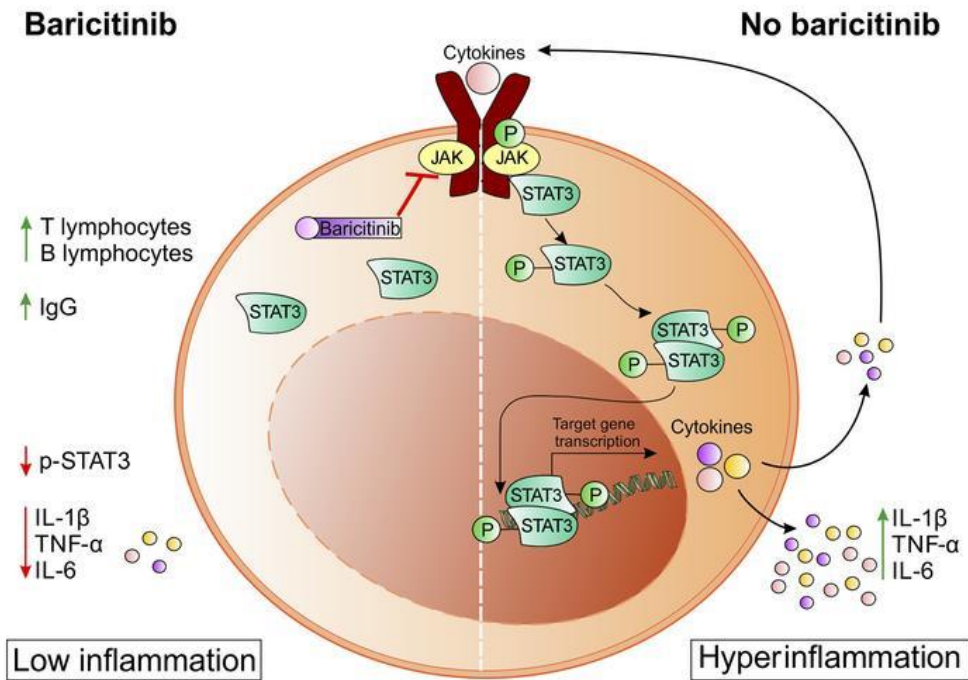
Ferritin

✓ IMV excluded



# BARICITINIB ΚΑΙ ΑΝΟΣΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

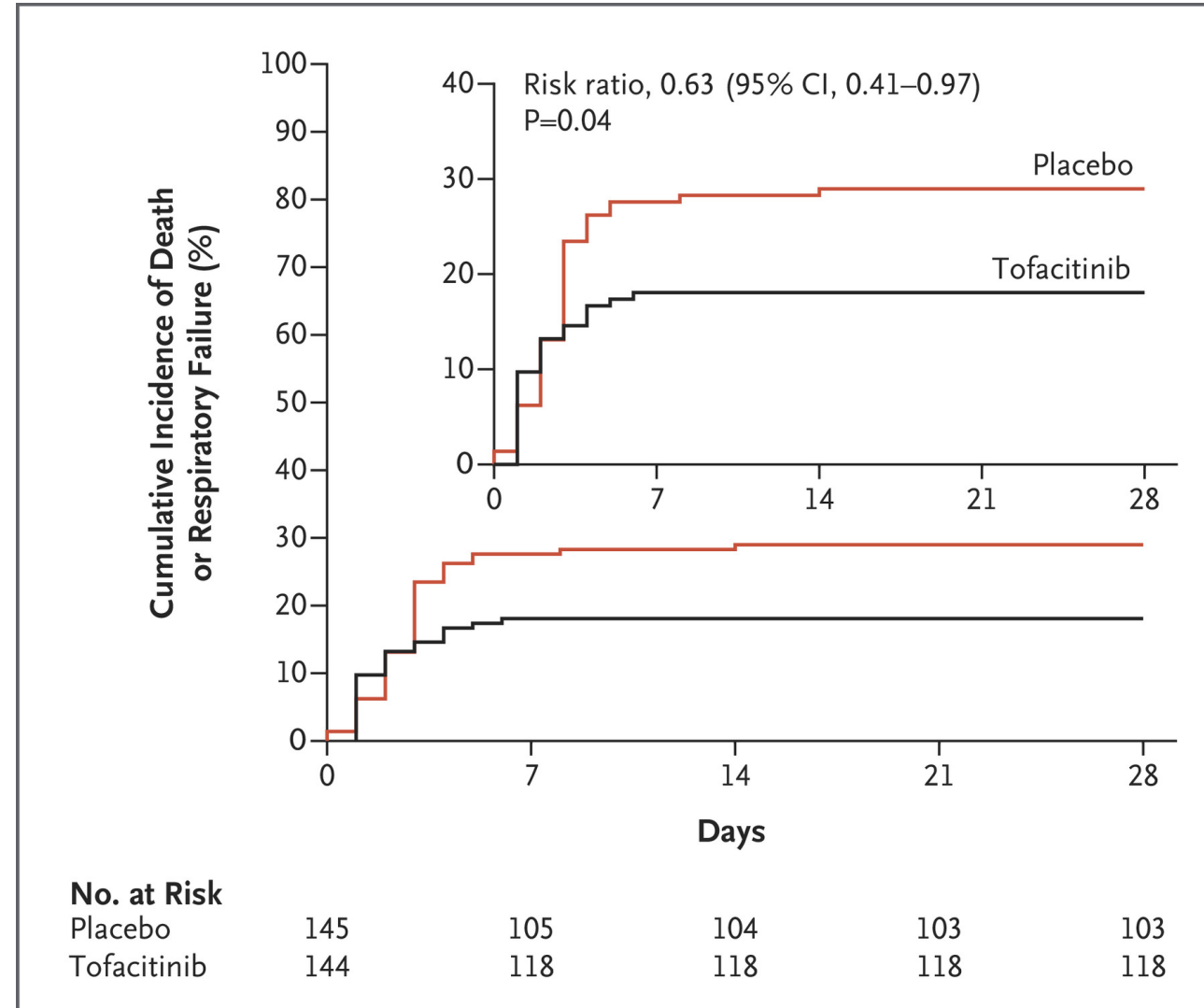
Bronte V, et al. *J Clin Invest* 2020; 130: 6409.



# TOFACITINIB

Guimarães PO, et al. *N Engl J Med* 2021;385:406.

18.7% in ICU at randomization  
78.5% under steroids



# BARICITINIB ἢ TOCILIZUMAB?

*ClinicalTrials.gov*

[Home](#) > [Search Results](#) > Study Record Detail

Save this study

Trial record **3 of 73** for: tocilizumab | Interventional Studies | COVID-19 | Adult, Older Adult

[◀ Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study ▶](#)

## Tocilizumab Versus Baricitinib in Patients With Severe COVID-19

The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. [Know the risks and potential benefits](#) of clinical studies and talk to your health care provider before participating. Read our [disclaimer](#) for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05082714

[Recruitment Status](#) ⓘ : Recruiting

[First Posted](#) ⓘ : October 19, 2021

[Last Update Posted](#) ⓘ : October 19, 2021

See [Contacts and Locations](#)

### Sponsor:

University Hospital of Patras

### Information provided by (Responsible Party):

Argyris Tzouvelekis, University Hospital of Patras

Dexamethasone

C

Tocilizumab

C

Sarilumab

NA

Baricitinib

X

Anakinra

B



<b>A</b>	No fetal risk in controlled studies
<b>B</b>	No risk to human fetus despite possible animal risk or no risks in animal studies but human studies lacking
<b>C</b>	Human risk cannot be ruled out. Animal studies may or may not show risk
<b>D</b>	Evidence of risk to human fetus
<b>X</b>	Contraindicated in pregnancy

**Table 1:** FDA Pregnancy Categories for Drugs





75 ετών  
ΑΥ, ΣΔ, ΠΜ  
3 δόσεις εμβολίου

Εξωνοσοκομειακά: Paxlovid

Σε πτέρυγα COVID:  
ρεμντεσιβίρη,  
δεξαμεθαζόνη και  
tocilizumab

Στη ΜΕΘ:  
7ml/kg, PEEP 10, FiO<sub>2</sub> 70%,  
P/F 100, P<sub>plateau</sub> 25,  
6 συνεδρίες πρηνούς, CRRT

# ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΑΝΑΛΟΓΩΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑ ΠΟΥ

van de Veerdonk FL, et al. *Nat Med* 2022; 28: 39.

