



# Νόσος COVID-19

---

Καθηγητής Γιώργος Δημόπουλος MD, PhD, FCCP, FECMM  
gdimop@med.uoa.gr



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Γ' ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ  
ΕΥΓΕΝΙΔΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ - ΑΘΗΝΑ



# Νόσος COVID-19

## Ιστορική αναδρομή

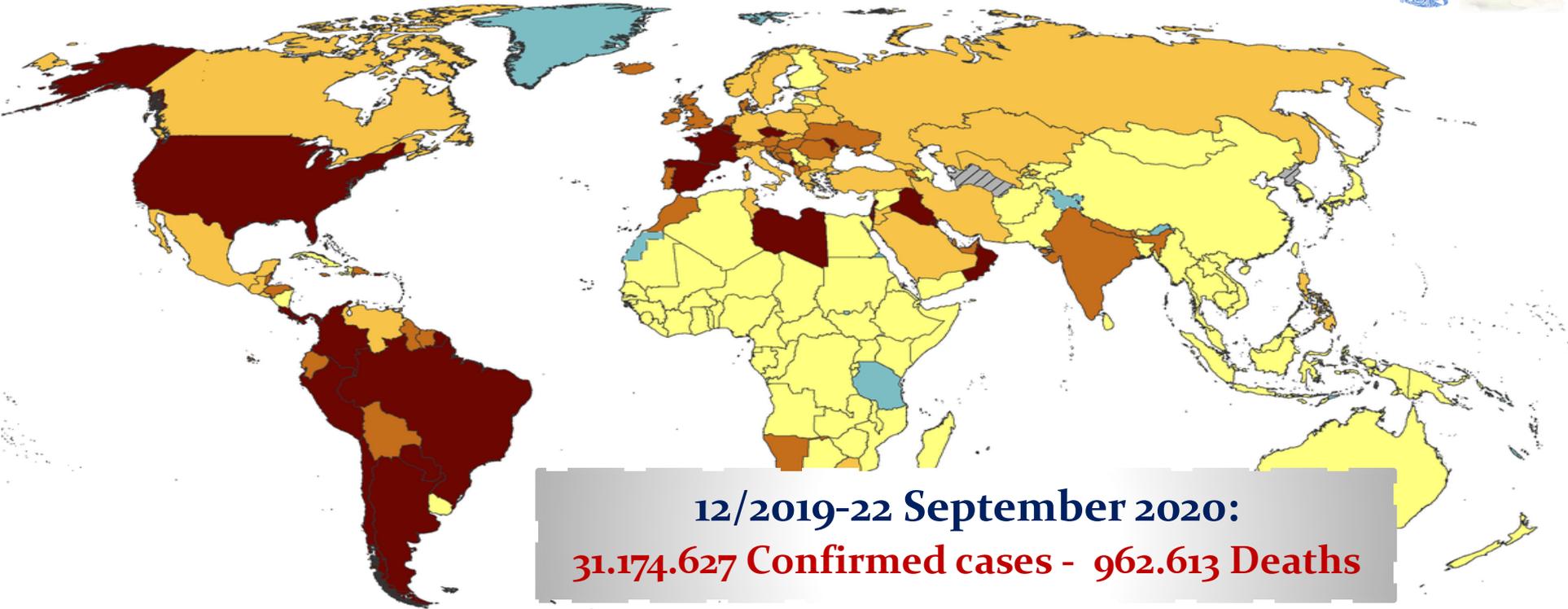
- Δεκέμβριος 2019 : Wuhan China
  - ✓ ασθενείς με πνευμονία που τάχιστα εξελίσσετο σε AA και ARDS
- 17 Ιανουαρίου 2020 : ταυτοποίηση αιτίου

Στη πρόσφατη ιστορία της Ιατρικής ίσως είναι η μόνη λοίμωξη που μέσα σε 2 μήνες από ενδημία χαρακτηρίσθηκε πανδημία

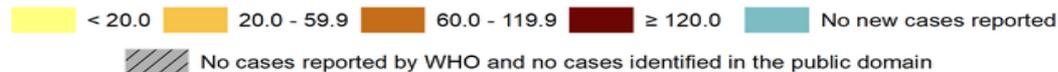
8 Μαρτίου 2020 : πρώτη εισαγωγή σε Ελληνική ΜΕΘ

- 20 Μαρτίου 2020 : lockdown
- Ιούνιος 2020 : μεγάλη μείωση κρουσμάτων στην Ελλάδα
- Σεπτέμβριος 2020 : 2<sup>ο</sup> κύμα

# COVID-19

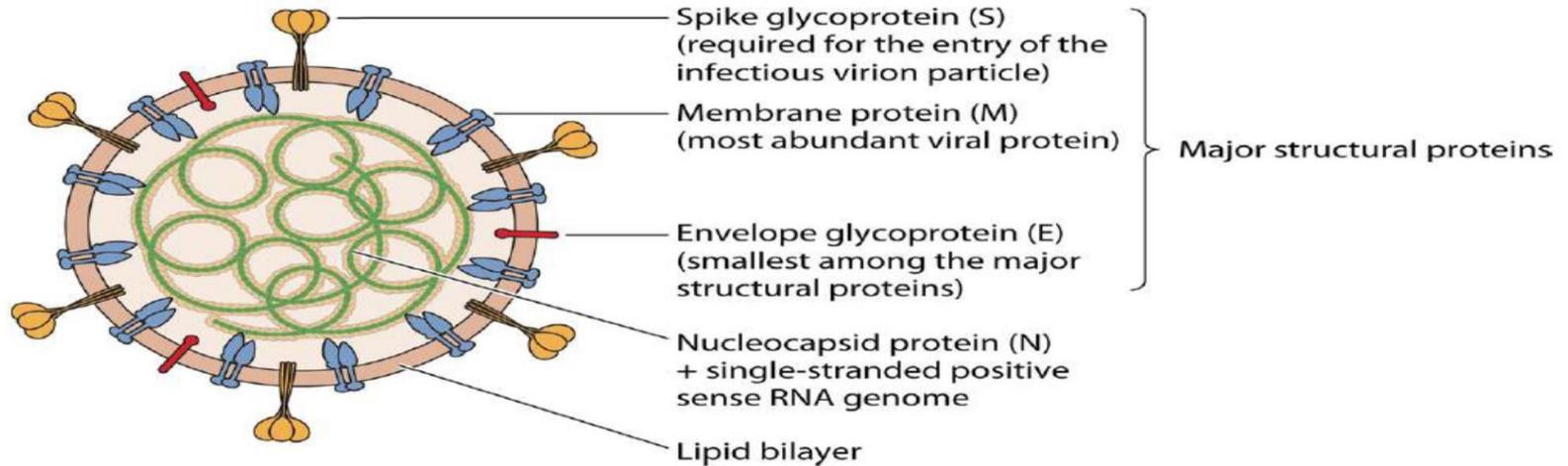


**14-day COVID-19 case notification rate per 100 000, as of 22 of September, 2020**



# Νόσος COVID-19

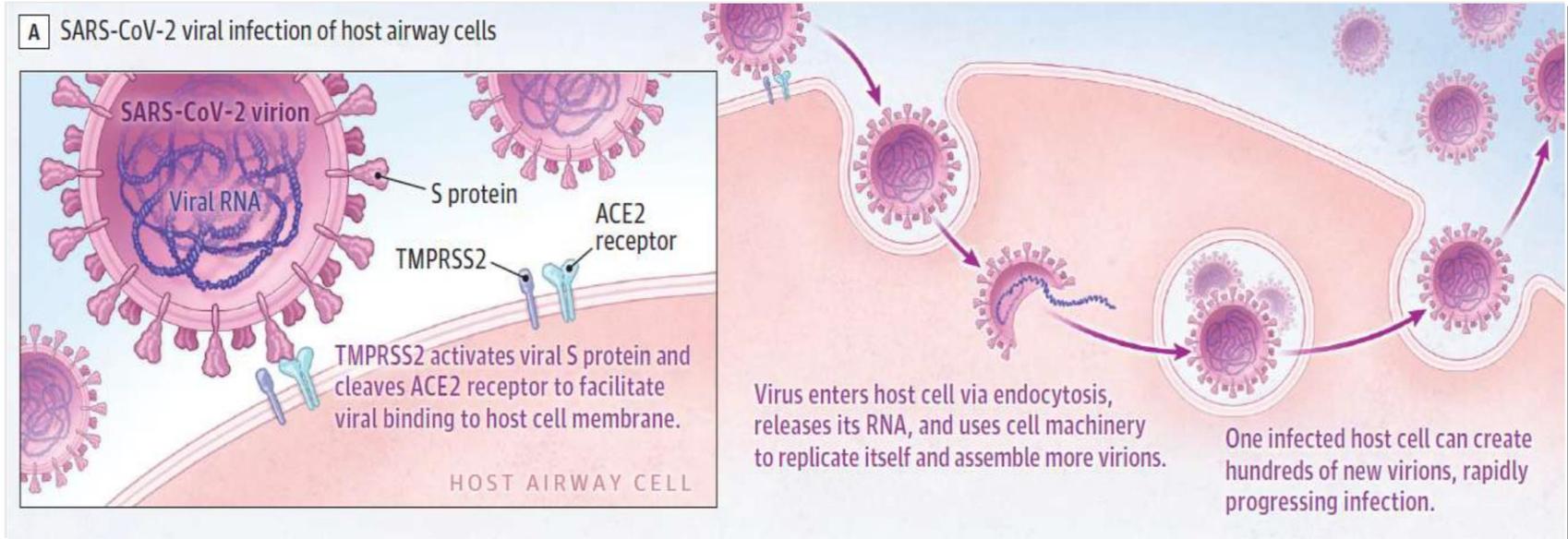
## Δομή του ιού



**FIG 2** SARS-CoV-2 virus structure.

# Νόσος COVID-19

## Είσοδος του ιού στον ανθρώπινο οργανισμό

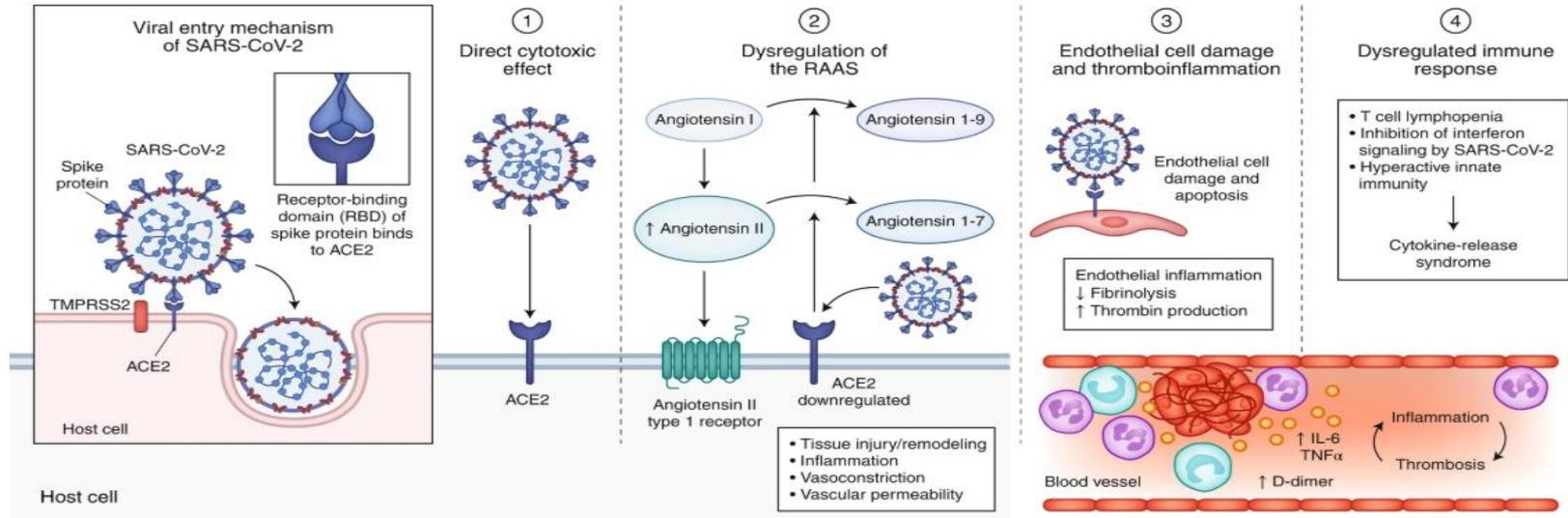


# Νόσος COVID-19

## Παθοφυσιολογία

**Fig. 1: Pathophysiology of COVID-19.**

From: *Extrapulmonary manifestations of COVID-19*





# Νόσος COVID-19

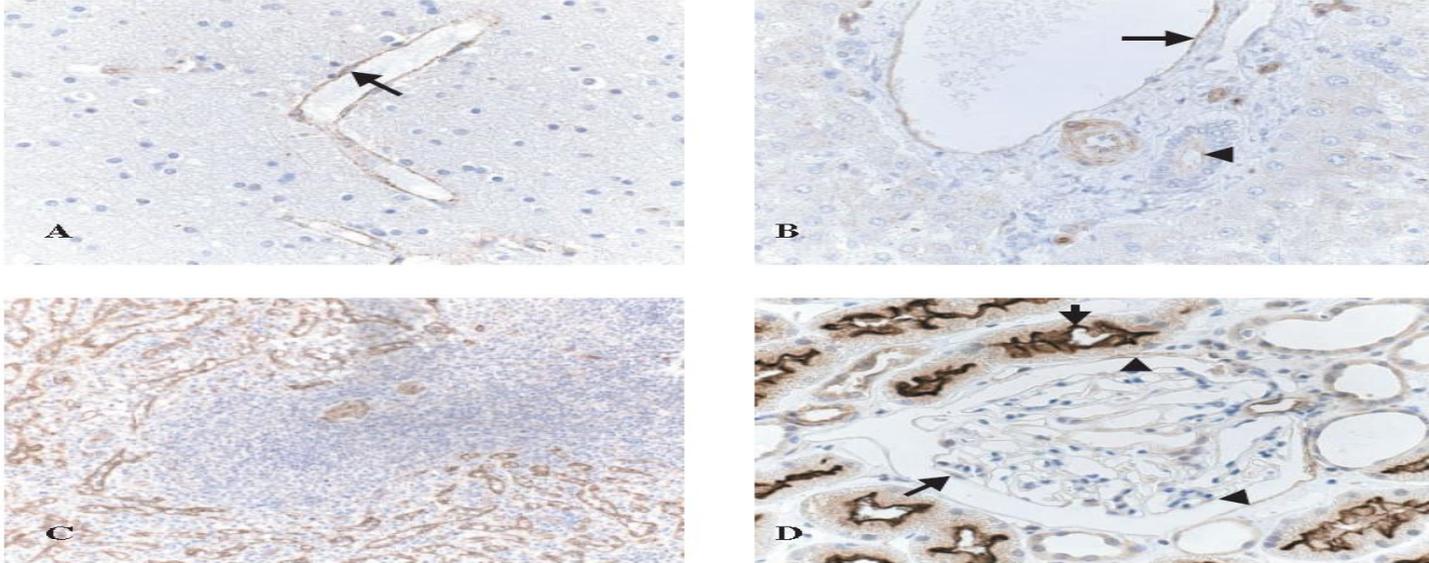
## ACE2 Υποδοχέας

---

- Lung alveolar epithelial cells
- Enterocytes of the small intestine
- Arterial and venous endothelial cells
- Arterial smooth muscle cells

# Νόσος COVID-19

## ACE2 Υποδοχέας



**Figure 4.** In the brain (A), ACE2 is expressed only in endothelium (arrow) and vascular smooth muscle cells. In the liver (B), Kupffer cells, hepatocytes, and the endothelium of sinusoids are negative. Luminal staining in bile ducts is occasionally observed (arrow-head). Vascular endothelium (arrow) and smooth muscle cells are positive. In the spleen (C), ACE2 is not expressed in cells of the immune system. Vascular and red pulp sinus endothelium is positive. In the kidney (D), ACE2 is present in glomerular visceral (arrow) and parietal (arrow-head) epithelium, in the brush border (short arrow) and cytoplasm of proximal tubular cells, and in the cytoplasm of distal tubules and collecting ducts



# Νόσος COVID-19

## Παράγοντες κινδύνου

---

- **Μεγάλη ηλικία**  
Κατά την πορεία φάνηκε ότι στόχο της λοίμωξης αποτελούν και
  - οι νεότερες ηλικίες
  - άτομα χωρίς συνυπάρχοντα νοσήματα
- **Συνυπάρχοντα νοσήματα**
  - Σακχαρώδης Διαβήτης II
  - Αρτηριακή Υπέρταση
  - Χρόνιες νόσοι του αναπνευστικού
  - Ανοσοκαταστολή
  - Ενεργή κακοήθεια
  - Παχυσαρκία

# Νόσος COVID-19 Παχυσαρκία

- 90 ασθενείς από όλες τις ΜΕΘ της Ελληνικής Επικράτειας

Parameters	Group A N = 21 (23.3%)	Group B N = 24 (26.7%)	Group C N = 45 (50%)	p-value
Age (years)	≤55	56-65	≥66	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Median (25-75th percentile) 30.8 (28-35.1)	29.4 (26.5-32.9)	27.7 (26-29.3)	0.003*

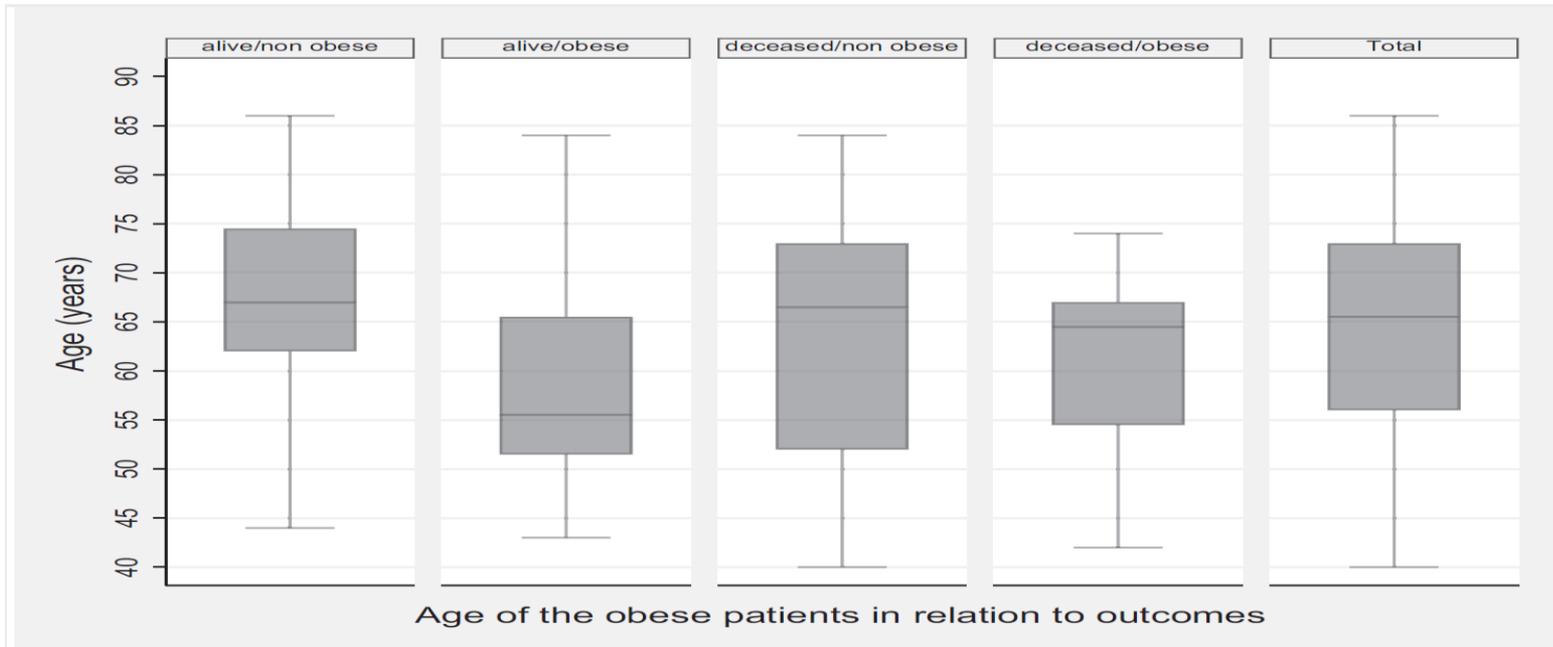
Parameters	Group A N = 21 (23.3%)	Group B N = 24 (26.7%)	Group C N = 45 (50%)	p-value
Mechanical ventilation				0.636
No	2 (9.5)	3 (12.5)	3 (6.7)	
Yes	19 (90.5)	21 (87.5)	42 (93.3)	
Outcome				0.902
Death in ICU	7 (35)	8 (34.8)	11 (25.6)	
Discharged	3 (15)	3 (13)	6 (14)	
Still in ICU	10 (50)	12 (52.2)	26 (60.4)	

# Νόσος COVID-19 Παχυσαρκία

## Demographic and clinical features of critically ill patients with COVID-19 in Greece: The burden of diabetes and obesity



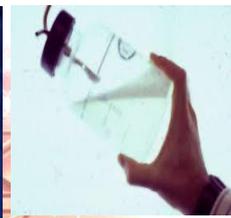
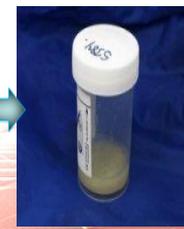
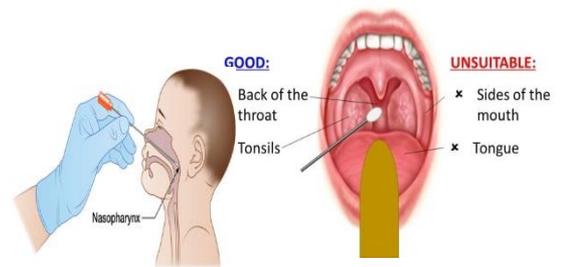
P. Halvatsiotis <sup>a,\*</sup>, A. Kotanidou <sup>b</sup>, K. Tzannis <sup>a</sup>, E. Jahaj <sup>b</sup>, E. Magira <sup>b</sup>, M. Theodorakopoulou <sup>c</sup>, G. Konstandopoulou <sup>c</sup>, E. Gkeka <sup>d</sup>, C. Pourzitaki <sup>d</sup>, N. Kapravelos <sup>e</sup>, S. Papoti <sup>e</sup>, M. Sileli <sup>e</sup>, C. Gogos <sup>f</sup>, D. Velissaris <sup>f</sup>, N. Markou <sup>g</sup>, E. Stefanatou <sup>g</sup>, G. Vlachogianni <sup>h</sup>, E. Aimoniotou <sup>h</sup>, A. Komnos <sup>i</sup>, T. Zafeiridis <sup>i</sup>, P. Koulouvaris <sup>j</sup>, A. Armaganidis <sup>c</sup>, A. Bamias <sup>a</sup>, G. Dimopoulos <sup>c</sup>



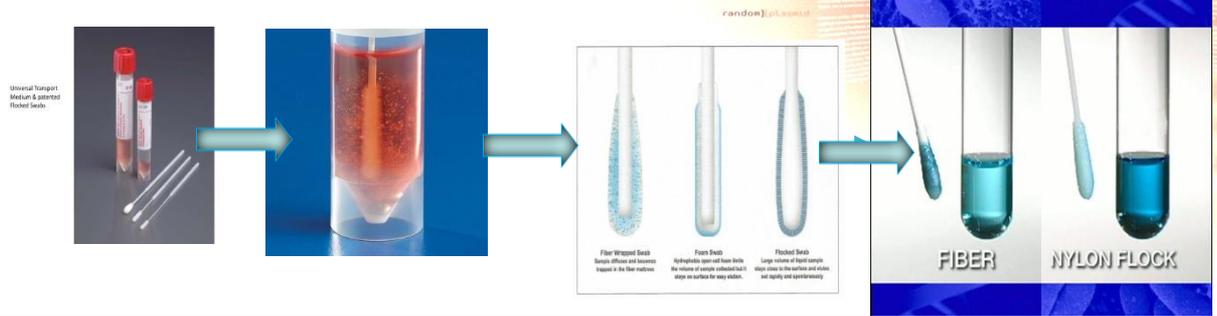


# CLINICAL SAMPLE

# DIRECT MOLECULAR DETECTION



**Nasopharyngeal swab: reference sample**      **For Intubated Patients: Sputum, Bronchial Secretions, BAL:**



**ATTENTION! USE OF "Synthetic Flocked Swab" (Low material's adsorption for efficient Vortex elution)**

# Νόσος COVID-19

## Ποιά μέθοδος ?

Table 1. Advantages and disadvantages of molecular diagnostic methods for detection of SARS-CoV-2.

NAAT extraction method	Advantages	Disadvantages
rRT-PCR	Reference method, high sensitivity and specificity, compatibility with automation and multi-panels	Long TAT without automation
Nested PCR	Increased sensitivity due to the added pre-amplification step	Longer TAT and lower specificity due to the higher risk of contamination
RT-LAMP	Shorter TAT	Possible slightly lower sensitivity
RT-iiPCR		Possible slightly lower sensitivity
Gene expert	Automation, high sensitivity and specificity, molecular rapid test	High costs, limited number of samples per time





# Νόσος COVID-19

## Συστηματική νόσος

---

Η νόσος COVID-19 πρέπει να θεωρείται σαν νόσος που προκαλεί πρωτίστως.....

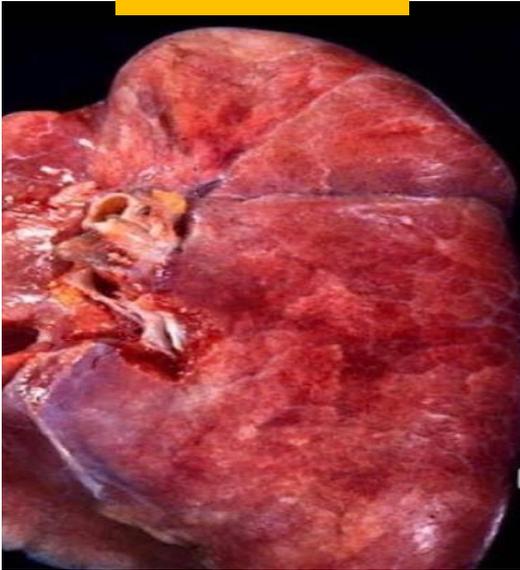
- Πνευμονίτιδα
- Οξεία ενδοθηλίτιδα και διάχυτη θρόμβωση
- Πιθανά μυοκαρδίτιδα
- .....και βλάβες σε «δευτεροπαθή» όργανα



# Νόσος COVID-19

## Post-mortem findings in CoVID-19 pneumonia

**Normal**



**ARDS**



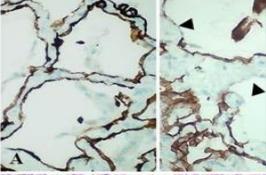
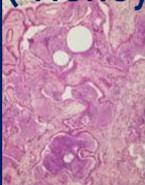
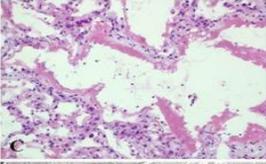
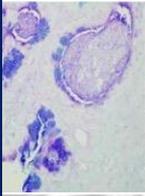
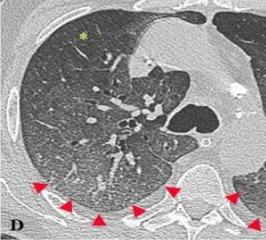
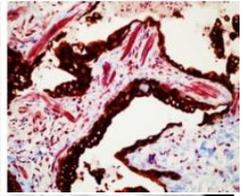
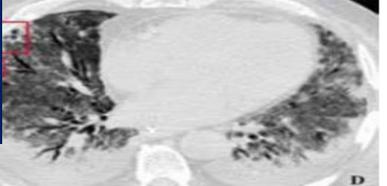
**COVID-19**





# Νόσος COVID-19

## Fibrosis & evolution of CoVID-19

Early DAD pattern	Mid DAD pattern	Late DAD pattern	Late DAD ("Honeycombing")
			
			
			
			

- ❖ Pneumolysis
- ❖ Alveolar cell infiltration
- ❖ Alveolar Mucocinosis
- ❖ Fibrosis
- ❖ Vasculolysis

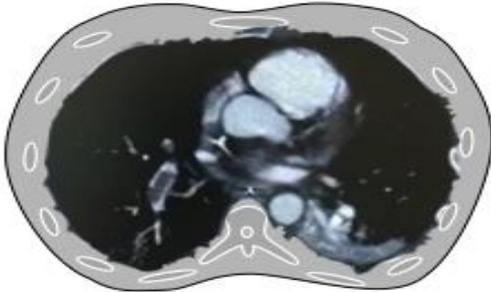


# Νόσος COVID-19

## Distinct phenotypes in CoVID-19 patients

### Phenotype 1

multiple, focal, over-perfused  
ground glass opacities and  
normally aerated areas



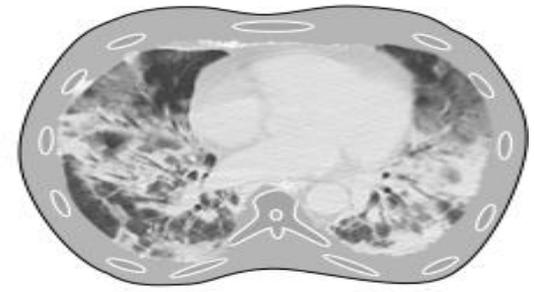
### Phenotype 2

atelectasis and peribronchial opacities  
inhomogeneously distributed  
and hypoperfused



### Phenotype 3:

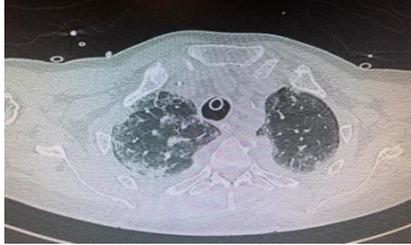
patchy ARDS-like pattern  
inhomogeneously distributed  
and hyper and hypoperfused





# Νόσος COVID-19

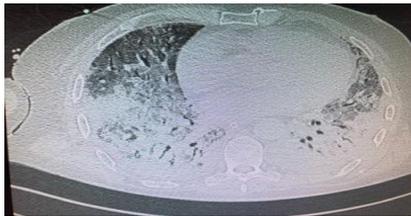
## CT lung evolution in CoVID-19



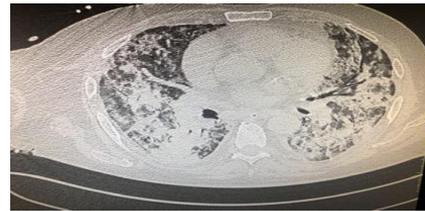
In critically ill patients



Phenotype 1 is rare  
Phenotype 3 is frequent



Phenotype 3  
evolves in pneumolysis,  
fibrosis,  
& complicated with VAP





# Νόσος COVID-19

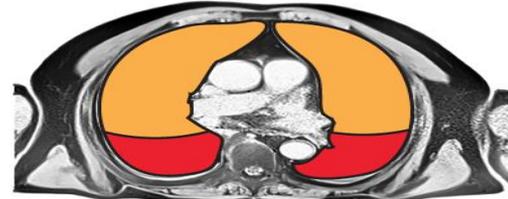
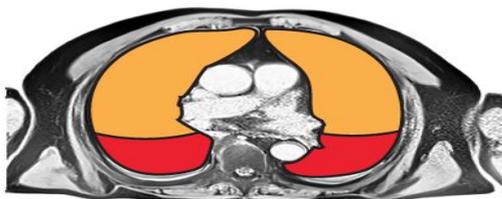
Less is more = Primum non nocere !

Close down the lungs and keep them resting to minimize ventilator-induced lung injury

Expiration

Inspiration

LOW  $V_T$   
LOW  $P_{Plat}$   
LOW PEEP  
LOW DP

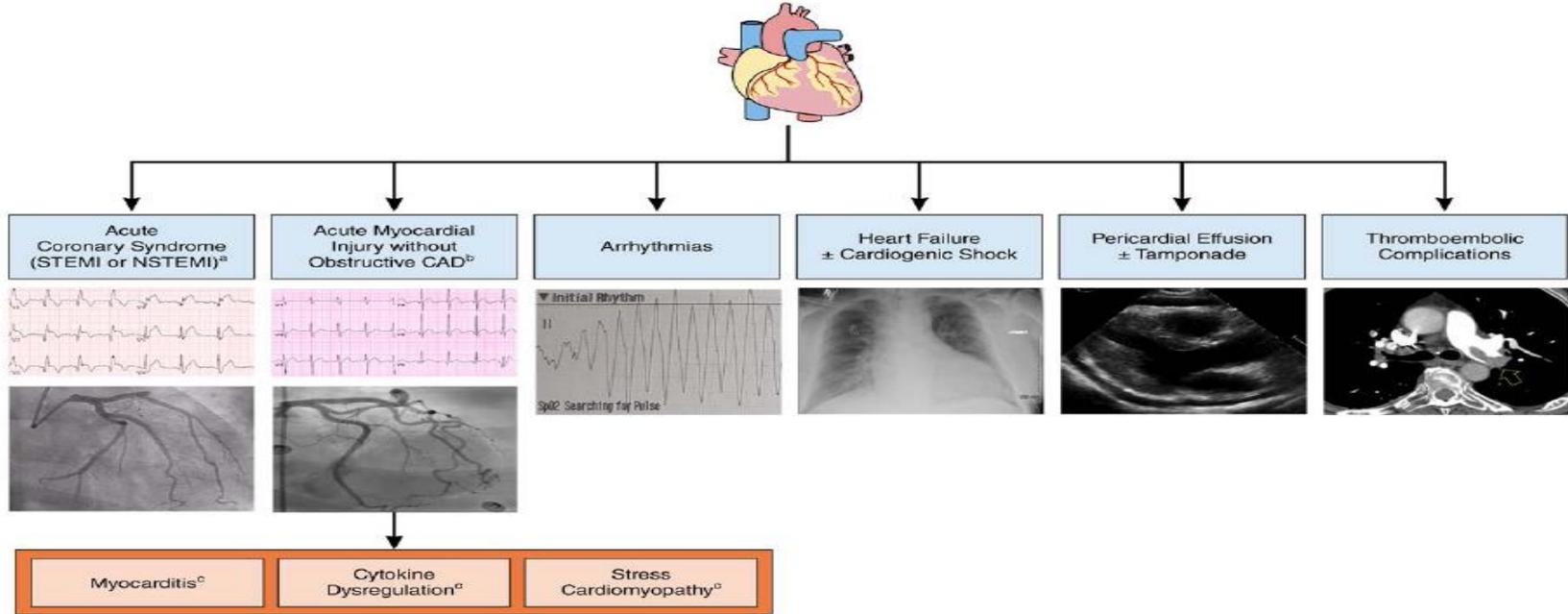


Just ~~“gently”~~ ventilate the aerated lung  
keeping atelectasis the consolidated lungs at rest !

Minimal PEEP for minimal  $SatO_2$  (88-95%) /  $PaO_2$  (55-80 mmHg)  
Minimal Right Ventricle impairment !

# Νόσος COVID-19

## Καρδιακή νόσος





# Νόσος COVID-19

## Καρδιακή νόσος

---

### Wuhan/China

- 3-12% μυοκαρδίτις
- 40-60% κοιλιακές αρρυθμίες

### Πρόσφατα δεδομένα

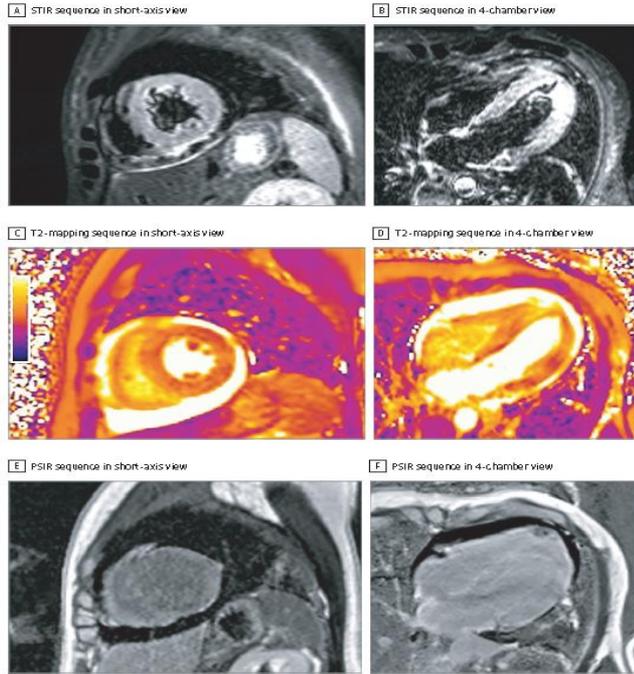
- Μυοκαρδιακή βλάβη 7-23% των νοσηλευομένων
- Επιβεβαιωμένη μυοκαρδίτις <10%

### Mt Sinai, NY

- 2736 patients admitted to Feb 27 – April 12
  - 36% had an elevated troponin-I (>0.03 ng/ml)
  - 3.1% had a troponin-I > 0.1ng/ml on admission
  - 6.3% had a troponin-I > 0.1ng/ml at any point
-

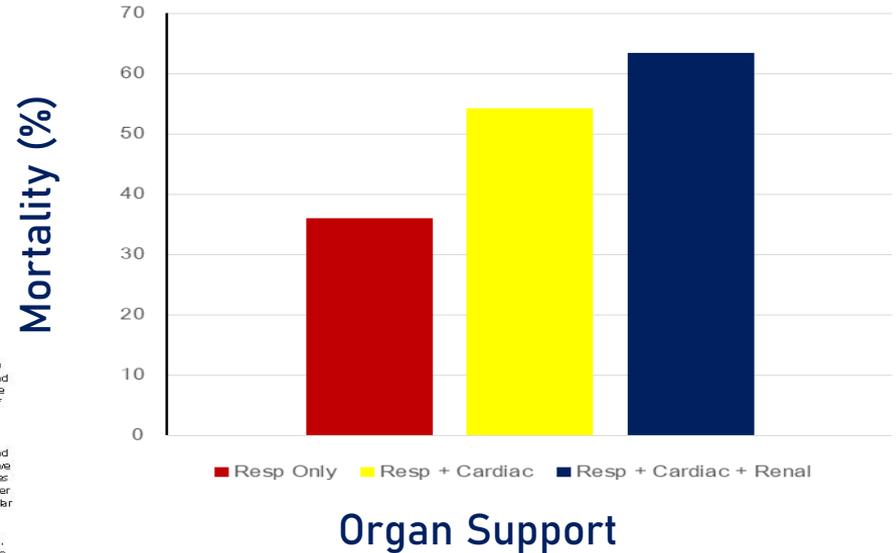
# Νόσος COVID-19

## Καρδιακή νόσος



Short tau inversion recovery (STIR) sequences in short-axis view (A) and 4-chamber view (B) showed diffuse myocardial signal hyperintensity of the biventricular wall, suggesting interstitial edema. Results were confirmed on the T2-mapping sequences in short-axis view (C) and 4-chamber view (D). Phase-sensitive inversion recovery (PSIR) sequences in short-axis view (E) and 4-chamber view (F) showed diffuse biventricular late gadolinium enhancement. All images demonstrated a circumferential pericardial effusion, especially around the right ventricle.

**Mortality by level of organ support**





# Νόσος COVID-19

## Καρδιακή νόσος – Μακροπρόθεσμες βλάβες

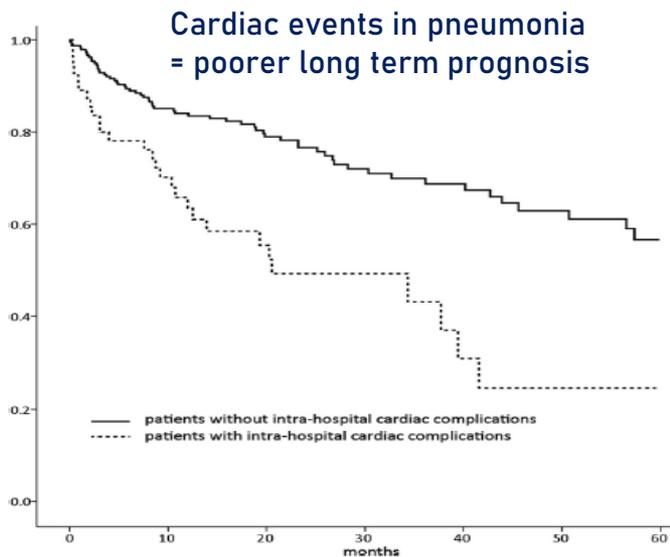
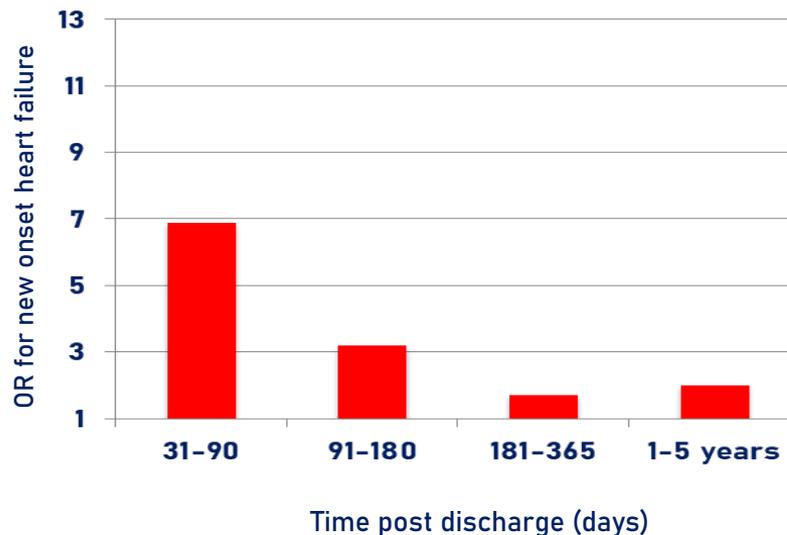


Figure 1. Kaplan-Meier estimates of time to primary outcome events (death for any cause) in patients with or without intrahospital cardiac complications.

### New onset heart failure post pneumonia

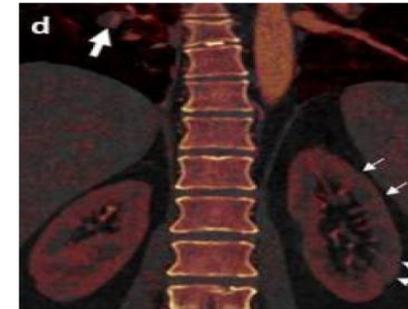
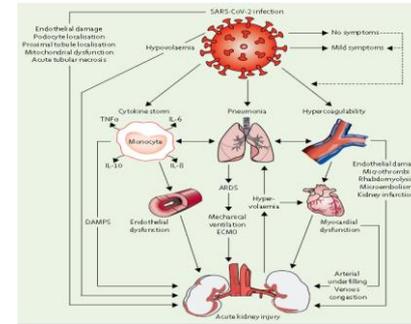




# Νόσος COVID-19

## Νεφρική νόσος

- Primary vs secondary
  - Probably secondary
- Pei et al J Am Soc Nephrol 2020
  - 333 patients : China, 251 (75.4%) abnormal urine dipstick, 35 (10.5%) developed AKI
- ICNARC 26% dialysis need
- New York ICU 31% (Cummings et al Lancet 2020)
- Autopsy series mostly acute tubular necrosis (Vasquez-Bonilla et al Hum Pathol 2020)





# Νόσος COVID-19

## Προσβολή ΚΝΣ

---

- Anosmia / ageusia : up to 2/3rds
- Ischaemic stroke
  - 2-6% in hospitalised patients, higher in severe disease
  - 6 % Wuhan (Li et al), 2% Milan (Lodigiana et al),
  - 23% France (Helms et al) – ICU population
- Encephalopathy
- Encephalitis
  - 8 cases reported to date
- Guillain-Barre
  - 19 cases reported to date
- Acute disseminated encephalomyelitis and myelitis
  - 2 cases reported to date



# Νόσος COVID-19

## Προσβολή ΚΝΣ

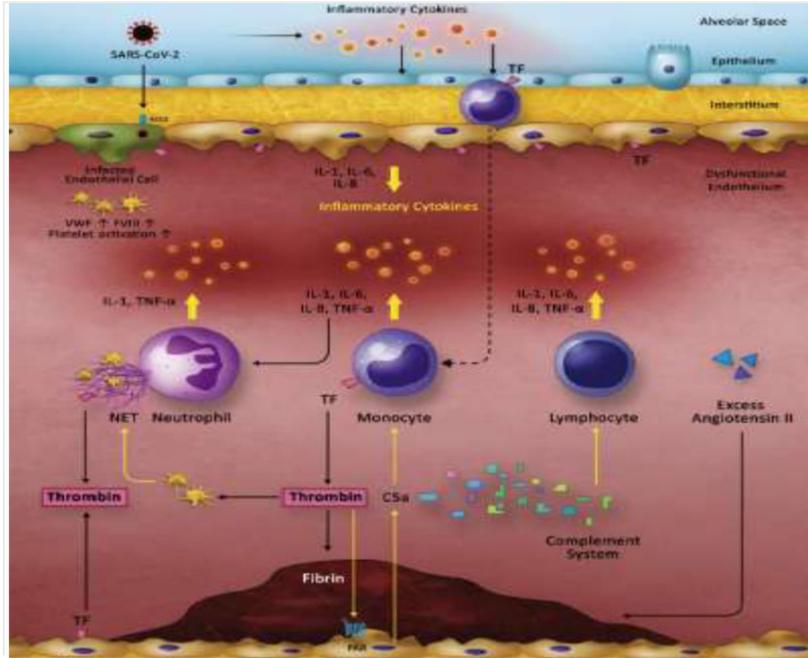
---

- Possible accelerated dementia  
*Heneka et al Alzheimer Res Ther 2020*
  - Depression and chronic fatigue
  - Concerns over possible increased Parkinsons
    - 3-5x increase post 1918 H1N1  
*Beauchamp et al J Parkinsons Dis 2020*
-



# Νόσος COVID-19

## Υπερπηκτική φάση



Απευθείας προσβολή ενδοθηλιακών κυττάρων μέσω του υποδοχέα ACE2

Ενεργοποίηση / δυσλειτουργία ενδοθηλίου

Έκφραση ιστικού παράγοντα (TF), ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και αυξημένα επίπεδα VWF/FVIII

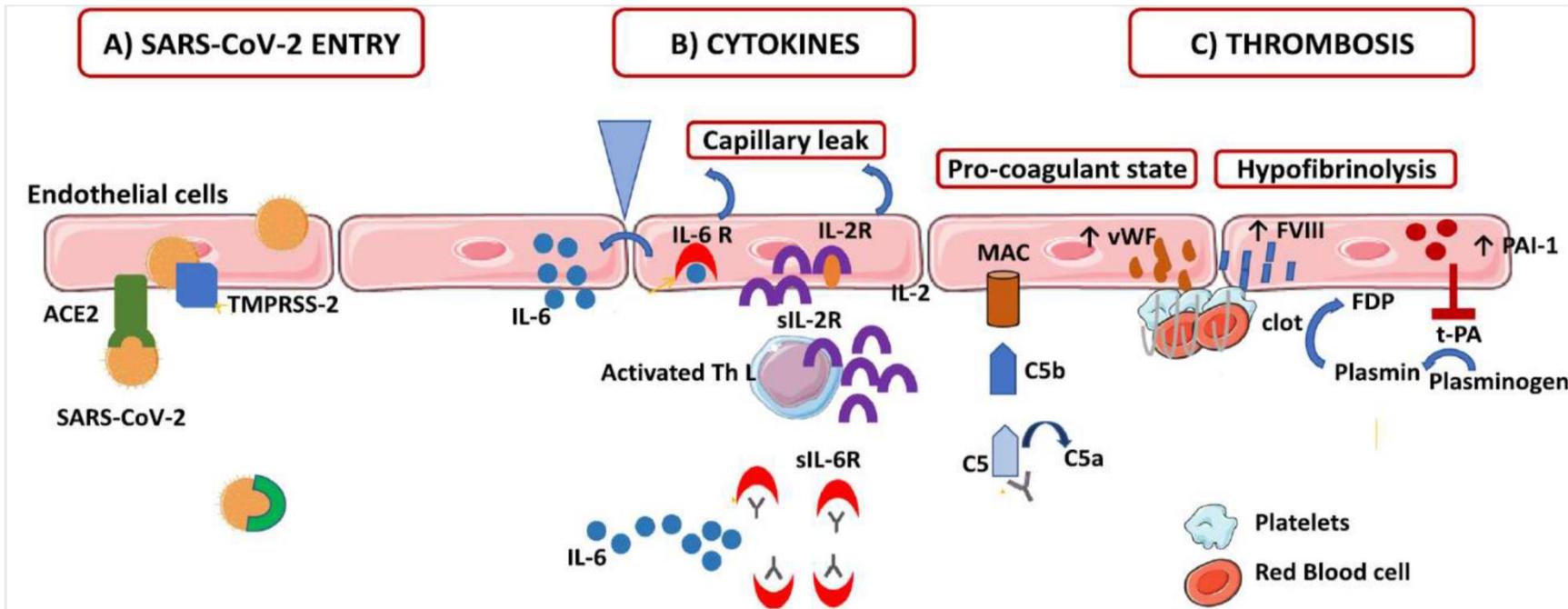
Παραγωγή θρομβίνης και σχηματισμός θρόμβων

Η θρομβίνη προάγει την φλεγμονή

1. με την δράση της στα αιμοπετάλια, προάγοντας τον σχηματισμό NET (neutrophil extracellular trap) στα ουδετερόφιλα
2. ενεργοποιώντας το ενδοθήλιο μέσω του υποδοχέα PAR που απελευθερώνει C5A και οδηγεί στην περαιτέρω ενεργοποίηση των μονοκυττάρων

# Νόσος COVID-19

## Υπερπηκτική φάση





# Νόσος COVID-19

## Συστηματική Ενδοθηλίτις

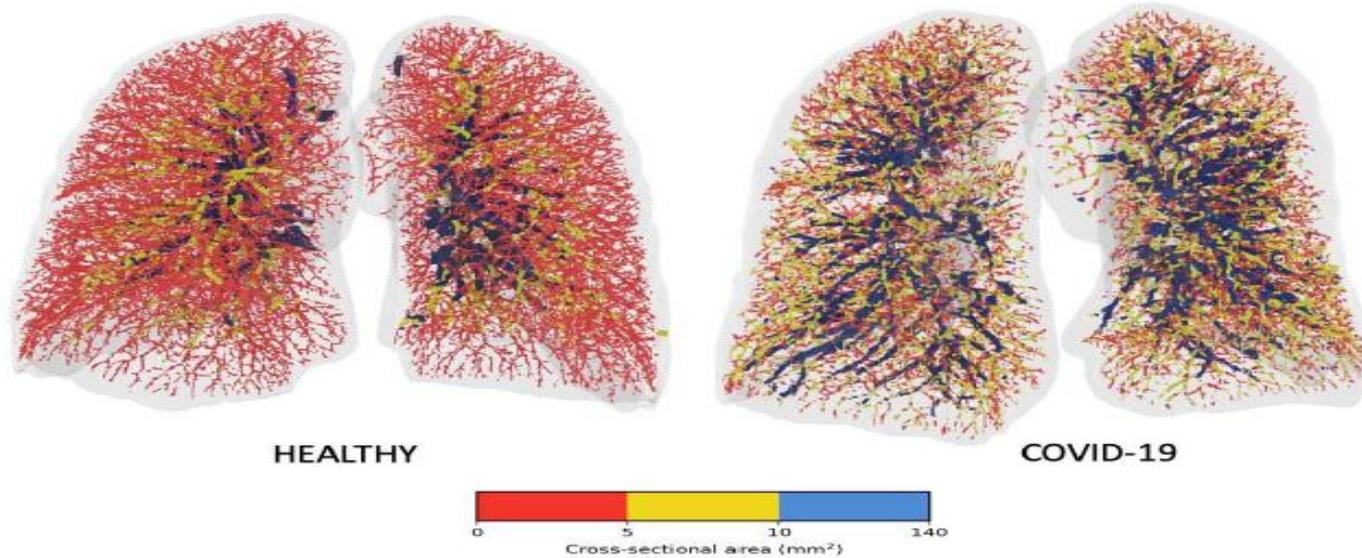
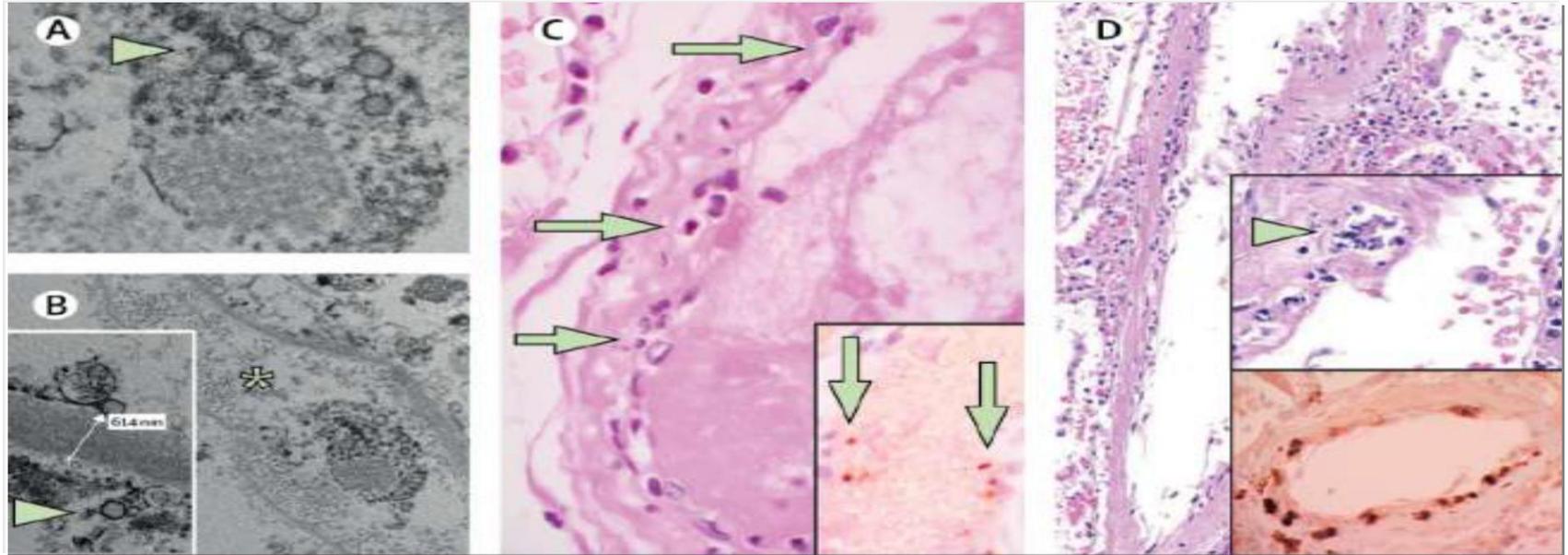


Figure 4: Visual representation of the blood vessels colored according to their size. Red denotes the small vessels, yellow the mid-size vessels and blue the larger vessels.

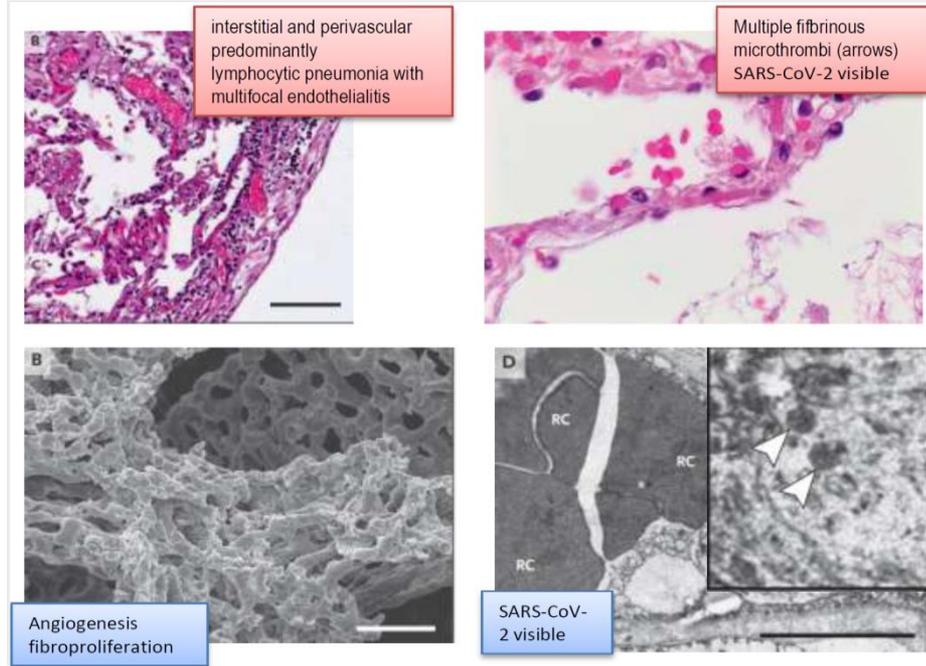
# Νόσος COVID-19

## Ενδοθηλίτις



# Νόσος COVID-19

## COVID-19 vs Influenza : ενδοθηλιακές βλάβες



### COVID-19 : Πνεύμων

- Σοβαρή ενδοθηλιακή βλάβη
- Παρουσία ιών ενδοκυττάρια
- Κατεστραμμένες μεμβράνες

### Μικροαγγειοπάθεια

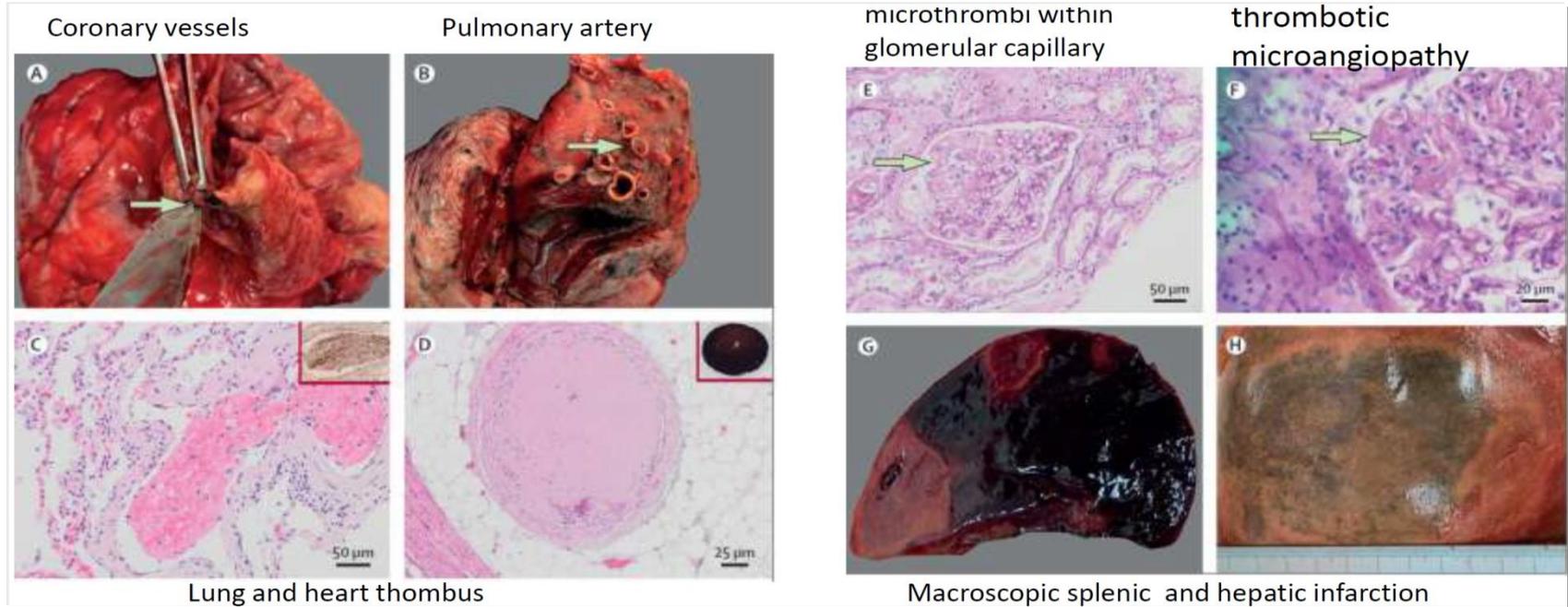
- Οι μικροθρόμβοι στα κυψελιδικά τριχοειδή είναι 9 φορές περισσότεροι απότι στην γρίπη.

### Αγγειογένεσις

- 2.7 φορές περισσότερη απότι στην γρίπη

# Νόσος COVID-19

## Θρομβωτικά συμβάματα

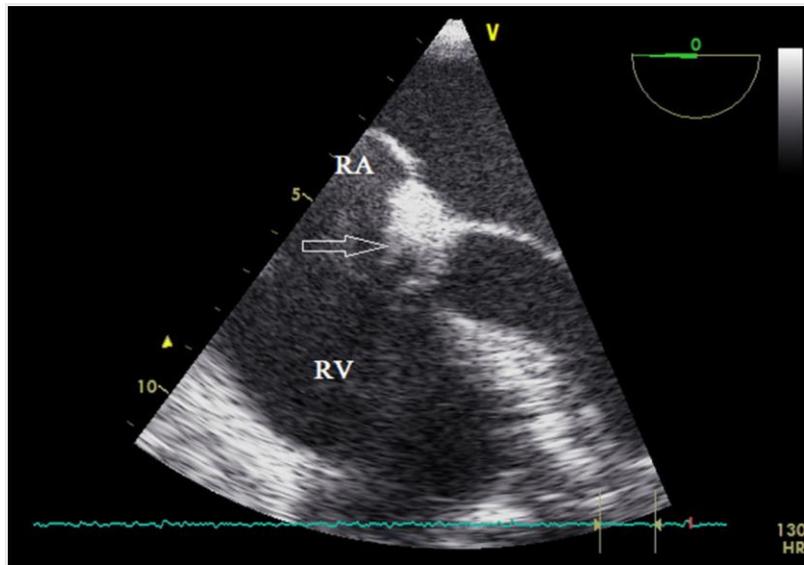


# Νόσος COVID-19 Θρομβωτικά συμβάματα

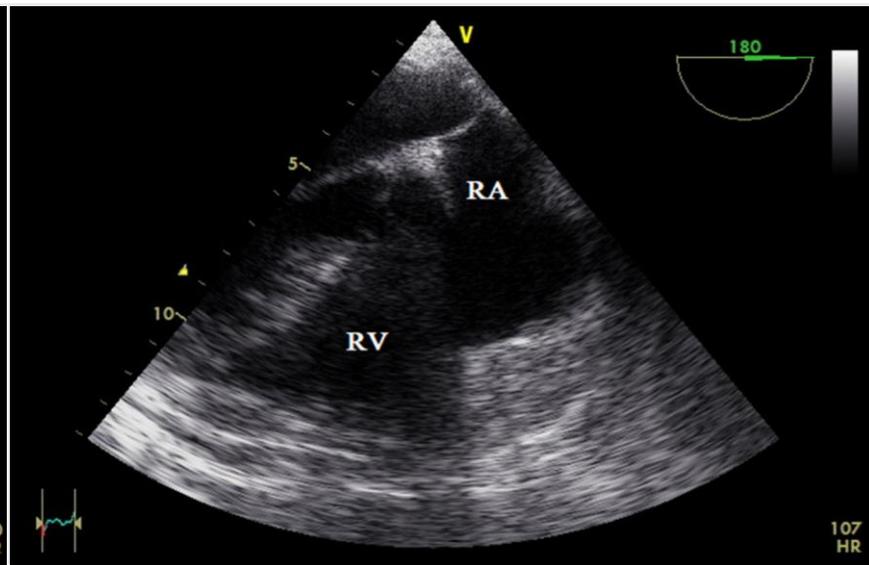
## A Severe COVID-19 Case Complicated by Right Atrium Thrombus

Anastasia Anthi  
Dimitrios Konstantonis  
Maria Theodorakopoulou  
Olympia Apostolopoulou  
Irene Karampela  
Georgia Konstantopoulou  
Stavroula Patsilinakou  
Apostolos Armaganidis  
George Dimopoulos

2<sup>nd</sup> Department of Critical Care, Attikon University Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece



TEE, mid-esophageal 4-chamber view (ICU day15)  
Thrombus in the right atrium



TEE, mid-esophageal 4-chamber view (ICU day36)  
No evidence of residual thrombus





# Νόσος COVID-19

## Προσβολή άλλων οργάνων

---

- GIT
  - Diarrhoea
  - Abdominal pain
- Liver
  - Mild elevations LFT's common
  - Severe hepatitis is extremely uncommon
- Skin
  - Vasculitis (covid-toes), erythema, urticaria, chicken-pox like lesions
- Kawasaki-like syndrome in children
- ??????????????????????



# Νόσος COVID-19

## Influenza Associated Pulmonary Aspergillosis (IAPA)

---

### Influenza patients

- requiring hospitalization: ~0.1% (mortality 4%)
- requiring intensive care: ~5 – 10% (mortality: 20 – 25%)

### IPA in ICU patients with Influenza : 19%

- 14% in non-immunosuppressed patients
- 32% in immunosuppressed patients
- 5% in control group (CAP with neg. airway influenza PCR)

### Influenza = Independent risk factor for IPA (aOR 5.2 (95% CI, 2.6-10.3))

- Other risk factors: high APACHE II, male sex, corticosteroids

\_\_\_ → use of corticosteroids contra-indicated in influenza



# Νόσος COVID-19

## COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis

---

### Multiple case report and limited case series

- Largest cohort so far: Whyte et al. (CID 2020)
  - Multicenter, prospective cohort
  - Study focus: ICU patients with deteriorating respiratory function one week post COVID diagnosis → mycological examination with blood and deep respiratory samples, Total n=135
  - IFD: 26.7% - IPA: 14.1%, yeast infection: 12.6%
  - Risk factors for IPA: corticosteroid use and chronic respiratory disease
  - Overall mortality: 38% (53% in patients with IFD)
-



# Νόσος COVID-19

## Θεραπεία- Υδροξυχλωροκίνη

---

- Data from controlled trials suggest that they do not provide a clinical benefit for patients with COVID-19
    - RECOVERY trial investigators. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19. <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-covid-19>.
    - WHO. “Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments: Update on hydroxychloroquine. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments> .
    - Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. BMJ 2020; 369:m1849
    - Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. N Engl J Med 2020.
-



# Νόσος COVID-19

## Θεραπεία- Αζιθρομυκίνη

---

### □ Pros

- Macrolide
- Anti-inflammatory effect
- Possible bacterial co-infection in patients with pneumonia
- Rate of bacterial co-infection 11%

### □ Cons

- No direct action on coronaviruses
  - Side effects (cardiotoxicity) when combined with chloroquine
  - Azithromycin and hydroxychloroquine → QTc prolongation
-



# Νόσος COVID-19

## Θεραπεία- Υδροξυχλωροκίνη + Αζιθρομυκίνη

---

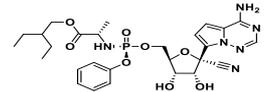
- ❑ Multicenter, randomized, open-label, three-group, controlled trial
- ❑ no supplemental oxygen or a maximum of 4 liters /min
- ❑ 667 patients randomized to 3 arms 1:1:1
  - standard care
  - standard care plus hydroxychloroquine (400 mg twice daily)
  - standard care plus hydroxychloroquine (400 mg twice daily) plus azithromycin at a dose of 500 mg once daily for 7 days
  - the proportional odds of having a higher score on the seven-point ordinal scale at 15 days was not affected by either hydroxychloroquine alone (odds ratio, 1.21; 95% confidence interval [CI], 0.69 to 2.11; P = 1.00) or hydroxychloroquine plus azithromycin
  - Prolongation of the corrected QT interval and elevation of liver-enzyme levels were more frequent in patients receiving hydroxychloroquine, alone or with azithromycin, than in those who were not receiving either agent.



# Νόσος COVID-19

## Θεραπεία με Remdesivir (RDV)

- ❑ In vitro activity against an array of RNA virus families including:
  - *Filoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Pneumoviridae*, and *Coronaviridae*
- ❑ Intravenous administration once daily via 30-120 min infusion
  - Loading dose: RDV 200mg
  - Maintenance dose: RDV 100mg
  - Available in injection solution and lyophilized powder for reconstitution
- ❑ Inhaled RDV formulation is under investigation
- ❑ RDV is not suitable PO due to almost complete first pass metabolism
- ❑ Metabolism is thought to be predominantly mediated by hydrolase activity
- ❑ Major routes of elimination include renal (74%) and biliary (18%)

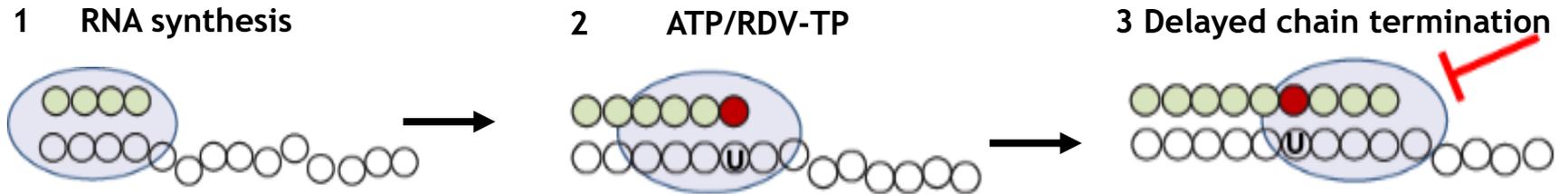




# Νόσος COVID-19

## Θεραπεία με Remdesivir (RDV)

- Remdesivir (RDV) is a prodrug of a nucleoside analog that inhibits viral RNA-dependent RNA polymerase with broad spectrum antiviral activity observed in vitro against member of several viral families including filoviruses (e.g. Ebola) and coronaviruses (e.g. SARS-CoV and MERS-CoV)<sup>4</sup>
- RDV intracellularly undergoes rapid conversion to active nucleoside triphosphate (RDV-TP), GS-443902<sup>4</sup>
- RDV-TP is efficiently incorporated into the nascent RNA chain by viral RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) resulting in delayed RNA chain termination during viral replication<sup>4,5</sup>





# Νόσος COVID-19

## Θεραπεία με Remdesivir (RDV)

53 patients treated with Remdesivir

- 30 patients (57%) were receiving MV
- 4 (8%) were ECMO.

Follow-up of 18 days

- 36 patients (68%) improvement in oxygen-support
- 25 patients (47%) were discharged
- 7 patients (13%) died

- Insufficient statistical power
- Treatment started late
- Absence on data regarding virus recovery



Wang. Lancet 2020

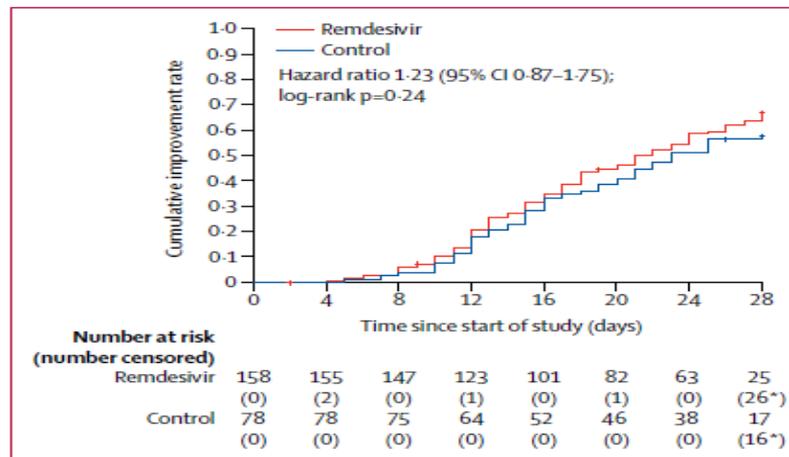


Figure 2: Time to clinical improvement in the intention-to-treat population. Adjusted hazard ratio for randomisation stratification was 1.25 (95% CI 0.88-1.78). \*Including deaths before day 28 as right censored at day 28, the number of patients without clinical improvement was still included in the number at risk.

data on Rem R.

Grein G. NEJM 2020



# Νόσος COVID-19

## Θεραπεία με Remdesivir (RDV)- Κλινικές μελέτες

Data Source	Target N	Hospitalized patients			Placebo or Standard of Care	Key Question	Data Available- Key Publication	
		Moderate	Severe	Critical				
 ACTT1 NCT04280705	Randomized Double blind	1063	<b>M</b>	<b>S</b>	<b>C</b>	<b>P</b>	Is RDV safe and effective treatment for COVID-19 patients?	<b>Beigel NEJM May 2020:</b> RDV superior to PBO in time to recovery <sup>1</sup>
 GS-US-540-5773 NCT04292899	Randomized Open label	400		<b>S</b>			Is a 5 day treatment course as effective and safe as a 10 day course of RDV?	<b>Goldman NEJM May 2020:</b> Similar 5 day/10 day efficacy in severe COVID-19 (non-mechanically ventilated) <sup>2</sup>
 Non-RDV GS-US-540-5807	Real-world, Retrospective	818*		<b>S</b>		<b>SoC</b>	Is RDV effective when compared to RW non-RDV cohort?	<b>Olender Clinical Infectious Diseases July 2020:</b> RDV was associated with significantly improved recovery compared with standard of care (p<0.001) <sup>3</sup>

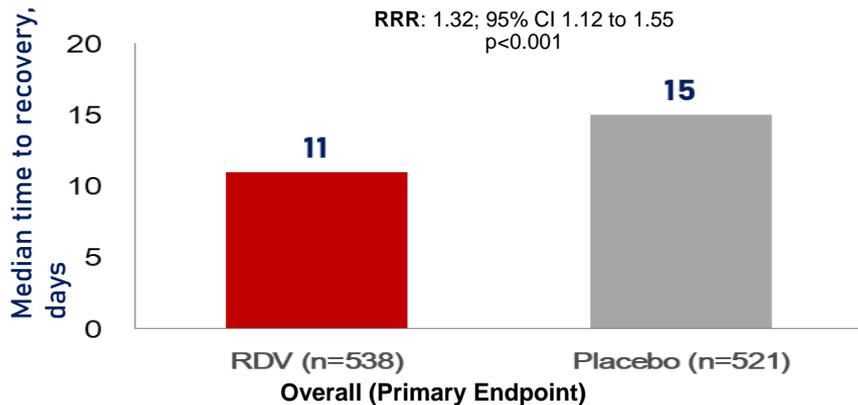
\*N = non-RDV cohort. 312 patients were inc. in RDV cohort within this study

Beigel JH et al. NEJM 22 May 2020, Goldman et al. NEJM 27 May 2020, Olender SA, et al. Clinical Infectious Diseases, 24 July 2020

# Νόσος COVID-19

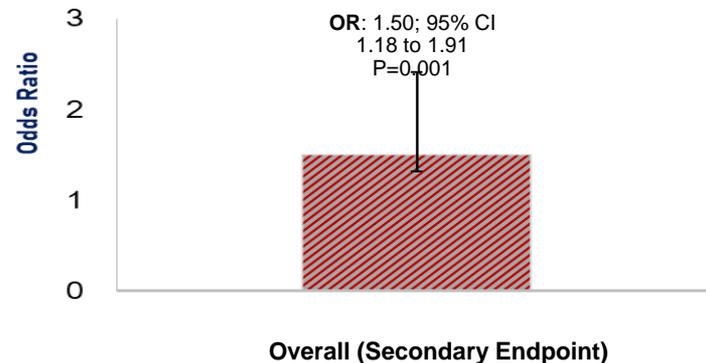
## NIAID Study (ACTT-1)

Preliminary efficacy results of RDV compared to placebo



RDV produced 32% faster time to recovery and reduced time to recovery from 15 to 11 days compared to placebo

Improvement at Day 15\*



RDV produced 50% higher rate of clinical improvement on the ordinal scale compared to placebo

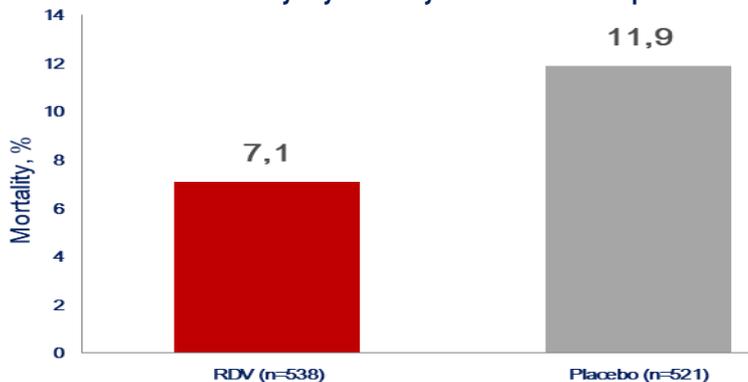
\*Improvement/recovery was defined as the first day during the 28 days after enrollment on which a patient satisfied categories 1,2, or 3 on the eight category ordinal scale



# Νόσος COVID-19

## NIAID Study (ACTT-1)

Mortality by 14 Day in Overall Population



Recovery and Death by Day 14 according to Ordinal Score at Baseline

Baseline ordinal scale	4		5		6		7	
	RDV (n=67)	Placebo (n=60)	RDV (n=222)	Placebo (n=199)	RDV (n=98)	Placebo (n=99)	RDV (n=125)	Placebo (n=147)
Number of Recoveries	61	47	177	128	47	43	45	51
Median days (95% CI)	5 (4-6)	6 (4-8)	7 (6-8)	9 (7-11)	16 (NE-10)	22 (NE-12)	(NE-NE)	28 (NE-22)
RRR (95% CI)*	1.38 (0.94, 2.03)		1.47 (1.17, 1.84)		1.20 (0.79, 1.81)		0.95 (0.64, 1.42)	
Deaths HR (95% CI)	0.46 (0.04-5.08)		0.22 (0.08, 0.58)		1.12 (0.53, 2.38)		1.06 (0.59, 1.92)	

There was a non- statistically significant trend toward lower mortality in the RDV group vs the placebo group by Day 14

RDV was associated with shorter time to recovery and survival benefit among patients with a baseline ordinal score of 5



# Νόσος COVID-19

## NIAID Study (ACTT-1)

### Preliminary Results of NIAID Study (ACTT-1): Safety Summary

Organ Class	Serious AEs	Remdesivir (N= 541) No. (%)	Placebo (N=522) No. (%)
Any System Organ Class	Any	114 (21.1)	141 (27.0)
Renal and urinary	Acute kidney injury <sup>a</sup>	4 (0.7)	7 (1.3)
	Glomerular filtration rate decreased <sup>a</sup>	3 (0.6)	2 (0.4)
Infections and infestations	Pneumonia viral	3 (0.6)	7 (1.3)
Respiratory, Thoracic and mediastinal disorders	Respiratory failure	28 (5.2)	42 (8.0)
	Acute respiratory failure	9 (1.7)	12 (2.3)
Vascular disorder	Hypotension	2 (0.4)	12 (2.3)

**SAEs were numerically lower in RDV (21%) compared to placebo (27%)**

**4 SAE events (2 in each arm) were judged by site investigators to be related to the study product**

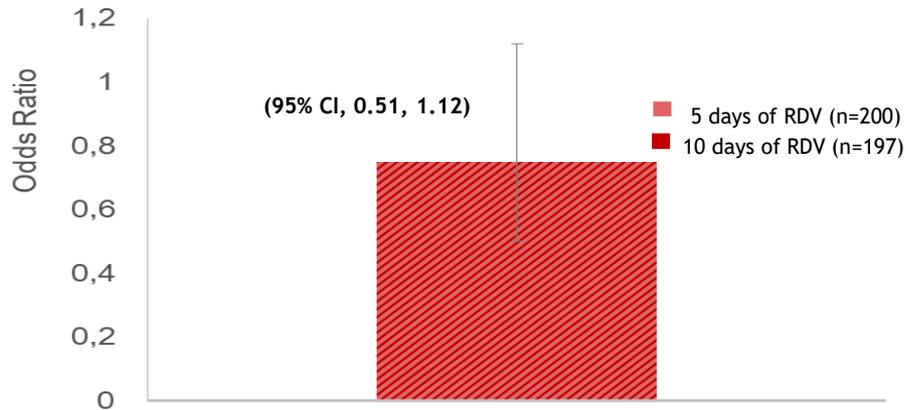
a. The combined number of subjects with either glomerular filtration rate decreased and/or acute kidney injury are 7 for Remdesivir and 9 for Placebo.



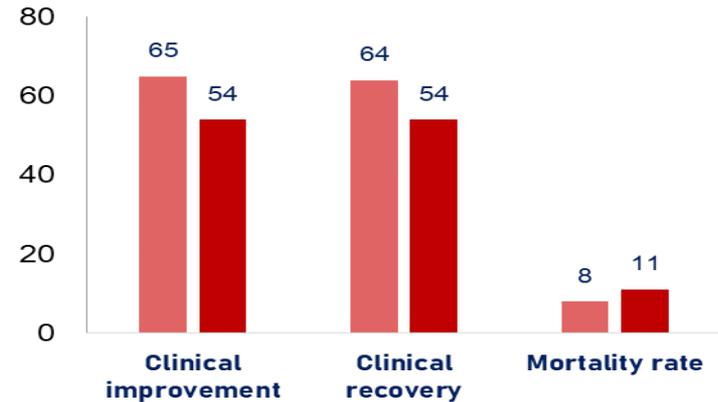
# Νόσος COVID-19

## SIMPLE Study

### 10-to-5 days Adjusted Odds Ratio (aOR)



### Observed Rates at Day 14



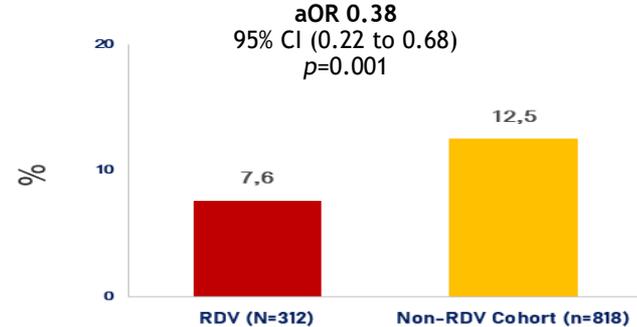
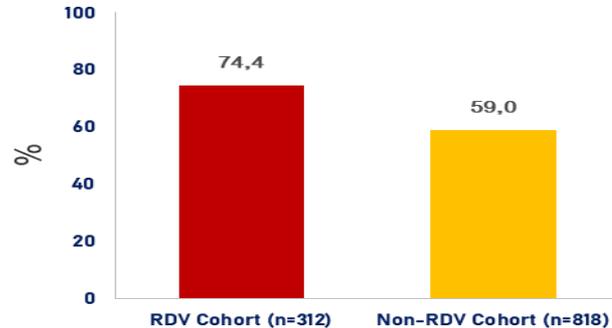
- Clinical improvement- defined as an improvement of two or more points from baseline on a predefined 7-point scale, ranging from hospital discharge to increasing levels of oxygen support to death
- Clinical recovery- defined as no longer requiring oxygen support or discharged from the hospital



# Νόσος COVID-19

## Analysis of RDV vs Standard of Care

Phase 3 trial and a retrospective cohort of patients with severe COVID-19 treated with SoC



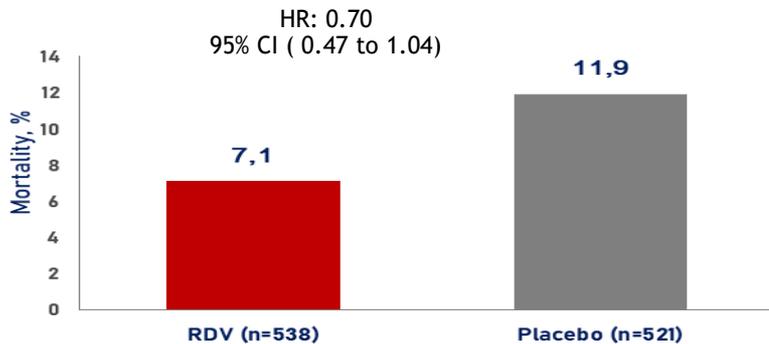
By Day 14, RDV was associated with significantly improved recovery and 62% reduced odds of death compared to a retrospective RW standard of care cohort



# Νόσος COVID-19

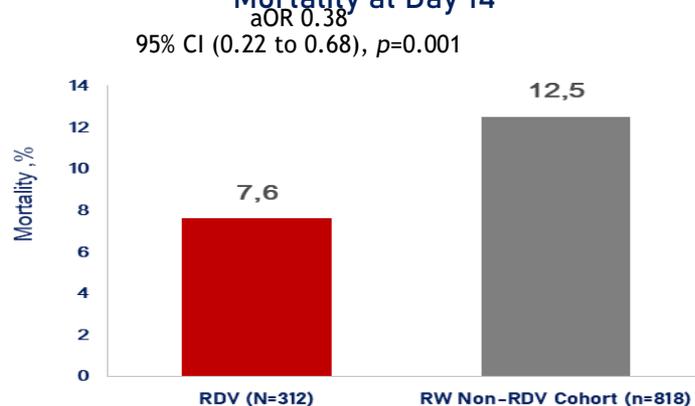
## Mortality at Day 14: RDV vs Placebo or SoC

ACTT- 1 : Mortality by Day 14<sup>1\*</sup>



Ordinal scale <sup>3</sup>	4	5	6	7
Deaths	0.46	0.22	1.12	1.06
HR (95% CI)	(0.04, 5.08)	(0.08, 0.58)	(0.53, 2.38)	(0.59, 1.92)

Study 5773/ RW Study 5807 Analysis  
Mortality at Day 14<sup>2</sup>



Hospitalized patients on RDV numerically trended towards lower mortality vs placebo with a survival benefit in those requiring supplemental O<sub>2</sub><sup>1</sup>

RDV used in clinical trial was associated with 62% reduced odds of death compared to a RW- SoC cohort <sup>2</sup>

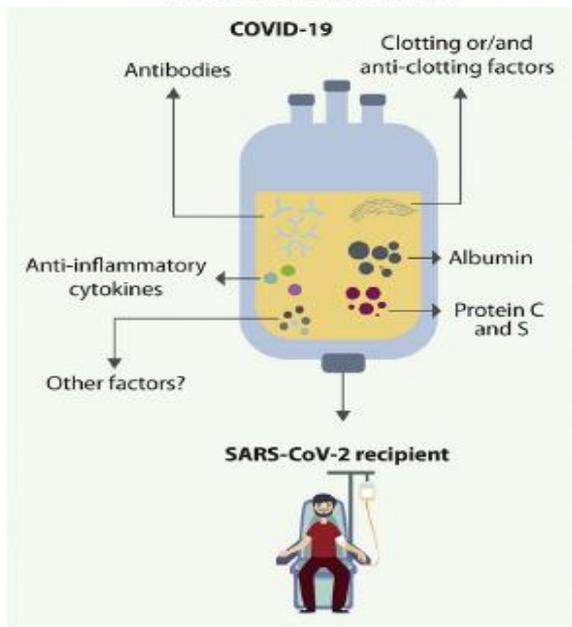




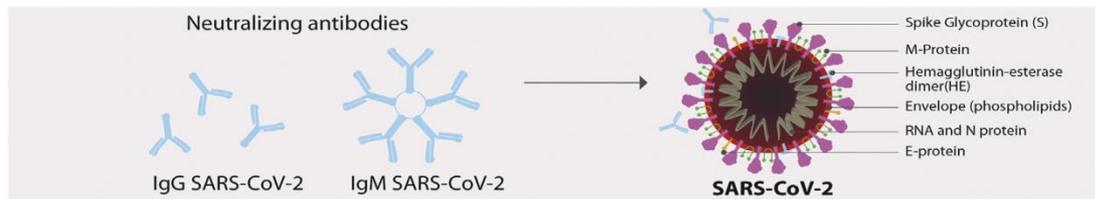
# Νόσος COVID-19

## Θεραπεία με πλάσμα

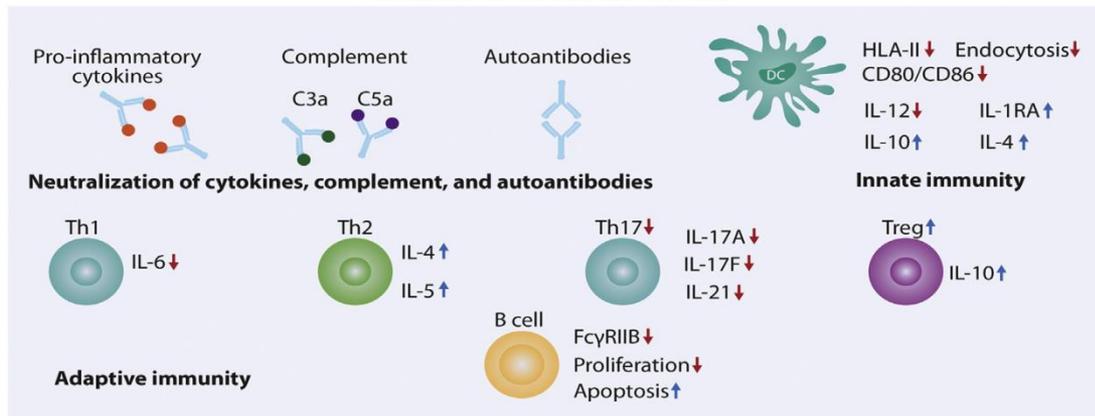
### A. CONVALESCENT PLASMA



### B. ANTIVIRAL EFFECTS



### C. IMMUNOMODULATORY EFFECTS

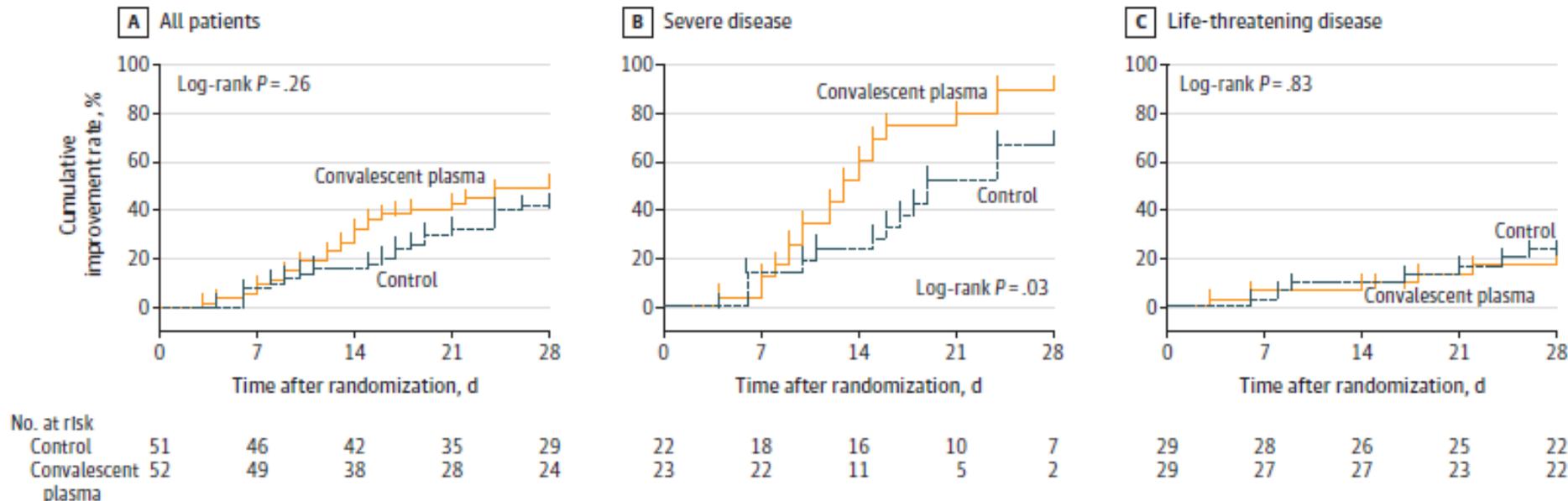


# Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19

## A Randomized Clinical Trial

Ling Li, MD, PhD; Wei Zhang, MD; Yu Hu, MD, PhD; Xunliang Tong, MD, PhD; Shangen Zheng, MD; Juntao Yang, PhD; Yujie Kong, MD; Lili Ren, PhD; Qing Wei, MD; Heng Mei, MD, PhD; Caiying Hu, MD; Cuihua Tao, MD; Ru Yang, MD; Jue Wang, MD; Yongpei Yu, PhD; Yong Guo, PhD; Xiaoxiong Wu, MD; Zhihua Xu, MD; Li Zeng, MD; Nian Xiong, MD; Lifeng Chen, MD; Juan Wang, MD; Ning Man, MD; Yu Liu, PhD; Haixia Xu, MD; E. Deng, MS; Xuejun Zhang, MS; Chenyue Li, MD; Conghui Wang, PhD; Shisheng Su, PhD; Linqi Zhang, PhD; Jianwei Wang, PhD; Yanyun Wu, MD, PhD; Zhong Liu, MD, PhD

Figure 2. Time to Clinical Improvement in Patients With COVID-19





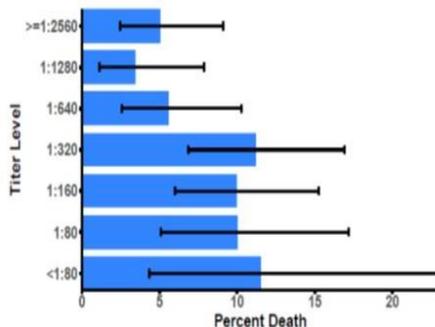
# Νόσος COVID-19

## Θεραπεία με πλάσμα

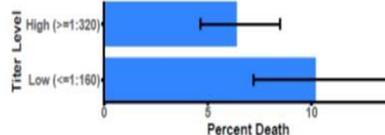
### COVID-19 Convalescent Plasma Reduction in Death at 7 Days



Non-intubated patients treated  
within 72 h age 80 or less (n=1018)



Statistically significant 37% reduction  
in mortality in those treated with high  
titer convalescent plasma (p=.03)



High titer corresponds  
approximately to Ortho  
VITROS S/C level  $\ge 12$



According to the FDA, eligible recipients of convalescent plasma should be

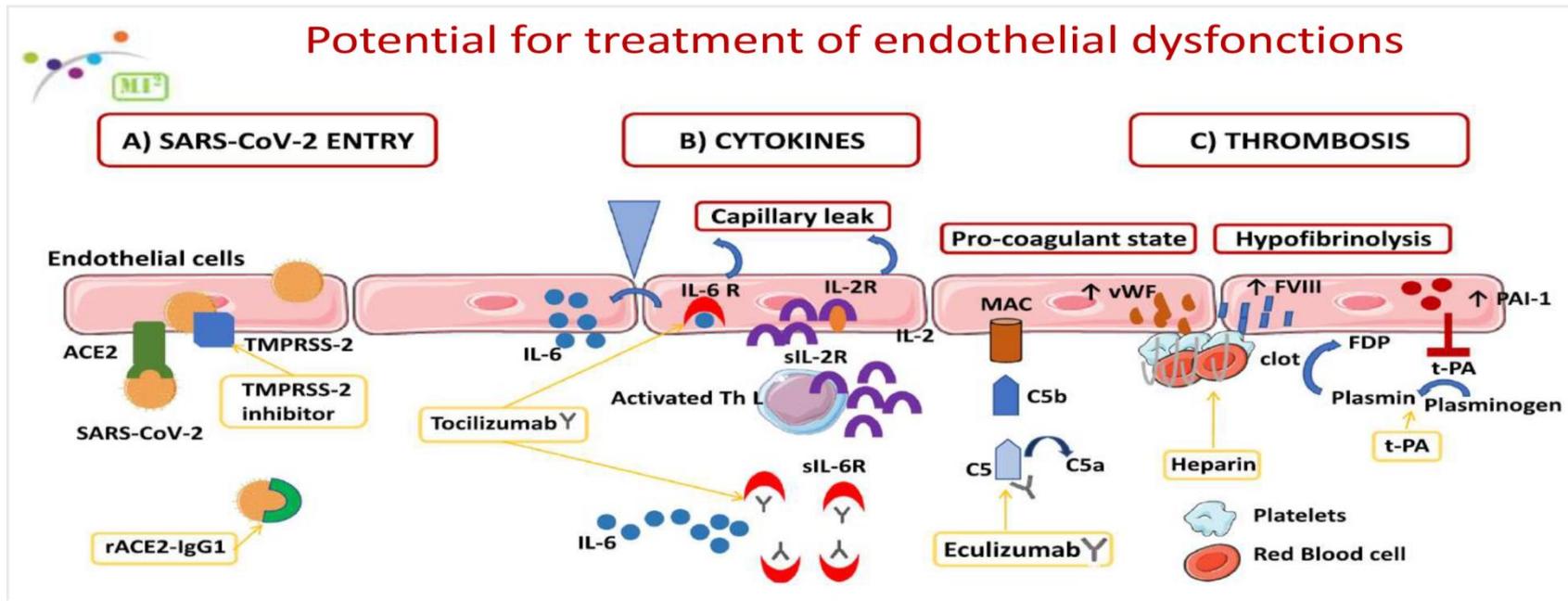
- COVID-19 positive patients with severe disease (dyspnea, respiratory frequency  $\ge 30$ /min, blood oxygen saturation 93% or less, partial pressure of arterial oxygen to fraction of inspired oxygen ratio less than 300, and/or lung infiltrates  $> 50\%$  within 24 to 48hours)

OR

- a life-threatening disease (respiratory failure, septic shock, multiple organ dysfunction)
- Patients must give informed consent

# Νόσος COVID-19

## Ανοσοθεραπεία





# Νόσος COVID-19

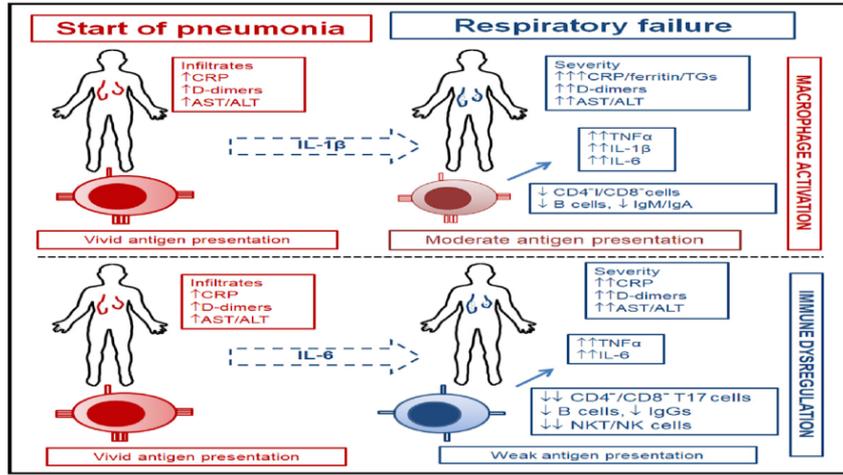
## Ανοσοθεραπεία

### Clinical and Translational Report

## Cell Host & Microbe

### Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure

#### Graphical Abstract



#### Authors

Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis, Mihai G. Netea, Nikoletta Rovina, ..., Nikolaos Koulouris, Charalambos Gogos, Antonia Koutsoukou

#### Correspondence

egiamarel@med.uoa.gr

#### In Brief

Proper management of COVID-19 mandates better understanding of disease pathogenesis. Giamarellos-Bourboulis et al. describe two main features preceding severe respiratory failure associated with COVID-19: the first is macrophage activation syndrome; the second is defective antigen-presentation driven by interleukin-6. An IL-6 blocker partially rescues immune dysregulation *in vitro* and in patients.



# Νόσος COVID-19

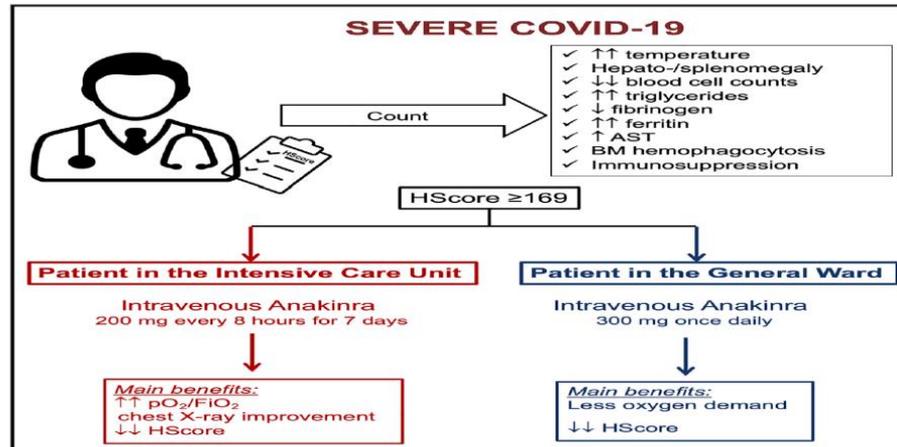
## Ανοσοθεραπεία

Clinical and Translational Report

## Cell Host & Microbe

### Favorable Anakinra Responses in Severe Covid-19 Patients with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

Graphical Abstract



#### Authors

George Dimopoulos, Quirijn de Mast, Nikolaos Markou, ..., Alexandra Lachana, Frank L. van de Veerdonk, Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis

#### Correspondence

egiamarel@med.uoa.gr

#### In Brief

Complex immune dysregulation in severe COVID-19 suggests the use of immunomodulation therapies. Dimopoulos et al. describe eight cases of COVID-19 patients who all had secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and showed favorable responses in respiratory function upon treatment with the interleukin-1 receptor antagonist Anakinra.



# Νόσος COVID-19

## Ανοσοθεραπεία

nature  
medicine

ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01499-z>



OPEN

### Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial

Evdoxia Kyriazopoulou<sup>1</sup>, Garyfallia Poulakou<sup>2</sup>, Haralampos Milionis<sup>3</sup>, Simeon Metallidis<sup>4</sup>, Georgios Adamis<sup>5</sup>, Konstantinos Tsiakos<sup>6</sup>, Archontoula Fragkou<sup>7</sup>, Aggeliki Rapti<sup>6</sup>, Christina Damoulari<sup>1</sup>, Massimo Fantoni<sup>8</sup>, Ioannis Kalomenidis<sup>9</sup>, Georgios Chrysos<sup>10</sup>, Andrea Anghoben<sup>11</sup>, Ilias Kainis<sup>12</sup>, Zoi Alexiou<sup>13</sup>, Francesco Castellì<sup>14</sup>, Francesco Saverio Serino<sup>15</sup>, Maria Tsilika<sup>1</sup>, Petros Bakakos<sup>16</sup>, Emanuele Nicastrì<sup>17</sup>, Vassiliki Tzavara<sup>18</sup>, Evangelos Kostis<sup>19</sup>, Lorenzo Dagna<sup>20</sup>, Panagiotis Koufargyris<sup>1</sup>, Katerina Dimakou<sup>21</sup>, Spyridon Savvanis<sup>7</sup>, Glykeria Tzatzagou<sup>22</sup>, Maria Chini<sup>23</sup>, Giulio Cavalli<sup>20</sup>, Matteo Bassetti<sup>24</sup>, Konstantina Katrini<sup>1</sup>, Vasileios Kotsis<sup>25</sup>, George Tsoukalas<sup>26</sup>, Carlo Selmi<sup>27</sup>, Ioannis Bliziotis<sup>28</sup>, Michael Samarkos<sup>29</sup>, Michael Doumas<sup>30</sup>, Sofia Ktena<sup>1</sup>, Aikaterini Masgala<sup>31</sup>, Ilias Papanikolaou<sup>32</sup>, Maria Kosmidou<sup>3</sup>, Dimitra-Melia Myrodi<sup>2</sup>, Aikaterini Argyraki<sup>33</sup>, Chiara Simona Cardellino<sup>11</sup>, Katerina Koliakou<sup>24</sup>, Eleni-Ioanna Katsigianni<sup>34</sup>, Vassiliki Rapti<sup>2</sup>, Efthymia Giannitsioti<sup>10</sup>, Antonella Cingolani<sup>8</sup>, Styliani Micha<sup>34</sup>, Karolina Akinosoglou<sup>35</sup>, Orestis Liatsis-Douvitsas<sup>34</sup>, Styliani Symbardi<sup>36</sup>, Nikolaos Gatselis<sup>37</sup>, Maria Mouktaroudi<sup>1,34</sup>, Giuseppe Ippolito<sup>17</sup>, Eleni Florou<sup>34</sup>, Antigone Kotsaki<sup>1</sup>, Mihai G. Netea<sup>38,39</sup>, Jesper Eugen-Olsen<sup>40</sup>, Miltiades Kyprianou<sup>34</sup>, Periklis Panagopoulos<sup>41</sup>, George N. Dalekos<sup>37</sup> and Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis<sup>1,34</sup> ✉

454 were excluded

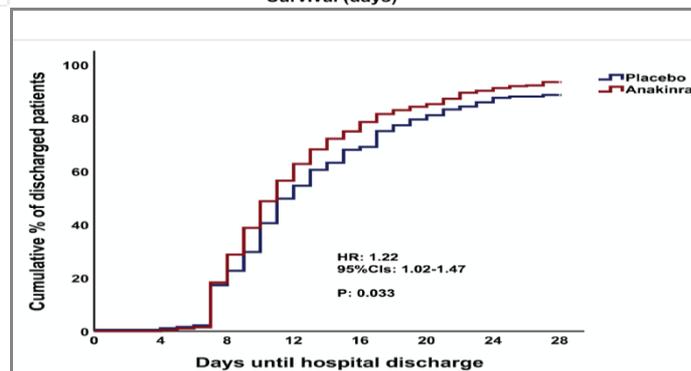
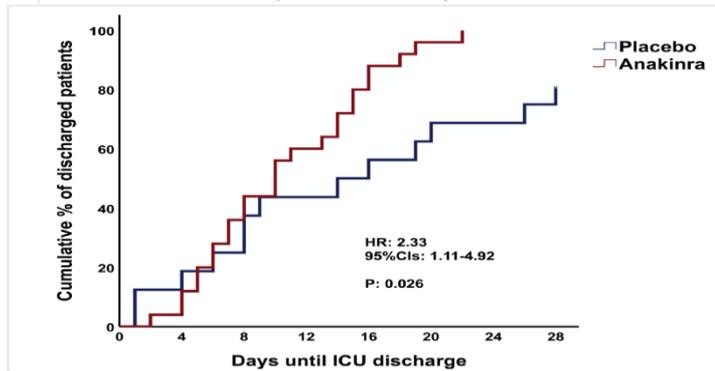
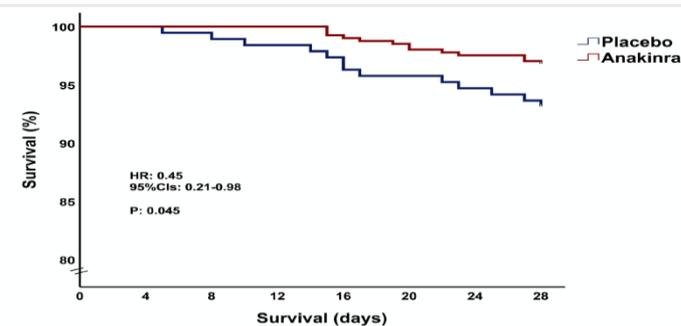
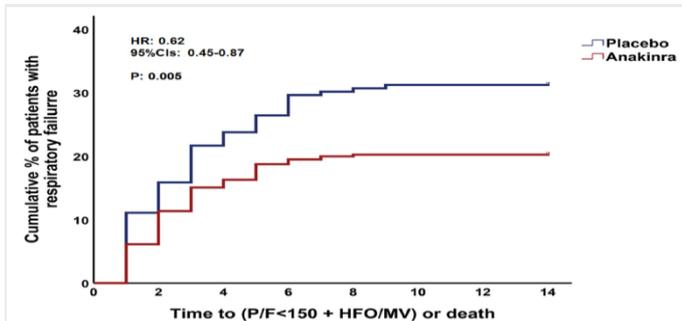
- suPAR < 6 ng ml<sup>-1</sup> (*n* = 405)
- pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150 mmHg (*n* = 23)
- Withdrew consent before randomization (*n* = 12)
- Unwillingness not to remain pregnant during the study period (*n* = 3)
- Age < 18 years (*n* = 2)
- Anti-cytokine biologicals the last month (*n* = 2)
- Stage IV solid tumor malignancy (*n* = 2)
- Absence of radiological findings of pneumonia (*n* = 1)
- Primary immunodeficiency (*n* = 1)
- Neutrophils < 1,500 per mm<sup>3</sup> (*n* = 1)
- Transfer to another hospital before randomization (*n* = 1)
- Oral or IV ≥ 0.4 mg kg<sup>-1</sup> prednisone for >15 last days (*n* = 1)

- 189 patients were allocated to the placebo arm
- 405 patients were allocated to the anakinra arm



# Νόσος COVID-19

## Main Results of SAVE-MORE

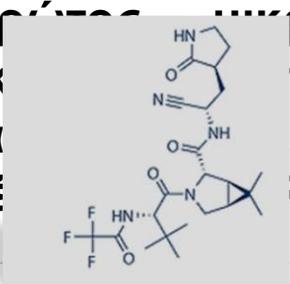


# Paxlovid: PF-07321332 + Ριτοναβίρη

## PF-07321332 (*Nirmatrelvir*)

- ❑ Αναστέλλει την κύρια πρωτεάση του SARS-CoV-2 (Mpro) [αναφέρεται επίσης ως 3C-like (3CLpro) ή nsp5 πρωτεάση]

- ❑ Ο πρώτος μικρομοριακός αντι-ϊικό παράγοντας σχεδιασμένος ειδικά να αναστέλλει τον SARS-CoV-2

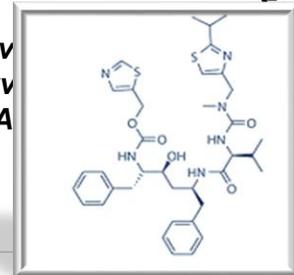


## Ριτοναβίρη

- ❑ Αναστολέας πρωτεάσης του HIV-1 *Δεν είναι αποτελεσματική έναντι του SARS-CoV-2*

- ❑ Φαρμακοκινητικός ενισχυτής (booster):

*παρέχει αυξημένη συγκέντρωση στο πλάσμα, αν χρησιμοποιηθεί μέσω του CYP3A*



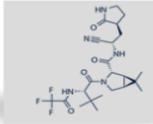
*Χαμηλές δόσεις, του PF-07321332 αυξάνουν τον μεταβολισμό του*



# Νόσος COVID-19

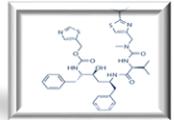
## Ραχλοvid: Nirmatrelvir + Ριτοναβίρη

### Nirmatrelvir



- ❑ Αναστέλλει την κύρια πρωτεάση του SARS-CoV-2 (Mpro) [αναφέρεται επίσης ως 3C-like (3CLpro) ή nsp5 πρωτεάση]
- ❑ Ο πρώτος μικρομοριακός αντι-ϊικός παράγοντας σχεδιασμένος ειδικά να αναστέλλει τον SARS-CoV-2

### Ριτοναβίρη



- ❑ Αναστολέας πρωτεάσης του HIV-1  
*Δεν είναι αποτελεσματική έναντι του SARS-CoV-2*
- ❑ Φαρμακοκινητικός ενισχυτής (booster): *Σε χαμηλές δόσεις, παρέχει αυξημένες συγκεντρώσεις Nirmatrelvir στο πλάσμα, αναστέλλοντας τον μεταβολισμό του SARμέσω του CYP3A*



# Νόσος COVID-19

## 3CLpro (ή Mpro)

**3CLpro (ή Mpro)** coronavirus 3-chymotrypsin-like-protease ή Mpro, κύρια πρωτεάση

**Ένας ελκυστικός θεραπευτικός στόχος**

1

Είναι απαραίτητη για τον κύκλο πολλαπλασιασμού του ιού (επεξεργασία των πρόδρομων πολυπρωτεϊνικών ενώσεων του ιού σε λειτουργικές μονάδες)

2

Έχει χαμηλή πιθανότητα εκτός στόχου δραστηριότητας, λόγω απουσίας γνωστών ανθρώπινων αναλόγων

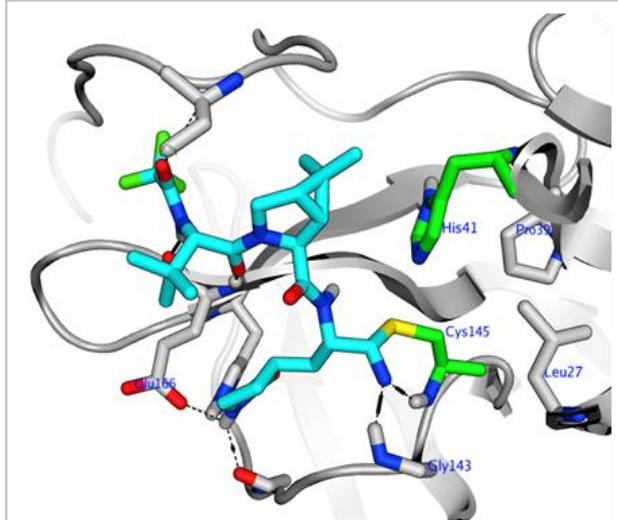
3

Είναι καλά διατηρημένη πρωτεΐνη μέσα στην ομάδα των κορωνοϊών και οι αναστολείς της είναι πιθανό να διατηρήσουν τη δραστηριότητά τους έναντι μελλοντικών στελεχών

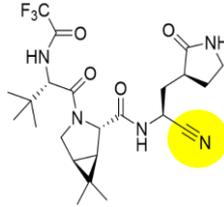


# Νόσος COVID-19

## Μηχανισμός δράσης Nirmatrelvir



**Nirmatrelvir**



- Η Nirmatrelvir δεσμεύεται στο ενεργό κέντρο της 3CL<sup>pro</sup> και σχηματίζει αναστρέψιμο ομοιοπολικό δεσμό με το καταλυτικό υπόλειμμα κυστεΐνης Cys145<sup>1,2</sup>
- Η αναστολή της 3CL πρωτεάσης την καθιστά ανίκανη να επεξεργαστεί τις αρχικές πολυπρωτεΐνες, γεγονός που οδηγεί σε παρεμπόδιση του πολλαπλασιασμού του ιού<sup>1</sup>
- **Η 3CL<sup>pro</sup> αποτελεί έναν από τους πιο ελκυστικούς θεραπευτικούς στόχους για τους κορωνοϊούς**
  - **Απαραίτητη για τον ιικό πολλαπλασιασμό<sup>3</sup>**
  - **Ο θύλακας δέσμησης του υποστρώματος είναι καλά συντηρημένος (highly conserved)<sup>3</sup>**
  - **Η αλληλουχία των αμινοξέων που αναγνωρίζει η 3CL<sup>pro</sup> (Leu-Gln-Ser-Ala-Gly) δεν σχετίζεται με κάποια γνωστή ανθρώπινη πρωτεάση<sup>4</sup>**

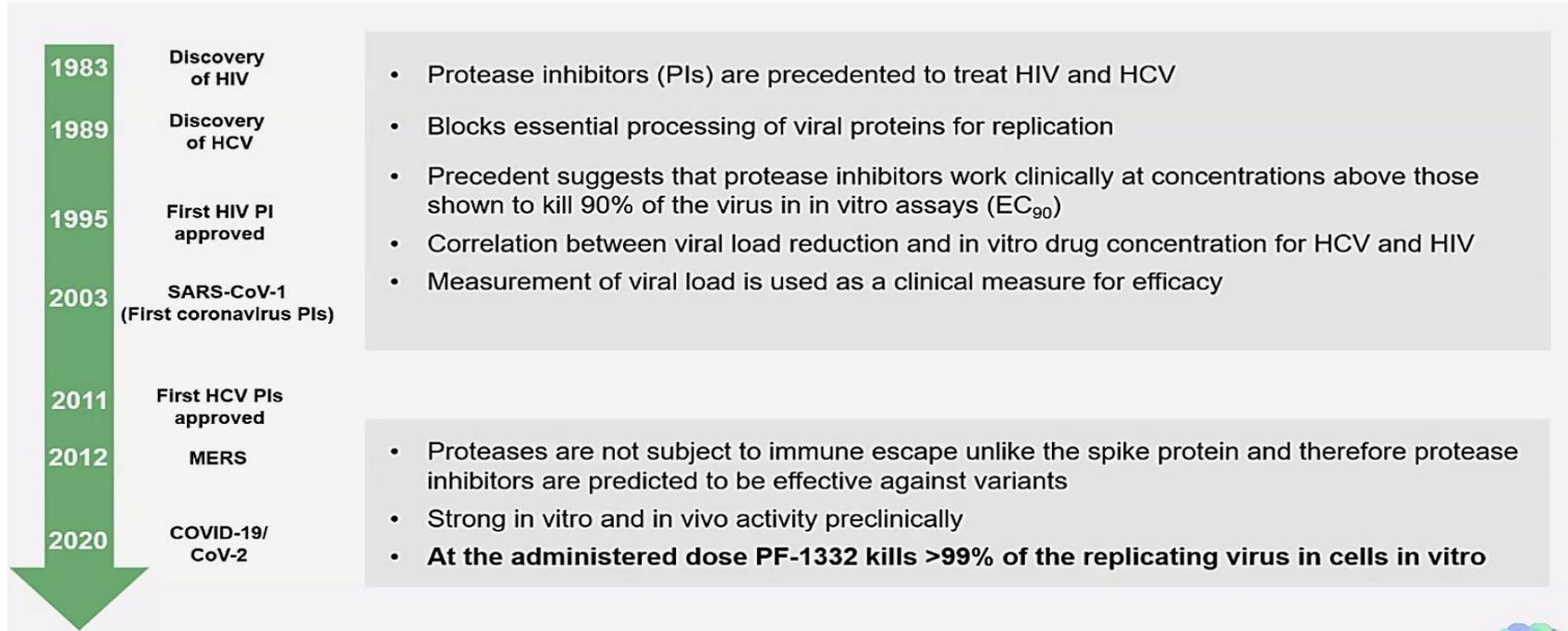
3CL<sup>pro</sup>, coronavirus 3-chymotrypsin-like-protease

1. Owen DR, et al. *Science* 2021;374(6575):1586–93; 2 Ahmad B, et al. *Int J Mol Sci* 2021;22(17):9124; 3. Yang H, et al. *PLoS Biol* 2005;3(10):e324; 4. Razali R, et al. *Microorganisms* 2021;9(12):2481.



# Νόσος COVID-19

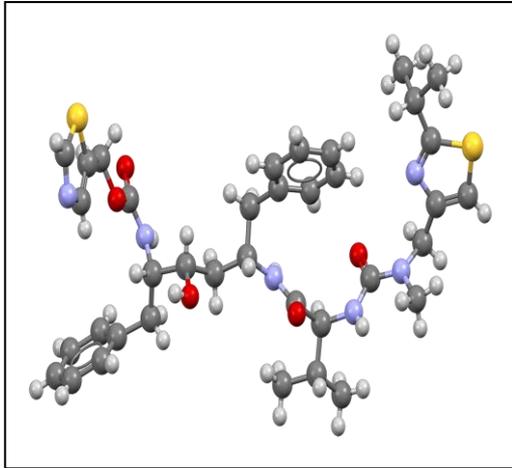
## Αναστολείς Πρωτεάσης





# Νόσος COVID-19

## Αναστολείς Πρωτεάσης - Ριτοναβίρη



Ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες για τη θεραπεία ασθενών που έχουν προσβληθεί από τον HIV-1 (ενήλικες και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω)

Χρησιμοποιείται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής σε συνδυασμό με άλλους HIV αναστολείς πρωτεάσης σε χαμηλότερη δόση (100mg/200mg μία έως δύο φορές ημερησίως ανάλογα με τον παράγοντα)

Ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 με γνωστό προφίλ ασφάλειας (οι περισσότερες ΑΕ παρατηρούνται σε υψηλότερες δόσεις : 600 mg δύο φορές ημερησίως)

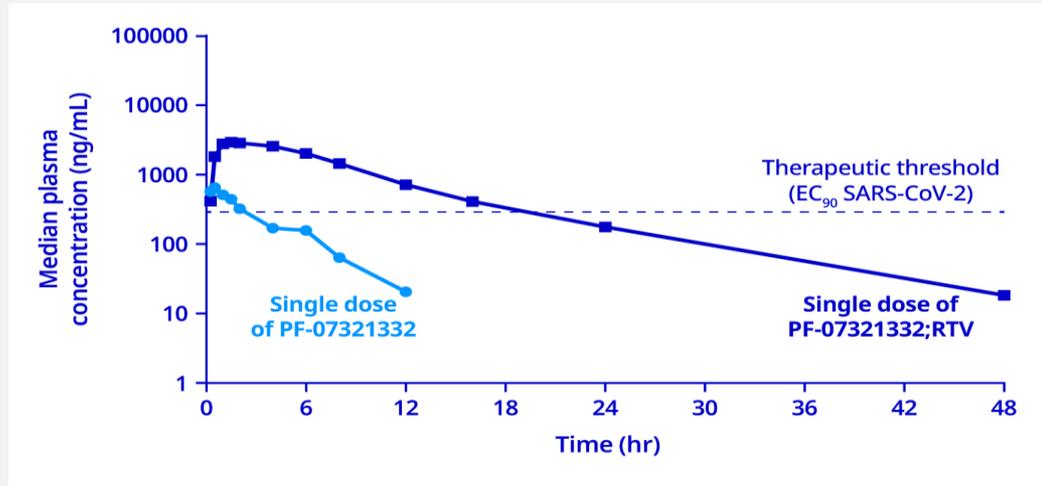
Δεν είναι δραστική έναντι του SARS-CoV-2



# Νόσος COVID-19

## Αναστολείς Πρωτεάσης - Ριτοναβίρη

Η Ριτοναβίρη αναστέλλει τον διαμεσολαβούμενο από το CYP3A μεταβολισμό της Nirmatrelvir παρέχοντας αυξημένες συγκεντρώσεις του PF-07321332 στο πλάσμα



EC<sub>90</sub>, 90% effective concentration

1. Owen, D et al. Science. 2021 doi: 10.1126/science.abc14784 2. Paxlovid Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος, 01/2022.

# Νόσος COVID-19

## Εγκριτική μελέτη PAXLOVID

---



*The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19

Jennifer Hammond, Ph.D., Heidi Leister-Tebbe, B.S.N.,  
Annie Gardner, M.P.H., M.S.P.T., Paula Abreu, Ph.D., Weihang Bao, Ph.D.,  
Wayne Wisemandle, M.A., MaryLynn Baniecki, Ph.D., Victoria M. Hendrick, B.Sc.,  
Bharat Damle, Ph.D., Abraham Simón-Campos, M.D., Rienk Pypstra, M.D.,  
and James M. Rusnak, M.D., Ph.D., for the EPIC-HR Investigators\*

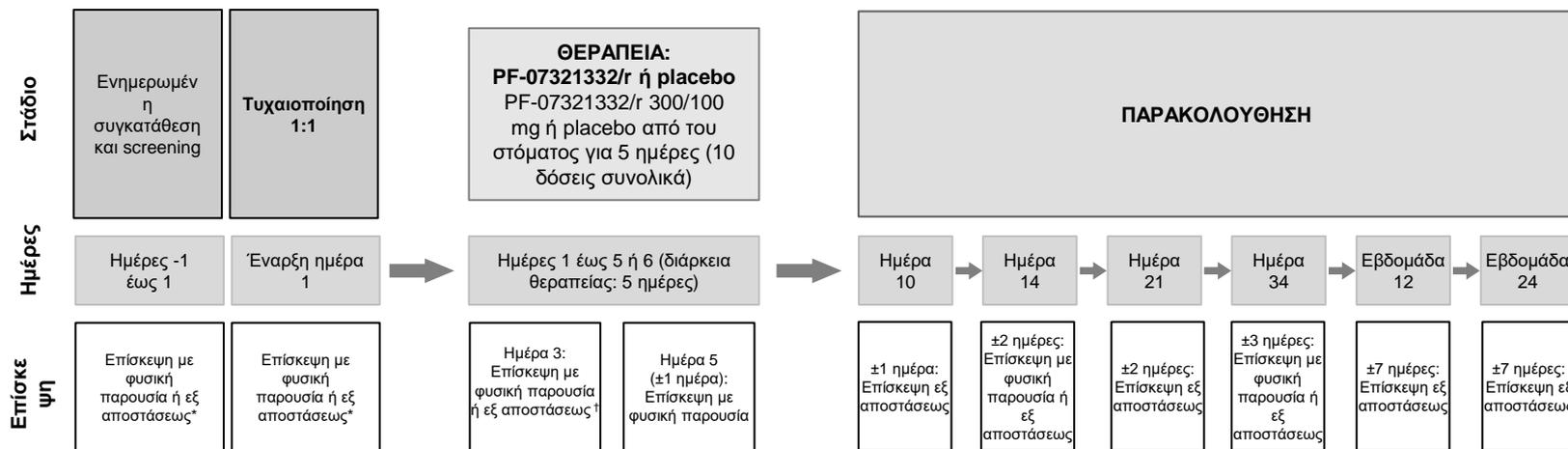
---



# Νόσος COVID-19

## Εγκριτική μελέτη PAXLOVID

- Τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη φάσης 2/3, για την αξιολόγηση της ασφάλειας, της αποτελεσματικότητας και του ικού φορτίου με το PF-07321332/ριτοναβίρη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε μη νοσηλευόμενους συμπτωματικούς ενήλικες με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη διάγνωση COVID-19, οι οποίοι είχαν υψηλό κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσο
- Οι συμμετέχοντες (2.246 ασθενείς) τυχαιοποιήθηκαν (1:1) ώστε να λάβουν PF-07321332 300 mg /ριτοναβίρη 100 mg ή εικονικό φάρμακο από του στόματος κάθε 12 ώρες επί 5 ημέρες





## Κριτήρια ένταξης

- ✓ Ηλικία  $\geq 18$  ετών
- ✓ Επιβεβαιωμένη λοίμωξη από SARS-CoV-2 εντός 5 ημερών πριν την τυχαιοποίηση
- ✓ Έναρξη των σημείων/συμπτωμάτων της COVID-19 εντός 5 ημερών πριν από την ημέρα της τυχαιοποίησης
- ✓  $\geq 1$  σημείο/σύμπτωμα της COVID-19 παρόν την ημέρα της τυχαιοποίησης
- ✓  $\geq 1$  χαρακτηριστικό ή υποκείμενη ιατρική κατάσταση σχετιζόμενη με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσο COVID-19

## Παράγοντες κινδύνου

- Ηλικία  $\geq 60$  ετών
- BMI  $> 25$  kg/m<sup>2</sup>
- Κάπνισμα
- Ανοσοκατεσταλμένοι (συμπεριλαμβάνοντας λοίμωξη από HIV με CD4  $< 200$  mm<sup>3</sup> και ιικό φορτίο  $< 400$  αντίγραφα/mL) ή παρατεταμένη ιατρογενής ανοσοκαταστολή
- Χρόνια πνευμονοπάθεια
- Χρόνια καρδιαγγειακή νόσος
- Χρόνια νεφρική νόσος
- Δρεπανοκυτταρική νόσος
- Υπέρταση
- Διαβήτης
- Καρκίνος
- Νευροαναπτυξιακές διαταραχές ή άλλες σύνθετες ιατρικές καταστάσεις
- Εξάρτηση από ιατρική τεχνολογία



# Νόσος COVID-19

## Εγκριτική μελέτη PAXLOVID

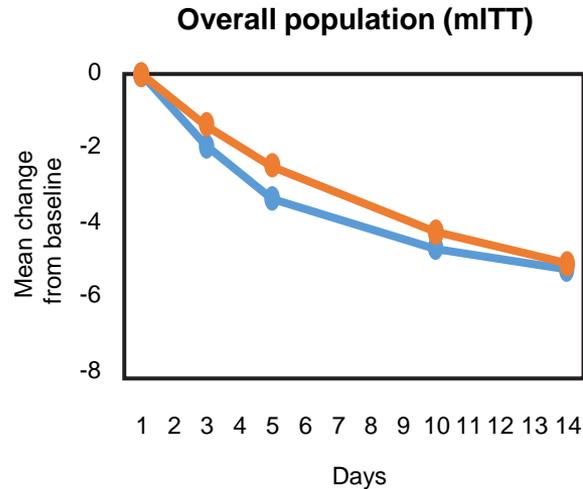


1. Hammond J, et al. N Engl J Med. 2022; 386:1397-1408.  
2. PAXLOVID Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος 01/2022



# Νόσος COVID-19

## Μεταβολή του ιικού φορτίου



PF-07321332/ritonavir

Placebo

Nirmatrelvir /ριτοναβίρη: Μειωμένο ιικό φορτίο την ημέρα 5 κατά επιπλέον  $0.868 \pm 0.105 \log_{10}$  αντίγραφα ανά ml (95% CI,  $-1.074$  to  $-0.6615$ ,  $P < 0.001$ ) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, όταν η θεραπεία ξεκίνησε εντός 3 ημερών από την εμφάνιση συμπτωμάτων\*

1. Hammond J, et al. N Engl J Med. 2022; 386:1397-1408.
2. PAXLOVID Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος 01/2022

## Population

This recommendation applies only to people with these characteristics:



## Interventions



Strong recommendations in favour



Weak or conditional recommendations in favour

For those with highest risk of hospital admission

Use the interactive multiple comparison tool to compare and choose treatments

**MATCH-IT**

### Disease severity

#### Non-severe

Absence of signs of severe or critical disease

#### Severe

Oxygen saturation <90% on room air

Signs of pneumonia

Signs of severe respiratory distress

#### Critical

Requires life sustaining treatment

Acute respiratory distress syndrome

Sepsis

Septic shock

**Nirmatrelvir and ritonavir**

**Corticosteroids**

**IL-6 receptor blockers**

**Baricitinib**

Depending on availability as well as clinical and contextual factors

**Molnupiravir**

Mitigation strategies to reduce potential harms should be implemented

**Sotrovimab**

**Remdesivir**

**Casirivimab and imdevimab**

**Casirivimab and imdevimab**

Evidence of limited efficacy against Omicron BA1 variant

For those with seronegative status for SARS-CoV-2 antibodies

Agarwal A, Rochwerg B, Siemieniuk RAC, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19 [Update 9]. *BMJ* 2020;370:m3379, doi:10.1136/bmj.m3379, accessed 25/04/2022.

Nirmatrelvir/ritonavir represent a superior choice over other treatment options for those with non-severe illness at highest risk

1. May prevent more hospitalizations than the alternatives
2. Has fewer harms than molnupiravir
3. Is easier to administer than IV options (remdesivir, monoclonal antibodies)



# Νόσος COVID-19

## Nirmatrelvir/ritonavir - ΔΟΣΗ

**Δύο φορές ημερησίως για 5 συνεχόμενες ημέρες**

### Πρωινή δόση



- Δύο ροζ δισκία των 150 mg PF-07321332
- Ένα λευκό δισκίο των 100 mg ριτοναβίρης

*Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν και τα 3 δισκία μαζί*

### Βραδινή δόση



- Δύο ροζ δισκία των 150 mg PF-07321332
- Ένα λευκό δισκίο των 100 mg ριτοναβίρης

*Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν και τα 3 δισκία μαζί*

- Μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή
- Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην μασώνται, να μην σπάζουν και να μην συνθλίβονται, καθώς δεν υπάρχουν προς το παρόν διαθέσιμα δεδομένα

## Επεξήγηση συμβόλων Πίνακα 1.

(Πηγή: [www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org) )

Χρώμα/Σύμβολο	Σύσταση για χρήση NMV/r
<b>!</b>	<b>Απαγορεύεται η συγχρήγηση.</b> <b>Μην χρησιμοποιείτε Νιρματρελβίρη/ριτοναβίρη⇒ εναλλακτική COVID θεραπεία</b> Κίνδυνος σοβαρής τοξικότητας. Η διακοπή του φαρμάκου δεν μετριάζει την αλληλεπίδραση λόγω του παρατεταμένου χρόνου ημιζωής του.
<b>✘</b>	<b>Απαγορεύεται η συγχρήγηση.</b> <b>Μην χρησιμοποιείτε Νιρματρελβίρη/ριτοναβίρη⇒ εναλλακτική COVID θεραπεία</b> Ισχυρός επαγωγέας CYP3A4, μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με νιρματρελβίρη/ριτοναβίρη ακόμα και μετά την διακοπή του
	<b>Απαγορεύεται η συγχρήγηση.</b> <b>Η χρήση του Νιρματρελβίρη/ριτοναβίρη είναι πιθανή ΜΟΝΟ εάν το φάρμακο διακοπεί προσωρινά ή αντικατασταθεί από ένα άλλο φάρμακο που δεν εμφανίζει αλληλεπίδραση</b> Κίνδυνος σοβαρής τοξικότητας. Ξεκινήστε το NMV/r μόνο εάν το φάρμακο μπορεί να διακοπεί προσωρινά ή να αντικατασταθεί με ασφάλεια. Το φάρμακο μπορεί να επαναχορηγηθεί 3 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με NMV/r.
<b>*</b>	<b>Αυνητική Αλληλεπίδραση</b> Απαιτείται προσαρμογή δόσης ή/και στενή παρακολούθηση. <b>Σταματήστε ή αντικαταστήστε το φάρμακο εάν είναι δυνατόν ή συμβουλευτείτε έναν ειδικό για προσαρμογή δόσης/παρακολούθηση ώστε να επιτρέπεται η χρήση Νιρματρελβίρης/ριτοναβίρης</b> Ιδανικά, ξεκινήστε το NMV/r μόνο εάν το φάρμακο μπορεί να διακοπεί ή να αντικατασταθεί με ασφάλεια. Εναλλακτικά, τροποποιήστε τη δόση/παρακολουθείστε. Ανατρέξτε στη διεύθυνση <a href="http://www.covid19-druginteractions.org">www.covid19-druginteractions.org</a> για λεπτομερείς πληροφορίες.
	<b>Αυνητική Αλληλεπίδραση</b> Μπορεί να γίνει διαχείριση με κατάλληλη ενημέρωση του ασθενούς. <b>Επιτρέπεται η χορήγηση Νιρματρελβίρης/ριτοναβίρης</b> Οι ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις μπορούν να αντιμετωπιστούν με σωστή ενημέρωση των ασθενών και οδηγία για διακοπή της αγωγής με την εμφάνιση συμπτωμάτων ανεπιθύμητων ενεργειών.
	<b>Ασθενής αλληλεπίδραση</b> Δεν απαιτείται ενέργεια <b>Επιτρέπεται η χορήγηση Νιρματρελβίρης/ριτοναβίρης</b> Φάρμακο που μεταβολίζεται μερικώς από το CYP3A4 ή με χαμηλό κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω αλληλεπίδρασης.
	<b>Δεν αναμένεται αλληλεπίδραση</b> <b>Επιτρέπεται η χορήγηση Νιρματρελβίρης/ριτοναβίρης</b>

1. Κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμωξιολογίας για τη συνταγογράφηση της νιρματρελβίρης (PF-07321332)/ριτοναβίρης (Paxlovid®) Διαθέσιμο σε: [www.loimoxeis.gr](http://www.loimoxeis.gr) , Τελευταία πρόσβαση 25/4/2022.

Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.

