

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ε. Ι. ΓΙΑΜΑΡΕΛΛΟΣ-ΜΠΟΥΡΜΠΟΥΛΗΣ

ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΜΑΡΑΝΤΟΣ

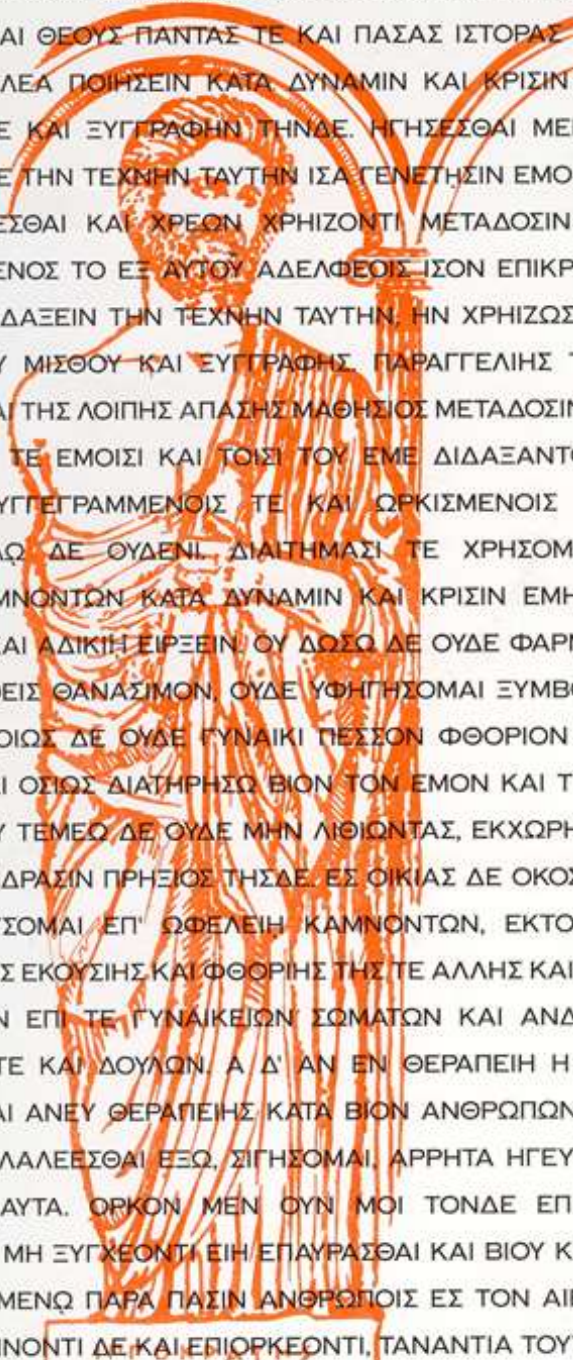
ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«COVID 19: ΑΝΤΙ-ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ
ΑΝΑΚΙΝΡΑ»**

ΑΘΗΝΑ 2021

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ

ΚΕΙΜΕΝΟ



ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΟΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΙΣ ΊΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ. ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΞΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ. ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΠΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ. ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	4
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	7
1. ΝΟΣΟΣ ΚΟΡΩΝΟΪΟΥ 2019 - COVID-19	8
1.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	8
1.2. ΙΟΛΟΓΙΑ – ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ, ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ, ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΚΥΤΤΑΡΟΥ	8
1.3. ΜΕΤΑΔΟΣΗ, ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ, ΠΡΟΓΝΩΣΗ	9
1.4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΙΚΟΝΑ, ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ	11
1.5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ, ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ	12
2. COVID-19. ΚΑΤΑΡΡΑΚΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ , ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ (ΣΕΜ)	14
2.1. ΚΑΤΑΡΡΑΚΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ	14
2.2. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ (ΣΕΜ)	15
3. ΦΛΕΓΜΟΝΟΣΩΜΑ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ IL-1Β	18
3.1. ΦΛΕΓΜΟΝΟΣΩΜΑ	18
3.2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗΣ-1Β	20
4. ΑΝΑΚΙΝΡΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ	23
4.1. ΑΝΑΚΙΝΡΑ -ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ, ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ, ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ, ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ	23
4.2. ΑΝΑΚΙΝΡΑ -ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ	25
5. ΑΝΑΚΙΝΡΑ ΚΑΙ COVID-19	35
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	45
• ΕΙΣΑΓΩΓΗ	46
• ΝΕΘΟΔΟΙ	47
• ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	50
• ΣΥΖΗΤΗΣΗ	59
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	61

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Παρούσα θέση 06/2016 ως σήμερα	Ιατρός Υπόχρεος Υπηρεσίας Υπαίθρου, Π.Ι. Μαυρολιθαρίου, Φωκίδα
11/2016-6/2020	Ειδικευόμενος Ιατρός στην Παθολογία Δ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ
2/2015-11/2016	Ειδικευόμενος Ιατρός στην Παθολογία Α Παθολογική Κλινική, ΓΝ Μεσσηνίας, Νοσηλευτική Μονάδα Καλαμάτας

Σπουδές 2008-2014	Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών
Υποψήφιος Διδάκτωρ 10/2019 ως σήμερα	Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Δ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ Επιβλέπων Καθηγητής: Σ. Τσιόδρας

ΠΛΗΡΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΡΙΣΗ

1. Fermeli D, **Marantos T**, Liarakos A-L, Panayiotakopoulos G, Dedes V, Panoutsopoulos G. Linezolid: a Promising Agent for the Treatment of Multiple and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Folia Med (Plovdiv)* 2020; 62:444.
2. Fragkou P, Thomas K, Sympardi S, Liatsos G, Pirounaki M, Sambatakou S, **Marantos T**, Karofylakis E, Dourakis S, Tsiodras S, Kavvatha D. Clinical characteristics and outcomes of measles outbreak in adults: A multicenter retrospective observational study of 93 hospitalized adults in Greece. *J Clin Virol* 2020 doi: 10.1016/j.jcv.2020.104608.
3. Athanasakis K, Pliarchopoulou F, Naoum V, Psarrakis C, Tziolos N, **Marantos T**, Damoulari C, Chounta A. A cost of illness analysis of hepatocellular carcinoma for the Greek healthcare setting. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2020; 13:219

ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. 45° Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Μάιος 2019, Αθήνα, Στρογγυλό Τραπέζι με θέμα: «Ενδοκοιλιακές φλεγμονές»
2. 22° Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος και 10° Διεθνές Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών Ελλάδος, Μάιος 2016, Πάτρα Στρογγυλό Τραπέζι με θέμα: Ήπαρ : Συχνά διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα στην κλινική πράξη
3. 6° Εκπαιδευτικό Σεμινάριο στην Θρόμβωση και στην Αντιθρομβωτική αγωγή, Φεβρουάριος 2015 , Καλαμάτα Στρογγυλό Τραπέζι με θέμα: Θρομβωτικές καταστάσεις – Από την υποψία στη διάγνωση και τη θεραπεία

4. 6^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Κλινικής και Ερευνητικής Ογκολογίας,
Ιανουάριος 2015, Αθήνα
Στρογγυλο Τραπέζι με θέμα: Καρκίνος Πνεύμονα
5. 21st Scientific Congress of Hellenic Medical Students and 9st International Forum of Medical Students and Junior Doctor. May 2015, Athens
Clinical research Presentation. Presentation of results of research work on a random sample of patients of Southern Greece, comorbidities, risk factors και treatment outcome
6. 11^ο Παμπελοποννησιακό Ιατρικό Συνέδριο, Οκτώβριος 2014, Πάτρα
Στρογγυλο Τραπέζι με θέμα: Από το Σακχαρώδη Διαβήτη έως το Διαβητικό Πόδι
7. 19^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος και 7^ο Διεθνές Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών Ελλάδος, Απρίλιος 2013, Πάτρα
Στρογγυλό Τραπέζι με θέμα: Η φαρμακολογική βάση της θεραπευτικής: Οξέα συμβάντα
8. 19^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος και 7^ο Διεθνές Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών Ελλάδος, Απρίλιος 2013, Πάτρα
Στρογγυλό Τραπέζι με θέμα: Πυρετός αγνώστου αιτιολογίας : παρουσίαση κλινικού περιστατικού
9. 8ο Διαβητολογικό Συνέδριο, Νοέμβριος 2013, Πάτρα
Στρογγυλό Τραπέζι με θέμα: Μεταβολικό Σύνδρομο
10. 24^ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS, Νοέμβριος 2012, Αθήνα
Στρογγυλο Τραπέζι με θέμα: Εκδήκωση Φοιτητών Ιατρικής (Ε.Ε.Φ.Ι.Ε.) – HIV Λοίμωξη
11. 10^ο Παμπελοποννησιακό Ιατρικό Συνέδριο, Οκτώβριος 2012, Ναύπλιο
Στρογγυλο Τραπέζι Ελληνικής Ένωσης Φοιτητών Ιατρικής
12. 18^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος και 6^ο Διεθνές Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών Ελλάδος, Μάιος 2012, Αθήνα
Στρογγυλό Τραπέζι με θέμα: Μεταβολικό Σύνδρομο
13. 17^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος και 5^ο Διεθνές Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών Ελλάδος, Μάιος 2011, Ηράκλειο
Στρογγυλο Τραπέζι με θέμα: Λοιμώξεις της Κοινότητας

ΠΡΟΕΔΡΕΙΑ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. 22^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος και 10^ο Διεθνές Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών Ελλάδος, Μάιος 2015, Πάτρα
Στρογγυλό Τραπέζι με θέμα : Workshop for Medical Research. Applied Translational Research and Clinical Research. Εφαρμοσμένη Μεταφραστική Έρευνα και Κλινική Έρευνα
2. 2ο Κλινικό Σεμινάριο Εσωτερικής Παθολογίας για Φοιτητές και απόφοιτους Ιατρικής, Οκτώβριος 2015, Πάτρα
Workshops « Επείγουσες Καταστάσεις στην Εσωτερική Παθολογία»
Συντονιστής session με θέμα: Μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός c-par: ενδείξεις και χρήση (Non invansive Mechanical Ventilation)
3. 1^ο Forum Γυναίκες στην Ογκολογία, Οκτώβριος 2014, Αθήνα
Στρογγυλό Τραπέζι με θέμα: Η ογκολογία με τα μάτια των φοιτητών Ιατρικής
4. 1ο Σεμινάριο Κλινικής Παθολογίας, Σεπτέμβριο 2014, Πάτρα

Συντονιστής Ομιλιών

5. 19^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος και 7^ο Διεθνές Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών Ελλάδος, Απρίλιος 2013, Πάτρα
Ενότητα Ελεύθερων Ανακοινώσεων με θέμα : Ενδοκρινολογία
6. 19^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος και 7^ο Διεθνές Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών Ελλάδος, Απρίλιος 2013, Πάτρα
Ενότητα Ελεύθερων Ανακοινώσεων με θέμα : Ογκολογία
7. 19^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος και 7^ο Διεθνές Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών Ελλάδος, Απρίλιος 2013, Πάτρα
Διάλεξη: Αυχενικό Σύνδρομο: Ορισμός, Ταξινόμηση και Κλινικό Φάσμα
8. 19^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος και 7^ο Διεθνές Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών Ελλάδος, Απρίλιος 2013, Πάτρα
Ενότητα Ελεύθερων Ανακοινώσεων με θέμα : Χειρουργική-Γναθοχειρουργική-Οδοντιατρική
9. 19^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος και 7^ο Διεθνές Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών Ελλάδος, Απρίλιος 2013, Πάτρα
Ενότητα Ελεύθερων Ανακοινώσεων με θέμα : Κοινωνική Ιατρική - Επείγουσα Ιατρική- Γενική Ιατρική
10. 19^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος και 7^ο Διεθνές Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών Ελλάδος, Απρίλιος 2013, Πάτρα
Ενότητα Ελεύθερων Ανακοινώσεων με θέμα : Κυτταρική Βιολογία
11. 19^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος και 7^ο Διεθνές Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών Ελλάδος, Απρίλιος 2013, Πάτρα
Ενότητα Ελεύθερων Ανακοινώσεων με θέμα : Ανοσολογία-Μικροβιολογία
12. 19^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος και 7^ο Διεθνές Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών Ελλάδος, Απρίλιος 2013, Πάτρα
Ενότητα Ελεύθερων Ανακοινώσεων με θέμα : Νευρολογία

ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ

1. Επιμέλεια έκδοσης «Manual of Medical Emergencies», 1^η έκδοση, Εκδοτικός Οίκος Παρισιάνου, 2017
2. Συμμετοχή στην Επιστημονική Επιτροπή «Essential Skills in the Management of Surgical Cases-ESMSC, Course Manual», 1^η έκδοση, Εκδοτικός Οίκος Παρισιάνου, 2014

ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ- ΒΡΑΒΕΙΑ

1. 3^ο Βραβείο καλύτερης εργασίας: Καροφυλάκης Ε, Γρηγοροπούλου Σ, Μαράντος Θ, Τόμος Ι, Αγγέλου Ε, Κυριάκου Η, Γιαννιτσιώτη Ε, Αντωνιάδου Α. Δύο ασυνήθεις αιτίες αιμορραγικής διάθεσης σε ασθενή υπό κουμαρινικά αντιπηκτικά. 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην Εσωτερική Παθολογία, Φεβρουάριος 2018, Θεσσαλονίκη, (προφορική ανακοίνωση ΠΑ47)
2. Τιμητική αναγόρευση σε Επίτιμο Πρόεδρο του Παραρτήματος Πατρών της Επιστημονικής Εταιρείας Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος, Σεπτέμβριος 2014

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΝΟΣΟΣ ΚΟΡΩΝΟΙΟΥ 2019 - COVID-19

1.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Η Νόσος Κορωνοϊού 2019 (COVID-19), όπως ονομάστηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), αποτελεί μια άκρως μολυσματική ασθένεια, η οποία προκαλείται από το στέλεχος του ιού που σχετίζεται με σοβαρό, οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS-CoV-2) (1) και εντοπίστηκε για πρώτη φορά το Δεκέμβριο του 2019 στην πόλη Γιουχάν της επαρχίας Χουμπέι της Κίνας. Ο ΠΟΥ στις 30 Ιανουαρίου του 2020 αναγνώρισε ότι πρόκειται για ένα φλέγον ζήτημα Δημόσιας Υγείας παγκοσμίως και λίγο αργότερα, στις 11 Μαρτίου, ανακοίνωσε την ύπαρξη πανδημίας (2). Έως τις 8 Νοεμβρίου 2020 έχουν αναφερθεί 50.052.204 περιπτώσεις του ιού σε 190 χώρες, ανάμεσα τους και η Ελλάδα με αποτέλεσμα περισσότερους από 1.253.110 θανάτους παγκοσμίως (3).

1.2. ΙΟΛΟΓΙΑ – ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ, ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ, ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΚΥΤΤΑΡΟΥ

Ο SARS-CoV-2 απομονώθηκε για πρώτη φορά από βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα τριών ασθενών με COVID-19 που νοσηλεύονταν σε νοσοκομείο της Γιουχάν και θεωρήθηκε μέλος της οικογένειας των κορωνοϊών, RNA ιών που διαχωρίζονται ορολογικά και γονοτυπικά σε τέσσερις υποοικογένειες α, β, γ, δ. Μόλυνση σε ανθρώπους έχει παρατηρηθεί μόνο από ιούς των υποκατηγοριών α, β και είναι ικανοί να προκαλέσουν αναπνευστικές, εντερικές, ηπατικές και νευρολογικές επιπλοκές. Η μέχρι πρότινος εμπειρία από σοβαρές λοιμώξεις από αυτή την κατηγορία ιών συνίσταται κυρίως στον SARS (Severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV) και τον MERS (Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV). Έπειτα από φυλογενετική ανάλυση σε ολόκληρο το γονιδίωμα του SARS-CoV-2 αποδείχτηκε ομοιότητα κατά 79,5% και 50% με το γονιδίωμα του SARS-CoV και MERS-CoV αντίστοιχα (4,5).

Η είσοδο του ιού στα κύτταρα διαμεσολαβείται με τη χρησιμοποίηση του μετατρεπτικού ενζύμου-2 της αγγειοτενσίνης (angiotensin-converting

enzyme 2, ACE2), ομόλογο του γνωστού μετατρεπτικού ενζύμου που μετατρέπει την αγγιοτενσίνη I σε αγγιοτενσίνη II και δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγιοτενσίνης (ΣΡΑ). (5) Πρόκειται για μια αμινοπεπτιδάση, μια μεμβρανική πρωτεΐνη που εκφράζεται στον πνεύμονα, στην καρδιά, στο νεφρό και στο έντερο και σχετίζεται με την καρδιακή λειτουργία και την παθογένεση της αρτηριακής υπέρτασης (6). Ο SARS-CoV-2 χρησιμοποιεί το ACE2 ως πρωτεϊνικό υποδοχέα στην κυτταρική μεμβράνη του κυττάρου-στόχου που προσβάλλει, όπως και ο SARS-CoV.

Η προέλευση του ιού παραμένει ασαφής. Οι περισσότερες πληροφορίες συγκλίνουν στην ζωϊκή προέλευση του, όπως συμβαίνει με τους υπόλοιπους κορωνοϊούς. Πιο πιθανή πηγή θεωρείται η νυχτερίδα καθώς ανευρέθη γονιδιωματική ταύτιση σε ποσοστό 96% με ορισμένους ιούς νυχτερίδων, όπως ο BatCoV και ο RaTG13, χωρίς βέβαια να μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο και κάποιου ενδιάμεσου ξενιστή (7).

1.3. ΜΕΤΑΔΟΣΗ, ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ, ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ

Η μετάδοση της COVID-19 δύναται να πραγματοποιηθεί είτε αερογενώς μέσω σταγονιδίων και αερολύματος, είτε μέσω άμεσης επαφής (8). Οι νοσούντες με βαρύτερη συμπτωματολογία θεωρούνται πιο μεταδοτικοί από εκείνους με πιο ήπια συμπτώματα. Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς και οι ασθενείς σε στάδιο επώασης της νόσου, το οποίο εκτιμάται από 2 έως 12 μέρες (διάμεση τιμή: 5,1 μέρες) που δεν εμφανίζουν συμπτώματα αναπνευστικής λοίμωξης μπορούν επίσης να μεταδώσουν τον ιό. Αξιοσημείωτο θεωρείται το γεγονός ότι ασθενείς που ανάρρωσαν από τη νόσο επαναθετικοποίησαν τα δείγματα τους μικρό χρονικό διάστημα αργότερα ή ακόμα και τα διατήρησαν θετικά, υποδηλώνοντας ιική φορεία μετα τη νόσηση (9,10,11).

Τα πιο κοινά συμπτώματα της νόσου είναι ο πυρετός, ο βήχας, η κόπωση, η ελαφρά δύσπνοια, η φαρυγγαλγία, η κεφαλαλγία και η επιπεφυκίτιδα. Συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα (διάρροια, ναυτία, έμετοι) είναι λιγότερο συχνά. Ενδιαφέρουσες αναφορές έχουν διατυπωθεί για πιθανό νευροτροπισμό του ιού, με προσβολή το Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) και συμπτώματα όπως αγευσία και ανοσμία.

Από τις επιπλοκές που έχουν παρατηρηθεί ξεχωρίζει η προσβολή του μυοκαρδίου, οι δευτεροπαθείς βακτηριακές λοιμώξεις και φυσικά το Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ΣΟΑΔ) και η πολυοργανική ανεπάρκεια (12).

Ο COVID-19 παρουσιάζεται σε μεγαλύτερη συχνότητα στους άνδρες από τις γυναίκες. Οι van der Made και συν. υποστηρίζουν ότι η απώλεια λειτουργικότητας του γονιδίου TLR7 που εδράζεται στο χρωμοσώμα X επάγει εξασθενημένες αποκρίσεις της Ιντερφερόνης (INF) I και II, και κατ'επέκταση συνειγορεί στην ευπάθεια των ανδρών απέναντι στον ιό (13).

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η λοίμωξη χαρακτηρίζεται από ήπια συμπτωματολογία, είναι αυτοπεριοριζόμενη, με πλήρη ανάρρωση έπειτα από 1-2 εβδομάδες. Οι ασθενείς με σοβαρότερη κλινική εικόνα εμφανίζουν συνήθως συννοσηρότητες όπως σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, καρδιαγγειακές και αναπνευστικές παθήσεις, και ηπατική κίρρωση. Η θνητότητα είναι αυξημένη σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα, καθώς και στους ηλικιωμένους (14,15).

Η μόλυνση από τον SARS-CoV-2 μπορεί να προκαλέσει πέντε διαφορετικούς κλινικούς φαινότυπους:

- Ασυμπτωματική μόλυνση (1,2%)
- Ήπιας έως μέτριας βαρύτητας λοίμωξη (80,9%)
- Σοβαρή λοίμωξη (13,8%)
- Απειλητική για τη ζωή λοίμωξη (4,7%)
- Θάνατος (2,3% επί των αναφερόμενων περιπτώσεων) (16)

Στα παιδιά κάτω των 10 ετών είναι εντυπωσιακά υψηλό το ποσοστό της ασυμπτωματικής λοίμωξης που υπολογίζεται στο 15,8% και σε αντίθεση με τους ενήλικες, η συμπτωματική λοίμωξη στα παιδιά χαρακτηρίζεται από πιο ήπια κλινική εικόνα (17).

Η φυσική πορεία της σοβαρής λοίμωξης COVID-19 περιγράφεται ως σοβαρότατη αναπνευστική επιδείνωση περίπου 6 μέρες μετά την έναρξη συμπτωμάτων, που απαιτεί νοσηλεία με τελική κατάληξη την διασωλήνωση του ασθενούς περίπου 10 ημέρες μετά την έναρξη της νοσηλείας. Από το ποσοστό ασθενών που θα νοσηλευτεί 10-20% θα χρειαστεί να εισαχθεί στην

Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), 3-10% θα διασωληθεί και 2-5% τελικά θα καταλήξει. Το συνολικό ποσοστό θνητότητας κυμαίνεται στο 3%, χαμηλότερο από τον SARS-CoV (10%) και το MERS-CoV (35%). Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη την πρόσφατη και ταχεία εξάπλωση του COVID-19, είναι ακόμη πολύ νωρίς να προσδιορισθεί το πραγματικό ποσοστό θνητότητας της νόσου (18).

1.4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΙΚΟΝΑ, ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η κύρια και προτιμώμενη μέθοδος διάγνωσης αποτελεί η συλλογή δείγματος από το ανώτερο αναπνευστικό μέσω ρινοφαρυγγικού ή στοματοφαρυγγικού επιχρίσματος και η ανίχνευση των νουκελϊκών οξέων του SARS-CoV-2 με την τεχνική της αντίστροφης αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (RT-PCR). Από μια σειρά ασθενών οι Ζου και συν. διαπίστωσαν ότι το ιικό φορτίο από δείγματα ανώτερου αναπνευστικού ήταν υψηλότερο μετά τις 3 πρώτες μέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, ενώ ανευρέθη και ανιχνεύσιμο RNA και σε πλήρως ασυμπτωματικά άτομα (19). Η ειδικότητα της RT-PCR είναι αρκετά υψηλή αν και υπάρχουν και ορισμένα ψευδώς θετικά δείγματα κυρίως λόγω επιμόλυνσης. Η ευαισθησία, ωστόσο, κυμαίνεται μόλις στο 66-80% (20). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι ο ιός ανιχνεύεται στα κόπρανα και στο αίμα, κάτι που πρακτικά μπορεί να σηματοδοτεί πιθανή κοπρανοστοματική μετάδοση του, αλλά και να εξηγεί τα συστηματικά συμπτώματα που προκαλεί (21).

Στην εργαστηριακή εικόνα των ασθενών με COVID-19 προεξάρχοντα εύρηματα είναι η λεμφοπενία (83%), η θρομβοπενία (36%), η λευκοπενία (34%), η διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας, η αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης και των δ-διμερών. Παρατηρείται επίσης αύξηση των δεικτών φλεγμονής, όπως της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), η οποία συσχετίζεται με σοβαρή κλινική νόσο, καθώς και με το επίπεδο της υποξυγοναιμίας. Η τροπονίνη αυξάνεται στο 7% των ασθενών και αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα θνητότητας (21,22,23).

Το πιο συνηθισμένο απεικονιστικό πρότυπο στην αξονική τομογραφία θώρακα είναι οι αμφοτερόπλευρες διηθήσεις δίκην «θαμβής

υάλου» στους περιφερικούς και κάτω λοβούς κυρίως, ακολουθούμενες από πυκνωτικές σκιάσεις στην πορεία της νόσου. Ο αριθμός των πνευμονικών τμημάτων που έχουν προσβληθεί συσχετίζεται με την βαρύτητα της νόσου (22,24).

1.5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ, ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ

Επί του παρόντος δεν υπάρχει αποτελεσματική φαρμακευτική αγωγή και διαθέσιμο εμβόλιο για την αντιμετώπιση της νόσου COVID-19. Συνεπώς η διαχείριση βασίζεται κυρίως στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και των επιπλοκών της. Θεμελιώδους σημασίας αποτελεί η απομόνωση είτε των ασθενών που χρήζουν νοσηλείας (25) είτε των ασθενών με ήπια συμπτωματολογία που παραμένουν κατ'οίκον (26).

Η συμπτωματική αντιμετώπιση περιλαμβάνει κυρίως την αναπνευστική υποστήριξη (μείγματα οξυγόνου, χρήση μη επεμβατικού ή επεμβατικού μηχανικού αερισμού). Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακών, καθώς η βακτηριακή επιμόλυνση θεωρείται συνήθως νοσοκομειακή επιπλοκή και παρουσιάζεται σε ποσοστό 16% (27). Η χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους ενθαρρύνεται ειδικά στις περιπτώσεις ανόδου της τιμής των δ-διμερών, σε επίπεδο τετραπλάσιο της φυσιολογικής τιμής. Θεωρείται ότι υπάρχει ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης με αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων και Διάχυτης Ενδαγγειακής Πήξης (ΔΕΠ) (28).

Οι πρώτες προσπάθειες για την ανεύρεση αποτελεσματικής θεραπείας είχαν στο επίκεντρο τη χρήση της υδροξυχλωροκίνης και του συνδυασμού λοπιναβίρης/ριτοναβίρης. Μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές όμως, απέδειξαν ότι αυτές οι επιλογές δεν προσέφεραν κλινική αποτελεσματικότητα, δεν κατάφεραν να μειώσουν τη θνητότητα, αλλά και την ανάγκη υποστήριξης της αναπνοής με επεμβατικό μηχανικό αερισμό (29,30,31). Ενδιαφέρουσα θεραπευτική επιλογή, η οποία αξιολογείται σε τρέχουσες κλινικές μελέτες είναι η παθητική ανοσοθεραπεία με τη χορήγηση πλάσματος από ασθενείς που ανέκαμψαν από τη νόσο (32).

Η μοναδική έως τώρα αδειοδοτημένη θεραπεία για την αντιμετώπιση του COVID-19 είναι η ρεμντεσιβίρη. Τα ενθαρρυντικά δεδομένα προέρχονται από μια μεγάλη, πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που δημοσιεύτηκε τον Οκτώβριο του 2020 από τους Beigel και συν. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση στο χρόνο κλινικής βελτίωσης. Η ρεμντεσιβίρη αδειοδοτήθηκε στις ΗΠΑ αν και δεν υπάρχουν επί του παρόντος δεδομένα που να υποστηρίζουν μείωση της θνητότητας ή της ανάγκης διασωλήνωσης σε ασθενείς με COVID-19 (33).

Όσον αφορά τη χορήγηση στεροειδών τα δεδομένα ακόμα είναι αμφιλεγόμενα. Η πρότερη χρήση τους σε επιδημίες SARS-CoV και MERS-CoV οδήγησε σε αυξημένο ποσοστό δευτεροπαθών λοιμώξεων, επεισόδια υπεργυκαιμίας και ψύχωσης, καθυστερημένη κάθαρση του ιού, καθώς και αυξημένο ποσοστό μεταλλαγής του. (18) Προσφάτως ωστόσο, δημοσιεύτηκαν τα δεδομένα της μελέτης RECOVERY, μιας τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης ανοιχτού τύπου στην οποία ασθενείς με COVID-19 έλαβαν θεραπεία με δεξαμεθαζόνη 6mg ημερησίως είτε ενδοφλέβια είτε από το στόμα για 10 μέρες. Το ποσοστό θνητότητας 28 ημερών ήταν 22,9% στην ομάδα δεξαμεθαζόνης έναντι 25,7% στην ομάδα σύγκρισης (αναλογικός κίνδυνος-hazard ratio [HR] 0,83, $P < 0.001$). Στην υποανάλυση ασθενών που υποστηρίζονταν με οξυγόνο ή που βρίσκονταν σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό, η μείωση της θνητότητας παρέμεινε στατιστικά σημαντική (34).

Εξαιτίας των έως τώρα αποτυχημένων προσπαθειών για την ανεύρεση ασφαλούς και αποτελεσματικής θεραπευτικής επιλογής για την αντιμετώπιση της νόσου COVID-19, τέθηκε το ερώτημα χορήγησης ανοσορυθμιστικών παραγόντων με αντιφλεγμονώδη δράση, όπως η τοσιλιζουμάμπη, ανταγωνιστής του υποδοχέα της ιντερλευκίνης (IL)-6 και το anakinra, ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1, για τα οποία θα γίνει εκτενής αναφορά σε επόμενο κεφάλαιο.

2. COVID-19. ΚΑΤΑΡΡΑΚΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ, ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ (ΣΕΜ)

2.1. ΚΑΤΑΡΡΑΚΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ

Αναλύοντας μια σειρά 41 ασθενών από τη Γιουχάν της Κίνας, όλοι τους ανέπτυξαν εικόνα σοβαρής πνευμονίας που κατέληξε σε ΣΟΑΔ. Ο μέσος χρόνος εμφάνισης αναπνευστικής ανεπάρκειας ήταν οι 8 μέρες και το 69% των ασθενών οδηγήθηκε στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) με σκοπό την μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Στο πλάσμα όλων των ασθενών παρατηρήθηκαν αυξημένες τιμές αρκετών κυτταροκινών, με τις συγκεντρώσεις να είναι υψηλότερες σε όσους νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ. Αξιοσημείωτη είναι η αύξηση της τιμής τόσο των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF-α), της IL-1β, της IL-15 και της IL-17, αλλά και των κυτταροκινών που καταστέλνουν τη φλεγμονή, όπως της IL-4 και IL-10, που έρχεται σε πλήρη αντίθεση με τα δεδομένα για τον SARS-CoV. Επιπροσθέτως το γεγονός ότι οι ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ και διασωληνώθηκαν είχαν ακόμα πιο αυξημένες τιμές κυτταροκινών, έναντι αυτών εκτός ΜΕΘ, υποδηλώνει ότι η καταιγίδα έκκρισης κυτταροκινών συσχετίζεται με την σοβαρότητα της νόσου, με την εγκατάσταση του ΣΟΑΔ και της πολυοργανικής ανεπάρκειας (35).

Η παθογένεση της νόσου όπως φαίνεται είναι περίπλοκη και οφείλεται σε ένα μοναδικό πρότυπο ανοσολογικής δυσλειτουργίας, στο οποίο η απώλεια του ρυθμιστικού ελέγχου της παραγωγής φλεγμονωδών κυτταροκινών διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο. Η Ελληνική Ομάδα Μελέτης της Σήψης αναλύοντας τις ανοσιακές αποκρίσεις 28 ασθενών με COVID-19 και αναπνευστική ανεπάρκεια απέδειξε ότι το ανοσολογικό προφίλ τους ομοιάζει με αυτό των σηπτικών ασθενών, το οποίο η ίδια ερευνητική ομάδα είχε εκτενώς περιγράψει το 2017. Οι ασθενείς με σήψη δύνανται να ταξινομηθούν ανοσολογικά σε αυτούς με υπερβολικά έντονη φλεγμονώδη απάντηση, σε αυτούς με ασθενή φλεγμονώδη απάντηση (γνωστή και ως ανοσοπαράλυση) και σε αυτούς με φλεγμονώδη απάντηση με ενδιάμεση ένταση (36,37).

Από τους ασθενείς με COVID-19 και αναπνευστική ανεπάρκεια το 25% ακολουθεί το πρότυπο του Συνδρόμου Ενεργοποίησης Μακροφάγων (ΣΕΜ) με υπερενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, και το 75% ακολουθεί το πρότυπο της ανοσοανεπάρκειας. Οι ασθενείς με ΣΕΜ χαρακτηρίζονται από έντονη φλεγμονώδη απάντηση και κυρίαρχη παραγωγή IL-1β, IL-18, IL-6 και TNF-α, όπως παρατηρείται και στη σήψη. Αντίθετα οι ασθενείς με πρότυπο ανοσοανεπάρκειας χαρακτηρίζονται από χαμηλή έκφραση του αντιγόνου ιστοσυμβατότητας HLA-DR στην επιφάνεια των CD14 θετικών λεμφοκυττάρων, σοβαρή λεμφοπενία, αλλά και αυξημένη IL-6, εν αντιθέση με τη σήψη (36).

Είναι προφανές πλέον ότι η σωστή διαχείριση του COVID-19, προϋποθέτει και την απόλυτη κατανόηση της παθογένεσής του, η οποία πιθανόν να οφείλεται σε ένα μοναδικό πρότυπο ανοσολογικής δυσλειτουργίας.

2.2. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ (ΣΕΜ)

2.2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΕΜ

Το ΣΕΜ είναι μια μορφή δευτεροπαθούς Αιμοφαγοκυτταρικής Λεμφοϊστιοκυττάρωσης (ΑΛ) και χαρακτηρίζεται από υπερενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Πυροδοτείται από λοιμώξεις κυρίως ιογενείς αλλά και βακτηριακές, αιματολογικές κακοήθειες, αυτοάνοσα νοσήματα ή μετά από μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων και μυελού των οστών.

Οι ιστοκυτταρώσεις είναι διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος που χαρακτηρίζονται από συνάθροιση κυττάρων που προέρχονται από τη σειρά των μακροφάγων και των δενδριτικών κυττάρων και διακρίνονται σε πέντε ομάδες: L (τύπου Langerhans), C (δερματική), R (οικογενής ή νόσος Rosai-Dorfman), M (κακοήθης) και H (αιμοφαγοκυτταρική). Η (ΑΛ) αποτελεί μια σπάνια, απειλητική για τη ζωή διαταραχή της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος και χαρακτηρίζεται από υπερενεργοποίηση των μακροφάγων η οποία εκδηλώνεται με υπερπαραγωγή κυτταροκινών και απολήγει σε πολυοργανική ανεπάρκεια με υψηλό κίνδυνο θανάτου.

Διακρίνεται σε πρωτοπαθή και σε δευτεροπαθή. Η δευτεροπαθής είναι επίσης γνωστή ως ΣΕΜ (38).

Η πρωτοπαθής μορφή εμφανίζεται κυρίως στην παιδική ηλικία και σχετίζεται με μεταλλάξεις γονιδίων που εμπλέκονται στην κυτταρολυτική λειτουργία των κυττάρων φυσικών-φονέων, των CD8+ T- λεμφοκυττάρων και στη λειτουργία του φλεγμονοσώματος. Η εμφάνιση συμπτωμάτων μπορεί να πυροδοτηθεί μετά από μια λοίμωξη ή από εμβολιασμό. Η δευτεροπαθής μορφή εμφανίζεται σε οποιαδήποτε ηλικία, υπάρχει πάντα κάποιος παράγοντας που πυροδοτεί την εμφάνισή της αλλά συχνά ανευρίσκονται και εδώ γονιδιακές μεταλλάξεις, καθιστώντας κατ' αυτό τον τρόπο δύσκολη την ακριβή κατάταξη των ασθενών στην πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή μορφή (38).

2.2.2. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΣΕΜ

Στη πλειοψηφία των περιπτώσεων δεν υπάρχει δυνατότητα γονιδιακού ελέγχου με σκοπό την τεκμηρίωση κάποιας μετάλλαξης η οποία έχει συσχετιστεί με ΣΕΜ, ενώ αρκετές είναι και οι περιπτώσεις όπου ο γονιδιακός έλεγχος είναι αρνητικός. Σε αυτές ακριβώς τις περιπτώσεις η διάγνωση υποβοηθάται από μια σειρά διαγνωστικών κριτηρίων, όπως τα HLH-2004, Ravelli 2015, Raveli 2016, το Hscore και τα τροποποιημένα HLH-2004 κριτήρια των Tamamyan και συν. για ενήλικες με κακοήθεια. Τα περισσότερα αφορούν παιδιατρικούς πληθυσμούς με μόνη εξαίρεση το Hscore (39,40). Το HScore είναι ένα άθροισμα επιμέρους βαθμολογιών από ευρημάτα όπως η ύπαρξη υποκείμενης ανοσοκαταστολής, εμπυρέτου, ηπατο-/σπληνο-μεγαλίας, κυτταροπενιών, υπερφερριτιναιμίας, υπερτριγλυκεριδαιμίας, υπερτρανσαμινασαιμίας, υποϊνωδογοναιμίας και παρουσίας αιμοφαγοκυττάρωσης σε βιοψία μυελού των οστών. Το μέγιστο που δύναται να λάβει η βαθμολογία είναι 317 βαθμοί με διαγνωστικό κατώφλι τη βαθμολογία των 169 βαθμών το οποίο συνδέεται με διαγνωστική ευαισθησία 93% και ειδικότητα 86% (41).

2.2.3. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΣΕΜ

Η παθογένεση του ΣΕΜ επί του παρόντος δεν είναι επαρκώς μελετημένη και συνεπώς δεν είναι πλήρως κατανοητοί και οι μηχανισμοί που εμπλέκονται γύρω από αυτή. Μεταλλάξεις γονιδίων που συνδέονται με τη έκφραση πορινών και τη μειωμένη κυτταρολυτική δραστηριότητα των κυττάρων φυσικών φονέων, όπως προαναφέρθηκε, έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με ΣΕΜ, ενώ η ελαττωματική τους έκφραση είναι δυνατό να πυροδοτηθεί ύστερα από το κατάλληλο ερέθισμα, όπως αυτοάνοσες διαταραχές, αιματολογικές κακοήθειες ή μια ιογενή λοίμωξη. Κάποιο φλεγμονώδες ή αντιγονικό ερέθισμα διεγείρει τους μεμβρανικούς υποδοχείς τύπου Toll (TLRs) ή NOD (NLRs) με αποτέλεσμα υπέρμετρη ενεργοποίηση μακροφάγων, Τ-λεμφοκυττάρων και κυττάρων φυσικών φονέων, οδηγώντας σε υπερκυτταροκιναιμία. Κυρίαρχος παράγοντας στη παθογένεση του ΣΕΜ αποτελεί η υπερέκκριση IL-1β με συνακόλουθη έκκριση IFN-γ, TNF-α, IL-2, IL-6, IL-18, και της χυμοκίνης CXCL9. Επίσης πολλές από αυτές διεγείρουν παρακρινώς τα μακροφάγα δημιουργώντας ένα φαύλο κύκλο υπερφλεγμονής (38).

2.2.4. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΦΕΡΡΙΤΙΝΗΣ ΣΤΟ ΣΕΜ

Παρατηρώντας τα υπάρχοντα διαγνωστικά κριτήρια, γίνεται αντιληπτό ότι βασίζονται μεταξύ άλλων, στον προσδιορισμό της δραστηριότητας των ΚΦΦ και το βαθμό της αιμοφαγοκυττάρωσης στο μυελό των οστών, που μπορούν να πραγματοποιηθούν μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα. Ως εκ τούτου καθίσταται επιβεβλημένη η χρήση στην κλινική πράξη ενός βιοδείκτη που θα είναι ικανός να διαγνώσει γρήγορα και αποτελεσματικά ασθενείς με ΣΕΜ.

Κοινός παρανομαστής στο ΣΕΜ είναι τα υψηλά επίπεδα φερριτίνης, μιας πρωτεΐνης αποθήκευσης σιδήρου, γεγονός που την καθιστά έναν αρκετά υποσχόμενο και αξιόπιστο βιοδείκτη. Η αύξηση της ακολουθεί τον καταρράκτη κυτταροκινών, αλλά και η ίδια μπορεί ενεργοποιώντας άλλα μοριακά μονοπάτια να ενεργοποιήσει εκ νέου την παραγωγή της IL-1β και να ενισχύσει τη φλεγμονή (42).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν δεδομένα που προέρχονται από την Ελληνική Ομάδα Μελέτης της Σήψης που υπολογίζουν τη συχνότητα του ΣΕΜ στη σήψη σε 3-4%. Σε αυτούς τους ασθενείς, τιμές φερριτίνης πάνω από

4.420 ng/ml επιβεβαιώνουν τη διάγνωση του ΣΕΜ με ειδικότητα που προσεγγίζει το 97,4%. Η αντίστοιχη θνητότητα των ασθενών με ΣΕΜ είναι υψηλή αγγίζοντας το 66% (37).

Συνεπώς, το ΣΕΜ είναι μια σπάνια, αλλά απειλητική για τη ζωή υπερενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, συνδέεται με την υπερέκκριση κυρίως της IL-1β και άλλων προφλεγμονωδών κυτταροκινών οδηγώντας σε πολυοργανική ανεπάρκεια και θάνατο.

3. ΦΛΕΓΜΟΝΟΣΩΜΑ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ IL-1β

3.1. ΦΛΕΓΜΟΝΟΣΩΜΑ

Το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα θεωρείται η πρώτη γραμμή άμυνας αναγνωρίζοντας τα λεγόμενα σημάδια «κινδύνου». Αυτά μπορεί να είναι μικροβιακά μοτίβα, τα λεγόμενα pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) όπως βακτήρια, ιοί, μήκυτες, αλλά και μη μικροβιακά μοτίβα όπως σήματα κυτταρικού stress που προέρχονται από το ξενιστή, τα λεγόμενα danger associated molecular patterns (DAMPs) και Stress-associated molecular patterns (SAMPs). Αυτά αναγνωρίζονται από υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων (pattern-recognition receptors-PRRs) που εκφράζονται στα κύτταρα πρώτης γραμμής άμυνας όπως μακροφάφα, μονοκύτταρα, δενδριτικά, ουδετερόφιλα και επιθηλιακά κύτταρα. Εν συνεχεία οι PRRs με τη σειρά τους ενεργοποιούν ένα καταρράκτη σηματοδότησης που επάγει μια ένοντα φλεγμονώδη απάντηση (43).

Στους PRRs περιλαμβάνονται οι διαμεμβρανικοί υποδοχείς τύπου Toll (Toll-like receptors – TLRs) και οι υποδοχείς τύπου λεκτίνης (C-type lectins – CTLs) που αναγνωρίζουν μικροβιακά μοτίβα κινδύνου (PAMPs). Η σύνδεση με τους υποδοχείς τύπου Toll ενεργοποιεί την έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB) που οδηγεί στην παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών, χημειοκινών, μορίων προσκόλλησης και συνδιεγερτικών μορίων, καθώς και των μεταγραφικών παραγόντων Interferon regulatory factors (IRF) που ρυθμίζουν την παραγωγή INF-α/β (44).

Στους PRRs περιλαμβάνονται επίσης και ενδοκυττάριοι, κυτταροπλασματικοί υποδοχείς αναγνώρισης νουκλεϊκών οξέων με κύριο εκπρόσωπο τους υποδοχείς τύπου Nod (Nod-like receptors – NLRs). Το αξιοσημείωτο σε αυτή την κατηγορία υποδοχέων είναι η ικανότητα τους να αναγνωρίζουν τόσο μικροβιακά (PAMPs), αλλά και μη μικροβιακά σημάδια κινδύνου (DAMPs) και (SAMPs). Πρόκειται για μια οικογένεια κυτταροπλασματικών υποδοχέων με 22 μέλη. Κάθε υποδοχέας αυτής της

οικογένειας αποτελείται από έναν κεντρικό τομέα δέσμευσης των νουκλεοτιδίων που είναι κοινός για όλα τα μέλη των NLRs, μια C-τερματική περιοχή πλούσια σε επαναλήψεις λευκίνης και ένα N-τερματικό μεταβλητό άκρο που μπορεί να είναι τμήμα πυρίνης ή κασπάσης. Η σύνδεση με τους υποδοχείς τύπου NOD σηματοδοτεί τη δημιουργία ενός μεγάλου κυτταροπλασματικού συμπλέγματος, του λεγόμενου Φλεγμονοσώματος. Ο NLRP3 είναι ο πιο καλά μελετημένος υποδοχέας και το αντίστοιχο κυτταροπλασματικό σύμπλεγμα που δημιουργείται έλαβε το όνομα NLRP3 φλεγμονόσωμα (44).

Τα Φλεγμονοσώματα είναι στην ουσία μοριακές πλατφόρμες που συνδέουν την αναγνώριση μικροβιακών ή κυτταρικών προϊόντων μετά από λοιμώξεις ή καταστάσεις stress με την πρωτεολυτική ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-1β και IL-18 μέσω της κασπάσης-1. (45) Μετά την αναγνώριση του συνδέτη της, η NLRP3 πολυμερίζεται με μια πρωτεΐνη προσαρμογής και μια κασπάση. Ο πολυμερισμός οδηγεί σε ενεργοποίηση της κασπάσης, η οποία εν συνεχεία μετατρέπει την ανενεργό proIL-1β σε δραστική IL-1β και την ανενεργό proIL-18 σε δραστική IL-18 (46).

Καταλήγοντας η IL-1β είναι μια προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που παράγεται κυρίως από τα μυελοειδή κύτταρα και όπως θα αναφερθεί παρακάτω έχοντας πλειοτροπική δράση και κατέχει κυρίαρχο ρόλο στη δημιουργία και συντήρηση της φλεγμονής (47).

3.2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗΣ-1Β

Όπως εκτενώς περιγράφηκε, το φλεγμονόσωμα είναι το κυτταροπλασματικό σύμπλοκο που σχηματίζεται και περατώνει τη διαδικασία της φλεγμονής, επάγοντας της έκκριση της IL-1β που αποτελεί τη μία από τις δύο υποκατηγορίες της IL-1 (η άλλη είναι η IL-1α).

Η IL-1 εκκρίνεται σε πολύ πρώιμα στάδια της ανοσολογικής απόκρισης και παράγεται κυρίως από τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα και μακροφάγα και από τα δενδριτικά κύτταρα. Μπορεί όμως να παραχθεί και από άλλα κύτταρα όπως είναι οι οστεοβλάστες, τα κερατινοκύτταρα, τα ηπατοκύτταρα, τα νευρικά κύτταρα, καθώς και ορισμένα επιθηλιακά κύτταρα. Είναι η μοναδική κυτταροκίνη με φυσικό αναστολέα, τον IL-1Ra και

περιλαμβάνει δύο χωριστές πρωτεΐνες την IL-1α και την IL-1β, οι οποίες έχουν μεταξύ τους γονιδιακή ομολογία 30% και κωδικοποιούνται από ξεχωριστά γονίδια. Και οι δύο μορφές συνδέονται στους ίδιους υποδοχείς, που ονομάζεται Υποδοχέας της IL-1 τύπου I (IL-1RI) και Υποδοχέας της IL-1β τύπου II (IL-1RII) . Ο IL-1RI εκφράζεται σχεδόν σε όλα τα κύτταρα, συνδέεται ισχυρότερα με την IL-1α συγκριτικά με την IL-1β και συμμετέχει στην ενδοκυττάρια μεταβίβαση του μηνύματος μετά τη σύνδεση του με την IL-1. Ο IL-1RII εκφράζεται κυρίως στα Β-λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα, συνδέεται ισχυρότερα με την IL-1β και δεν συμμετέχει στην ενδοκυττάρια μεταβίβαση του μηνύματος μετά τη σύνδεση του με την IL-1 (48).

Η IL-1β συγκεκριμένα έχει πλοιοτροπική δράση καθώς παρουσιάζει διαφορετικές δράσεις σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων. Σε χαμηλές συγκεντρώσεις δρα σαν τοπικός μεσολαβητής της φλεγμονής, ενώ σε μεγαλύτερες έχει συστηματική δράση.

- Ενεργοποιεί τους υποδοχείς της IL-1β στα ενδοθηλιακά κύτταρα του υποθαλάμου, προάγει τη σύνθεση της κυκλοξυγενάσης-2 με αποτέλεσμα να αυξάνει τα επίπεδα της προσταγλανδίνης E (PGE). Με τη σειρά της η PGE προκαλεί συστολή των μυών και των αγγείων διατηρώντας και αυξάνοντας τη θερμοκρασία του σώματος. Αλλά και η ίδια η IL-1β αναφέρεται και σαν ενδογενές πυρετογόνο.
- Δρα στα οστά για να προκαλέσει απορρόφηση του οστού και διάσπαση του χόνδρου.
- Διεγείρει την παραγωγή και απελευθέρωση των πρωτεϊνών οξείας φάσης από το ήπαρ που συμμετέχουν στην άμυνα του οργανισμού έναντι μικροβίων ή άλλων αντιγόνων, είτε με άμεσες επιδράσεις στο ήπαρ ή μέσω διέγερσης της παραγωγής IL-6 από ενδοθηλιακά κύτταρα.
- Μέσω μιας διαδικασίας θετικής ανατροφοδότησης δεσμεύεται στον υποδοχέα της στα μονοκύτταρα και μακροφάγα, ενεργοποιεί τον μεταγραφικό παράγοντα NF-kB παράγοντας την proIL-1β και εν συνεχεία προάγει την περαιτέρω έκκριση IL-1β.
- Η IL-6 που παράγεται σαν απότοκο της δράσης της IL-1B αυξάνει τον αριθμό των αιμοπεταλίων στο περιφερικό αίμα.

- Δρα στο μυελό των οστών αυξάνοντας τα προγονικά κοκκιοκύτταρα και τις άωρες μορφές ουδετεροφίλων προκαλώντας περιφερική ουδετεροφιλία.
- Προκαλεί μειωμένη απόκριση στην ερυθροποιητίνη και συνεπώς αναιμία (46,47).

Είναι πολύ σημαντικό να τονιστεί ότι η μέτρηση της τιμής της IL-1β δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη σε ορισμένες ασθένειες. Μπορεί η δέσμευση της IL-1β στον υποδοχέα της να πυροδοτεί τη μεταγραφή προφλεγμονωδών γονιδίων αλλά η δραστηριότητά της ρυθμίζεται αυστηρά και με τη συμβολή του φυσικού ανταγωνιστή του υποδοχέα της, του IL-1Ra. Επιπροσθέτως, από πειραματικά μοντέλα είναι γνωστό ότι ενώ μικρή μόνο έγχυση IL-1β είναι ικανή να αναπαράγει μερικές από τις δράσεις της, όπως εμπύρετο, αύξηση των πρωτεϊνών οξείας φάσης και ουδετεροφιλία, παράλληλα όμως οι χαμηλές συγκεντρώσεις της IL-1β στον ορό είναι δυνατόν να μην γίνουν αντιληπτές από τις υπάρχουσες μοριακές μεθόδους ανίχνευσης (49). Ως εκ τούτου τα δεδομένα για το ρόλο της IL-1β ειδικά στις φλεγμονώδεις παθήσεις προέρχονται από την αποτελεσματικότητα του αποκλεισμού της. Τρεις αντι-IL-1β παράγοντες έχουν μελετηθεί εκτενώς θεραπευτικά, το anakinra, το rilonacept και το canakinumab (46).

Στο έδαφος αυτών των παρατηρήσεων ο Pasqual και οι συνεργάτες του χορηγήσαν anakinra, έναν αναστολέα του υποδοχέα της IL-1β σε 9 ασθενείς με Ιδιοπαθή Συστηματική Νεανική Αρθρίτιδα . Σε 7 από αυτούς παρατηρήθηκε πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων και στους υπόλοιπους δύο σοβαρή βελτίωση αποδεικνύοντας με αυτή τη μελέτη τον ουσιαστικό ρόλο της IL-1β. Εξουδετερώθηκε η βιολογική της δραστηριότητα αναστέλλοντας ανταγωνιστικά τη δέσμευσή τη στον υποδοχέα τύπου I της ιντερλευκίνης-1 (IL-1RI). Για το anakinra θα ακολουθήσει εκτενής αναφορά σε επόμενο κεφάλαιο (50).

4. ΑΝΑΚΙΝΡΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

4.1. ΑΝΑΚΙΝΡΑ-ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ, ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ, ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ, ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Το Anakinra είναι μια ανασυνδυασμένη, μη γλυκοζυλιωμένη μορφή του ανθρώπινου IL-1Ra. Εξουδετερώνει τη βιολογική δραστικότητα της IL-1α και της IL-1β αναστέλλοντας ανταγωνιστικά τη δέσμευσή τους στον υποδοχέα τύπου I της ιντερλευκίνης-1 (IL-1RI). Η χορήγηση του εγκρίθηκε για πρώτη φορά στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) το 2001 και ένα χρόνο αργότερα, το 2002, αδειοδοτήθηκε η χορήγηση του και στην Ευρώπη (51,52).

Η υποδόρια χορήγηση 100mg anakinra υποδορίως μία φορά ημερησίως έχει αδειοδοτηθεί για τη θεραπεία της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας (ΡΑ), της Συστηματικής Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας (ΣΝΙΑ), της Νόσου Still των Ενηλίκων, του Οικογενούς Μεσογειακού Πυρετού (ΟΜΠ) και των Αυτοφλεγμονωδών Συνδρόμων που σχετίζονται με την κρυοπυρίνη (Cryopyrin-Associated Autoinflammatory Syndromes- CAPS). Επίσης συνιστάται χωρίς όμως να έχει αδειοδοτηθεί ως θεραπευτική επιλογή στο ΣΕΜ σε δοσολογία από 1-2 mg/kg/μέρα έως 8 mg/kg/μέρα. Σε σοβαρές περιπτώσεις έχει δοθεί σε δόση 100mg τρεις φορές ημερησίως (53,54).

Είναι ένα μεγάλο πολυπεπτίδιο (17kDa) με μικρό αρχικό όγκο κατανομής. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του μετά από υποδόρια έγχυση 70 mg σε υγιή άτομα είναι 95%. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η βιοδιαθεσιμότητα κυμάνθηκε μεταξύ 80% και 92%, ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος και τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). Έχει πολύ μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, 5-6 ώρες μετά από υποδόρια χορήγηση. Σε παχύσαρκα άτομα με περίσσεια λιπώδους ιστού παρατηρήθηκε μεγαλύτερος χρόνος ημίσειας ζωής και πιο αργή απορρόφηση έπειτα από υποδόρια χορήγηση. (55) Μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς μη ήπια ηπατική δυσπραγία (Child-Pugh Class B) και δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Σε σοβαρή όμως νεφρική νόσο συμπεριλαμβανομένης και της αιμοκάθαρσης, η τροποποίηση της δόσης είναι

αναγκαία εξαιτίας του κινδύνου συσσώρευσης του φαρμάκου και τοξικότητας από αυτό (54,56,57).

Υπάρχουν όμως και αρκετές αναφορές στη βιβλιογραφία που υποστηρίζουν την ενδοφλέβια χορήγηση της. Ο χρόνος ημίσειας ζωής μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι 2-3 ώρες και η μέγιστη συγκέντρωση του στο πλάσμα είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με την υποδόρια χορήγηση του και σε μικρότερο χρονικό διάστημα. Αυτά τα δεδομένα της φαρμακοκινητικής παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς έδωσαν το έναυσμα της ενδοφλέβιας χορήγησης του ανακίντρα στην κλινική πράξη. Προτιμήθηκαν αρχικά βαρέως πάσχοντες ασθενείς με υψηλή πιθανότητα θανάτου, οι οποίοι είχαν ανάγκη για ταχεία δράση της φαρμακευτικής αγωγής. Ασθενείς με ανάγκη χορήγησης υψηλών δόσεων anakinra με σκοπό να μειωθούν οι πολλαπλές υποδόριες ενέσεις, ειδικά σε αυτούς με σοβαρή θρομβοπενία και αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο. Ασθενείς με υποψία αδυναμίας απορρόφησης του φαρμάκου λόγω εκτεταμένου υποδόριου οιδήματος. Ενδεικτικά αναφέρεται η χορήγηση ενδοφλέβιου anakinra σε σηπτικούς ασθενείς, καθώς και σε 18 ασθενείς με ΣΕΜ σε νοσοκομεία της Ηνωμένου Βασιλείου και των ΗΠΑ χωρίς αναφορές για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (55,58,59).

Καταλήγοντας, το anakinra προσφέρει ένα αρκετά ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα. Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι τοπικές δερματικές αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης, κεφαλαλγίες και αύξηση της τιμής της χοληστερίνης στο αίμα. Λιγότερο συχνά (<10%) σχετίζεται με ευπάθεια σε λοιμώξεις και αιματολογική τοξικότητα (θρομβοπενία, ουδετεροπενία). Πιο συγκεκριμένα στις περισσότερες μελέτες που έχει χορηγηθεί σε δοσολογία 100 mg υποδορίως σε ασθενείς με ΡΑ το ποσοστό εμφάνισης σοβαρής λοίμωξης ήταν μόλις 1,8% έναντι 0,7% του εικονικού φαρμάκου. Σε χρονικό διάστημα παρατήρησης 3 ετών, το ποσοστό σοβαρής λοίμωξης παρέμεινε σταθερό με την πάροδο του χρόνου. Επί του παρόντος δεν έχει ενοχοποιηθεί για καμία κακοήγη νεοπλασία. Το γεγονός μάλιστα ότι έχει πολύ μικρό χρόνο ημίσειας ζωής συμβάλει στην ταχεία κάθαρσή του εντός 36 ωρών από τη διακοπή του και συνυγορεί στις δικλείδες ασφαλείας που οφείλει να έχει κάθε θεραπεία ανοσοπαρέμβασης (53).

4.2. ΑΝΑΚΙΝΡΑ-ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ ΚΑΙ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

4.2.1. ΑΝΑΚΙΝΡΑ ΚΑΙ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ (ΡΑ)

Η διαχείριση των ασθενών με ΡΑ έχει βελτιωθεί σημαντικά τις τελευταίες δύο δεκαετίες με την εισαγωγή στη θεραπευτική φαρέτρα αντιρευματικών και ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων, τα οποία τροποποιούν βιολογικά τη νόσο, καθώς και με τη χρησιμοποίηση στην κλινική πράξη του ανακίνα. Αρχικά προκλινικές μελέτες έδειξαν μειωμένη φλεγμονή και βλάβη στις αρθρώσεις σε ζωικά μοντέλα με ρευματοειδή αρθρίτιδα (60). Μετέπειτα ανθρώπινες δοκιμές ανέδειξαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του ανακίνα, υποστηρίζοντας σημαντική κλινική βελτίωση με τη χρήση του, καθώς και αναστολή της ακτινογραφικής εξέλιξης της νόσου (61). Επίσης σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε με τη χρήση του ανακίνα σε συνδυασμό με τη χορήγηση μεθοτρεξάτης.

Σύμφωνα με μια μεγάλη, πολυκεντρική, διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2002, 419 ασθενείς με επίμονα ενεργή ΡΑ μετρίου και σοβαρού βαθμού που ελάμβαναν μεθοτρεξάτη τυχαιοποιήθηκαν σε 6 ομάδες και έλαβαν εικονικό φάρμακο, ή 0,04, 0,1, 0,4, 1,0 ή 2,0 mg / kg ανακίνα ημερησίως με υποδόρια έγχυση. Και στις 5 ομάδες ασθενών που έλαβαν ανακίνα τόσο στις 12, αλλά και στις 24 εβδομάδες χορήγησης, φάνηκε στατιστικά σημαντική κλινική βελτίωση, σε ποσοστό τουλάχιστον 20% σύμφωνα με τα κριτήρια απόκρισης του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR20), με το ποσοστό απόκρισης να σχετίζεται με τη δόση χορήγησης. Παράλληλα δεν αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (62). Εν συνεχεία, και με γνώμονα τα άκρως ενθαρρυντικά αποτελέσματα του πρώτου μέρους της μελέτης, από τους 345 συνολικά ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ανακίνα, 218 από αυτούς ολοκλήρωσαν επιπροσθέτως 52 ακόμα εβδομάδες θεραπείας με ανακίνα σε δόσεις 30, 75 και 150mg ημερησίως. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν κλινικό όφελος έως και την 72^η εβδομάδα συνολικής χορήγησης σε κάθε δοσολογικό σχήμα, επίσης

χωρίς να γίνει αναφορά σε κλινικές επιπλοκές και σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάματα σε συνολικό διάστημα χορήγησης anakinra 76 εβδομάδων (63).

4.2.2. ANAKINRA ΚΑΙ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ STILL

Η νόσος του Still είναι μια σπάνια συστηματική φλεγμονώδης διαταραχή που μπορεί να εμφανιστεί τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά και χαρακτηρίζεται από ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων. Την τυπική τριάδα συμπτωμάτων αποτελούν το καθημερινό εμπύρετο, η πολυαρθρίτιδα και το χαρακτηριστικό δερματικό εξάνθημα, ενώ συχνά ευρημάτα αποτελούν η ηπατοσπληνομεγαλία και η περικαρδίτιδα. Η νόσος του Still περιγράφηκε για πρώτη φορά σε παιδιά κάτω των 16 ετών και ονομάστηκε Συστηματική Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα (ΣΝΙΑ). Η μορφή των ενηλίκων περιγράφηκε το 1971 μετά τον εντοπισμό μιας κλινικής κατάστασης σε ενήλικες με κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν στα παιδιά. Ονομάστηκε Νόσος Still των Ενηλίκων (Adult-onset Still's disease, AOSD) και η διάγνωση της βασίζεται στον αποκλεισμό άλλων πιθανών διαγνώσεων (64).

Οι θεραπείες με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), κορτικοστεροειδή, μεθοτρεξάτη και παράγοντα νέκρωσης του όγκου είναι συχνά αναποτελεσματικές και αδυνατούν να θέσουν τη νόσο σε ύφεση. Συνεπώς η χορήγηση anakinra αδειοδοτήθηκε και για τις δύο μορφές της νόσου για ασθενείς με μετρίου και σοβαρού βαθμού ενεργότητας νόσο ή μετά από αποτυχία άλλων ανοσοτροποποιητικών παραγόντων. Μελετώντας τη βιβλιογραφία γίνεται φανερό πως είναι ελάχιστες οι κλινικές δοκιμές που έχουν δημοσιευτεί λόγω της σπανιότητας της νόσου (53).

Το 2012 δημοσιεύτηκε η μοναδική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη σχετικά με τη χρήση του anakinra για ασθενείς με AOSD που ελάμβαναν ήδη >10mg πρεζολόνης ημερησίως. Στη μελέτη αυτή 12 ασθενείς έλαβαν 100mg ανακίνα ημερησίως με υποδόρια έγχυση για 24 εβδομάδες και 10 ασθενείς έλαβαν συμβατικά ανοσοτροποποιητικά. Τα αποτελέσματα ήταν εμφανώς ενθαρρυντικά για τη χορήγηση του anakinra καθώς το 50% όσων έλαβαν ανακίνα τέθηκε σε ύφεση, έναντι 20% των ασθενών που συμμετείχαν στην ομάδα των συμβατικών ανοσοτροποποιητικών (65).

Σύμφωνα με μια άλλη πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2011, 24 ασθενείς με ΣΝΙΑ τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 να λάβουν είτε anakinra υποδορίως σε δοσολογία 2mg/kg ημερησίως με μέγιστη δόση τα 100mg ημερησίως είτε εικονικό φάρμακο για ένα μήνα και εν συνεχεία το σύνολο των ασθενών και των δύο ομάδων να συνεχίσει αγωγή με anakinra για συνολικό χρονικό διάστημα 12 εβδομάδων. Στατιστικά σημαντική κλινική βελτίωση που ορίστηκε ως τουλάχιστον 30% βελτίωση των συμπτωμάτων σύμφωνα με το παιδιατρικό Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας, αλλά και >50% μείωση των δεικτών φλεγμονής παρουσίασε το 67% των ασθενών της ομάδας που έλαβε από την αρχή ανακίνρα, έναντι 8% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (P<0,003), καταδεικνύοντας τον ουσιώδη ρόλο του αποκλεισμού της ιντερλευκίνης-1 (66).

4.2.3. ΑΝΑΚΙΝΡΑ ΚΑΙ ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟΣ ΠΥΡΕΤΟΣ (ΟΜΠ)

Ο ΟΜΠ είναι η πιο συχνή αυτοφλεγμονώδης νόσος, προσβάλλοντας 1/150.000 άτομα παγκοσμίως, κυρίως στη Λεκάνη της Μεσογείου. Παρουσιάζεται με υποτροπιάζοντα επεισόδια εμπύρετου που συνοδεύονται από εικόνα ορογονίτιδας, συνήθως περιτονίτιδα και πλευρίτιδα και ένονη αρθρίτιδα. Οι προσβολές του ΟΜΠ εμφανίζονται σε ηλικία κάτω των 20 ετών στο 90% των ασθενών και οφείλονται στην υπερπαραγωγή της IL-1β. Βάση της μεταβολικής διαταραχής στον ΟΜΠ είναι μια πρωτεΐνη, μια δυσλειτουργική πυρίνη, που αδυνατεί να καταστείλει τη φλεγμονώδη δραστηριότητα και κωδικοποιείται από το μεταλλαγμένο γονίδιο MEFV.

Το μοναδικό φάρμακο που είχε αρχικά εγκριθεί για τον ΟΜΠ ήταν η κολχικίνη, η οποία όμως παρουσιάζει ανθεκτικότητα στο 10-20% των ασθενών, οριζόμενη ως τουλάχιστον μία εμπύρετη προσβολή κάθε μήνα. (67) Αφού χρησιμοποιήθηκαν εναλλακτικές θεραπευτικές προτάσεις, όπως η θαλιδομίδη, ιντερφερόνη-α και αναστολεις του παράγοντα νέκρωσης του όγκου με απογοητευτικά αποτελέσματα, τέθηκε σε εφαρμογή η χορήγηση του ανακίνρα σε ασθενείς με ανθεκτικό στην κολχικίνη ΟΜΠ με εξαιρετικά αποτελέσματα. Σύμφωνα με δημοσιευμένα δεδομένα του 2016 από τους Ben-Zvi και συν., 25 ασθενείς με ΟΜΠ ανθεκτικό στην κολχικίνη τυχαιοποιήθηκαν

ώστε 13 έλαβαν anakinra 100mg ημερησίως με υποδόρια έγχυση για 4 μήνες έναντι 13 ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Ο μέσος όρος προσβολών ανά ασθενή ανά μήνα ήταν $1,7 \pm 1,7$ στην ομάδα του anakinra έναντι $3,5 \pm 1,9$ σε αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($P = 0.037$), υπογραμμίζοντας τον πολλά υποσχόμενο και ασφαλή ρόλο του στην διαχείριση ασθενών με ΟΜΠ ανθεκτικό στην κολχικίνη (68).

4.2.4. ΑΝΑΚΙΝΡΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΚΡΥΟΠΥΡΙΝΗ (CAPS)

Το anakinra όπως έχει ήδη αναφερθεί έχει αδειοδοτηθεί για την θεραπεία των περιοδικών συνδρόμων που σχετίζονται με την κρυοπυρίνη (CAPS), τα οποία περιλαμβάνουν ένα φάσμα σπάνιων κληρονομικών αυτοφλεγμονωδών συνδρόμων που εκτείνονται σε τρεις κλινικούς φαινοτύπους με αυξανόμενη βαρύτητα. Το οικογενειακό σύνδρομο ψυχρού αυτοφλεγμονώδους, το σύνδρομο Muckle-Wells (MWS) και τη φλεγμονώδη νόσο πολλαπλών συστημάτων νεογνικής έναρξης (NOMID), επίσης γνωστή ως χρόνια βρεφικό νευρολογικό δερματικό αρθρικό σύνδρομο. Το CAPS είναι μια σπάνια νόσος με συχνότητα 1/1.000.000 που χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδη επεισόδια εμπυρέτου, κνιδωτικού εξανθήματος, πόνου στις αρθρώσεις και σημαντική αύξηση των προτεΐνων οξείας φάσης. Η χορήγηση anakinra έλαβε έγκριση το 2012 στις ΗΠΑ για τη θεραπεία του NOMID και το 2013 στην Ευρωπαϊκή Ένωση για όλους του τύπους CAPS (69).

Δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σχετικά με τη χρήση του anakinra στο CAPS προέρχονται από μελέτη που πραγματοποιήθηκε από το 2003 έως το 2010 στις ΗΠΑ, στην οποία έλαβαν μέρος 43 ασθενείς με σοβαρό CAPS. Σύμφωνα με τη μελέτη η χορήγηση του anakinra ήταν ασφαλής τόσο για παιδιατρικούς, αλλά και ενήλικους ασθενείς, τα περισσότερα ανεπιθύμητα συμβάματα έλαβαν χώρα τον πρώτο μήνα της χορήγησης, ενώ τα λιγιστά σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάματα που περιγράφησαν, είχαν υποχωρήσει πλήρως έως την ολοκλήρωση της μελέτης (69).

4.2.5. ΑΝΑΚΙΝΡΑ ΚΑΙ ΟΥΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Η ουρική αρθρίτιδα παρουσιάζεται στο 1% περίπου του ενήλικου πληθυσμού παγκοσμίως με επιπολασμό που συνεχώς αυξάνεται. Κατά την οξεία προσβολή υπάρχουν διαθέσιμες αρκετές αποτελεσματικές θεραπείες, όπως τα ΜΣΑΦ, η κολχικίνη και τα κορτικοστεροειδή, οι οποίες όμως ενέχουν κινδύνους για ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ή προϋπάρχουσες καρδιαγγειακές και γαστρεντερικές παθήσεις.

Στην ουρική αρθρίτιδα η φλεγμονώδης διαδικασία επάγεται από τους κρυστάλλους του ουρικού μονοναστρίου και διαμεσολαβείται από μια σειρά προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η IL-1β μέσω της πρωτεΐνης NALP3 του φλεγμονοσώματος. Η πρώτη προσπάθεια αποκλεισμού της IL-1β σε ασθενείς με ουρικής αρθρίτιδα δημοσιεύτηκε το 2007. Σε 10 ασθενείς με οξεία προσβολή χορηγήθηκαν 100 mg anakinra ημερησίως για 3 μέρες με υποδόρια έγχυση. Το αποτέλεσμα ήταν και στους 10 να παρατηρηθεί κλινική ανταπόκριση χωρίς αναφορά για ανεπιθύμητες ενέργειες (70).

Με ιδιαίτερο ενδιαφέρον αναμένονται τα αποτελέσματα της πολυκεντρική μελέτης ASGARD (ClinicalTrials.gov: NCT02578394), της πρώτης διπλής-τυφλής τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης για ασθενείς με οξεία προσβολή σε έδαφος χρόνιας νεφρικής νόσου. Συνολικά 32 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε 100 mg anakinra υποδορίως για 5 μέρες, είτε 120 mg μεθυλπρεδνιζολόνης ενδομυϊκά (71).

Τόσο τα αποτελέσματα της μελέτης ASGARD, αλλά και τα αποτελέσματα επόμενων μελετών που πιθανόν ακολουθήσουν είναι απαραίτητα για την εξαγωγή δεδομένων σχετικά με την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του anakinra στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας.

4.2.6. ANAKINRA ΚΑΙ ΣΕΜ

Το ΣΕΜ όπως εκτενώς περιγράφηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, είναι ένα δυνητικά απειλητικό για τη ζωή υπερφλεγμονώδες σύνδρομο που οφείλεται σε διαταραχές στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος οδηγώντας σε μια ανεξέλεγκτη καταιγίδα κυτταροκινών. Έχει συσχετιστεί με αυτοάνοσα και αυτοφλεγμονώδη νοσήματα, αιματολογικές κακοήθειες και νεοπλασίες συμπαγών οργάνων, καθώς και σοβαρές βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις (54).

Παρατηρώντας τη βιβλιογραφία υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα του ανακίπρα ειδικά στο ΣΕΜ σε έδαφος ΣΝΙΑ, αλλά και δεδομένα που υποστηρίζουν τη βελτίωση της επιβίωσης τόσο σε ΣΝΙΑ (72) αλλά και σε άλλες ρευματικές παθήσεις όπως ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) (73). Εν συνεχεία παρατίθενται βιβλιογραφικά δεδομένα που προέρχονται από μια συστηματική ανασκόπηση 44 παιδιατρικών ασθενών με ΣΕΜ σε έδαφος ρευματικών αλλά και μη ρευματικών παθήσεων που νοσηλεύτηκαν στις ΗΠΑ από το 2008 έως το 2016. Η ανασκόπηση αυτή δημοσιεύτηκε το 2020 και υποστηρίζει τη μείωση της θνητότητας με την πρώιμη έναρξη αγωγής με ανακίπρα, ειδικά εντός 5 μερών από την εισαγωγή ($P = 0.046$) με μηδενικά ποσοστά για τις 13 περιπτώσεις ασθενών με ΣΕΜ που σχετίζονται με ΣΝΙΑ (74).

4.2.7. ΑΝΑΚΙΝΡΑ ΚΑΙ ΣΗΨΗ

Οι πρώτες προσπάθειες για τη χρήση της ανοσοθεραπείας σε σηπτικούς ασθενείς χρονολογείται στο μακρινό 1994 και 1997. Οι Oral και συν. και Fisher και συν. χορήγησαν για 72 ώρες ανακίπρα ενδοφλεβίως σε σηπτικούς ασθενείς με δόση φόρτισης 100 mg και εν συνεχεία με σταγδην έγχυση με 2 mg/kg/h χωρίς όμως να καταφέρουν να αποδείξουν βελτίωση της επιβίωσης σε σύγκριση με όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στα χρόνια που ακολούθησαν πραγματοποιήθηκαν ορισμένες ακόμα ερευνητικές προσπάθειες χωρίς όμως αξιόλογα αποτελέσματα (59,75).

Μετά από 20 ολόκληρα χρόνια όμως, η επανεξέταση των δεδομένων της μελέτης των Oral και συν. στην οποία συμμετείχαν συνολικά 906 σηπτικοί ασθενείς ανέδειξε πραγματικά εντυπωσιακά αποτελέσματα. Αν και το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης, η αύξηση της επιβίωσης των 28 ημερών δεν επιτεύχθηκε, σε μια πρόσφατη υπο-ανάλυση αυτών των δεδομένων από τους Shokoory και συν. διαπιστώθηκε ότι μεταξύ 43 ασθενών με κλινικά χαρακτηριστικά ΣΕΜ το φάρμακο είχε ευνοϊκή επίδραση σε σχέση με το εικονικό. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς αυτοί που έπασχαν από διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ) και ηπατοκυτταρική δυσπραγία (ΗΚΔ) θεωρήθηκε ότι εμφάνιζαν ΣΕΜ και στους 26 από αυτούς που έλαβαν ανακίπρα η

θνητότητα ήταν 35% συγκριτικά με 65% των υπόλοιπων 17 που έλαβαν εικονική θεραπεία ($P : 0.0006$) (76).

Τα δεδομένα αυτά ήταν το έναυσμα για να ανοίξει ένας νέος ερευνητικός ορίζοντας στην παθοφυσιολογία της σήψης, εισάγωντας στην θεραπευτική φαρέτρα τη στοχευμένη ανοσοθεραπεία. Χαρακτηριστικά η μελέτη PROVIDE (ClinicalTrials.gov NCT03332225) αποτελεί την πρώτη προσπάθεια προσωποποιημένης ανοσοπαρέμβασης σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία. Οι ασθενείς τυχαιοποιούνται να λάβουν anakinra ή ιντερφερόνη- γ είτε εικονικό φάρμακο, αναλόγως με τον αν εκφράζουν χαρακτηριστικά ΣΕΜ ή ανοσοπαράλυσης. Ως βιοδείκτης ανίχνευσης του ΣΕΜ χρησιμοποιούνται τιμές φερριτίνης >4420 ng/mL και ανοσοπαράλυσης η μειωμένη έκφραση του HLA-DR επί των CD14 θετικών μονοκυττάρων $<30\%$. Σκοπός της μελέτης είναι να καταδείξει την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας σε σχέση με εικονικό φάρμακο όσον αφορά στην έκβαση των 28 ημερών. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης αναμένονται με εξαιρετικό ενδιαφέρον (77).

4.2.8. ΑΝΑΚΙΝΡΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) τύπου 2 εμφανίζεται όταν η λειτουργία των β -κυττάρων στα παγκρεατικά νησίδια δεν μπορεί πλέον να αντισταθμίσει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Φαίνεται ότι η έκφραση του ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1 β μειώνεται στα παγκρεατικά νησίδια αυτών των ασθενών και οι υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης προκαλούν την παραγωγή της IL-1 β στα παγκρεατικά β -κύτταρα, οδηγώντας σε μειωμένη έκκριση ινσουλίνης, μειωμένο πολλαπλασιασμό των κυττάρων και τελικά την απόπτωση τους.

Στα ανωτέρω δεδομένα βασίστηκε η διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη των Larsen και συν. που δημοσιεύτηκε το 2007 στην οποία 34 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 τέθηκαν σε αγωγή με 100mg anakinra υποδορίως για 13 εβδομάδες και 36 με παρόμοια αντίσταση στην ινσουλίνη σε εικονικό φάρμακο. Στις 13 εβδομάδες, στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν ανακίνρα η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) μειώθηκε κατά 0,46 εκατοστιαίες μονάδες σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($P = 0.03$). Επίσης δεν παρατηρήθηκαν συμπτωματικές υπογλυκαιμίες και δεν έγιναν

αναφορές για ανεπιθύμητα συμβάματα σχετιζόμενα με το φάρμακο μελέτης (78),

Αξιοσημείωτη είναι επίσης η προσφάτως δημοσιευμένη ιταλική πολυκεντρική, ανοιχτού τύπου τυχαιοποιημένη μελέτη TRACK, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς τόσο με ενεργό ΡΑ αλλά και ΣΔ τύπου 2. Από το 2013 έως το 2016, 22 ασθενείς έλαβαν 100mg anakinra ημερησίως υποδόρια για 6 μήνες και 17 κάπιο άλλο βιολογικό παράγοντα, συνεχίζοντας παράλληλα και την αντιδιαβητική τους αγωγή. Η ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι η ομάδα ασθενών που έκαβε ανακίναρα πέτυχε τους θεραπευτικούς στόχους και για τα δύο νοσήματα. Συγκεκριμένα η HbA1c μετά από 3 μήνες μειώθηκε κατά 0,85 εκατοστιαίες μονάδες (P <0.001) και μετά από 6 μήνες κατά 1,05 εκατοστιαίες μονάδες (P <0.001). Οι συγκεκριμένες μελέτες απέδειξαν την φλεγμονώδη φύση του ΣΔ τύπου 2 βασιζόμενες στον αποκλεισμό του μονοπατίου της IL-1β και έθεσαν τα θεμέλια για τη χρήση στοχευμένης ανοσοπαρέμβασης για τη θεραπεία του ΣΔ τύπου 2 (79).

4.2.9. ΑΝΑΚΙΝΡΑ, ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η Στεφανιάια Νόσος (ΣΝ) και ειδικότερα το Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ) αποτελούν μια σημαντικότερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως με >20% των νοσούντων να αναπτύσσουν καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) μέσα στον επόμενο χρόνο από το ΟΣΣ. Υπάρχουν πολλά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου επάγει μια πολύ έντονη φλεγμονώδη απόκριση, διαμεσολαβούμενη από την IL-1β, οποία είναι υπεύθυνη για την καρδιακή αναδιαμόρφωση (remodelling) και την μετέπειτα ΚΑ. Διαφαίνεται λοιπόν ότι ο αποκλεισμό της IL-1β αντιπροσωπεύει έναν ιδιαίτερο στόχο για θεραπευτική παρέμβαση (80).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη MRC-ILA που δημοσιεύτηκε το 2015, στην οποία 182 ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάρση του ST τυχαιοποιήθηκαν εντός 48 ωρών από την έναρξη της κλινικής συμπτωματολογίας σε αναλογία 1:1 να λάβουν για 14 μέρες είτε 100mg anakinra υποδορίως είτε εικονικό φάρμακο. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η λογαριθμική επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (area under the curve, AUC) της υψηλής ευαισθησίας CRP τις πρώτες 7

μέρες. Για την ομάδα του anakinra η τιμή ήταν 21,92 mg/day/l έναντι 43,5 mg/day/l του εικονικού φαρμάκου ($P=0.0028$). Τα επίπεδα CRP στον ορό των θεραπευόμενων με anakinra ήταν μειωμένα σε στατιστικά σημαντικό βαθμό από την 5^η μέρα. Βέβαια πρέπει να τονιστεί ότι δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στην επίπτωση των μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (θάνατοι, νέα ΟΣΣ, Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια) μετά τις 30 μέρες, τους 3 μήνες και στον 1 έτος (81).

Επιπροσθέτως, γνωρίζοντας ότι αυξημένη φλεγμονώδης απόκριση συνεπάγεται δυσμενέστερη έκβαση στην ΚΑ, το 2018 δημοσιεύτηκε η μελέτη REDHART. Συνολικά 60 ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης ($KE<50\%$) και αυξημένα επίπεδα CRP (> 2 mg/l), εντός 14 μερών από την έξοδο τους από το νοσοκομείο, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 100mg anakinra ημερησίως υποδόρια για 2 εβδομάδες, για 12 εβδομάδες είτε εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μέτρηση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου (Vo_2 [mL/kg/min]) και της αποτελεσματικότητας του αερισμού. Στις 12 εβδομάδες, οι ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν anakinra εμφάνισαν βελτίωση στην κορυφή Vo_2 από 14,5 (10,5-16,6) ml/kg/min σε 16,1 (13,2-18,6) ml/kg/min ($P= 0.009$), ενώ δεν σημειώθηκαν σημαντικές αλλαγές στις ομάδες του anakinra για 2 εβδομάδες ή εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο σε καμία από τις ομάδες η συχνότητα θανάτου ή επανανοσηλείας για ΚΑ στις 24 εβδομάδες δεν διέφερε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (82).

Τα δεδομένα για τη χρήση του anakinra στη αντιμετώπιση της ΣΝ και της ΚΑ είναι άκρως ενθαρρυντικά, αλλά σίγουρα απαιτούνται περισσότερες μελέτες ώστε να υπάρξουν ασφαλή συμπεράσματα.

4.2.10. ΑΝΑΚΙΝΡΑ ΚΑΙ ΔΙΑΠΥΗΤΙΚΗ ΙΔΡΩΤΑΔΕΝΙΤΙΔΑ

Η Διαπυητική Ιδρωταδενίτιδα (ΔΙ) είναι μία χρόνια δερματική διαταραχή σε περιοχές του δέρματος που είναι πλούσιες σε ιδρωτοποιούς αδένες, όπως οι μασχάλες, βουβώνες, γλουτούς και κάτωθεν της περιοχής των μαστών, με επιπολοσμό που αγγίζει το 1% παγκοσμίως. Παρουσιάζεται με τη μορφή οζιδίων στις περιοχές που πάσχουν τα οποία εν συνεχεία φλεγμαίνουν και πυοροούν. Έχει υποροπιάζοντα χαρακτήρα με αποτέλεσμα

τη δημιουργία ουλωτικών δερματικών βλαβών. Η προέλευση της νόσου είναι ακόμα άγνωστη. Το κάπνισμα, ορισμένες διατροφικές συνήθειες καθώς και η γενετική προδιάθεση έχουν συσχετιστεί με τη νόσο. Οι παραδοσιακές θεραπείες με χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων για μεγάλο χρονικό διάστημα σε συνδυασμό με χειρουργικές παρεμβάσεις κατέχουν κεντρικό ρόλο στην κλινική πράξη, χωρίς όμως να προσφέρουν οριστική λύση (83).

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία έχουν προταθεί και αυτοφλεγμονώδεις μηχανισμοί στην παθογένεση της ΔΙ. Αυτές οι σκέψεις ενισχύθηκαν ειδικά μετά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της χρήσης της ανταλιμουμάμπης, η χρήση της οποίας και αδειοδοτήθηκε για ασθενείς >12 ετών με μετρίου και σοβαρού βαθμού ΔΙ, η οποία είναι ανθεκτική στη συμβατική θεραπεία (84).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει μια διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη προερχόμενη από την Ελλάδα, η οποία και δημοσιεύτηκε το 2016. Συνολικά 20 ασθενείς με ΔΙ σταδίου II και III κατά Hurley τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1, ώστε 10 από αυτούς τέθηκαν σε αγωγή με 100 mg anakinra ημερησίως με υποδόρια έγχυση για 12 εβδομάδες και 10 έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στο τέλος της θεραπείας η δραστηριότητα της νόσου μειώθηκε μόνο στο 20% (2 από 10) του σκέλους του εικονικού φαρμάκου σε σύγκριση με το 67% (6 από 9) της ομάδας των ασθενών που έλαβαν anakinra ($P = 0.04$). Επιπροσθέτως η κλινική ανταπόκριση στις 12 εβδομάδες επιτεύχθηκε στο 30% (3 από 10) του σκέλους του εικονικού φαρμάκου σε σύγκριση με το 78% (7 από 9) της ομάδας του anakinra ($P = 0.04$). Σοβαρές ανεπιθύμητα συμβάματα δεν αναφέρθηκαν (83).

5. ANAKINRA ΚΑΙ COVID-19

Σε προηγούμενο κεφάλαιο έγινε εκτενής αναφορά για τη λοίμωξη από τον SARS-CoV-2, την πιθανή προέλευση, τους τρόπους μετάδοσης, την κλινική, εργαστηριακή και ακτινολογική του εικόνα. Εντύπωση προκαλεί η αιφνίδια επιδείνωση των ασθενών 7-8 μέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων με την εμφάνιση ΣΟΑΔ και πολυοργανικής ανεπάρκειας που οδηγεί αρκετούς από αυτούς στο θάνατο σε σύντομο χρονικό διάστημα, εν αντιθέση με λοιμώξεις από άλλους κορωνοϊούς. Συνεπώς διατυπώθηκε η θεωρία ότι ο καταρράκτης των κυτταροκινών πιθανόν να βρίσκεται στο επίκεντρο όλων αυτών των διαδικασιών και να θεωρείται υπεύθυνος για την ταχεία και αιφνίδια επιδείνωση της νόσου. Η παθογένεση της όπως φαίνεται είναι περίπλοκη και οφείλεται σε ένα μοναδικό πρότυπο ανοσολογικής δυσλειτουργίας, στο οποίο η απώλεια του ρυθμιστικού ελέγχου της παραγωγής φλεγμονωδών κυτταροκινών διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο. Με γνώμονα αυτές τις παρατηρήσεις η επιμονή σε θεραπευτικές επιλογές με φάρμακα που έχουν μόνο αντιική δράση φαίνεται να έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα. Αντίθετα, η καταστολή της υπερ-φλεγμονώδους απόκρισης μπορεί να αποτελέσει μια υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή, στηριζόμενη στα ήδη υπάρχοντα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από την χρήση της στη καθημερινή κλινική πρακτική για την αντιμετώπιση άλλων νοσημάτων (36).

Μία τέτοια θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση της πνευμονίας COVID-19, είναι το anakinra, καθώς είναι λιγότερο μυελοκατασταλτικό και ηπατοτοξικό συγκριτικά από άλλες ανοσοθεραπείες και έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής (55). Ο πίνακας 1 συνοψίζει τα έως τώρα δεδομένα για τη χρήση του ανακίρα σε ασθενείς με πνευμονία από COVID-19.

Από τις πρώτες εφαρμογές του στην COVID-19 από τους Julian και συν. στην Ισπανία, το φάρμακο χορηγήθηκε σε 9 ασθενείς με αναπνευστική δυσχέρεια ($PaO_2/FiO_2 < 300$) και σημεία υπερφλεγμονής (φερριτίνη ορού $>$

1000 ng/ml ή/και δ-διημερή>1,5 μg/ml και IL-6<40 mg/ml) σε δόση 100 mg υποδορίως ανά 6 ώρες για 3 μέρες με σταδιακή μείωση έως τη συμπλήρωση 7 μερών. Η σύγκριση έγινε με 18 ασθενείς με παρόμοια χαρακτηριστικά που είχαν λάβει αναδρομικά τοσιλιζουμάμπη με εφάπαξ δόση 600 mg αν είχαν >75 kg ή 400 mg αν είχαν <75 kg. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης θεωρήθηκε η επίλυση του ΣΟΑΔ και η βελτίωση της οξυγόνωσης, το οποίο και επιτεύχθηκε στο 55,6% των ασθενών που έλαβαν ανακίτρα, μη κατώτερο από την ομάδα των ασθενών που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη. Την 7^η μέρα με τη συμπλήρωση της θεραπείας, παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της φερριτίνης (P= 0.046), της CRP (P= 0.043) και της IL-6 (P = 0.043) στην ομάδα του anakinra. Στατιστικά σημαντική ηπατοτοξικότητα παρουσιάστηκε μόνο στην ομάδα της τοσιλιζουμάμπης (p = 0.004), ενώ σε καμία από τις δύο ομάδες δεν αναφέρθηκαν λοιμώξεις ή σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάματα (85).

Οι Pontalli και συν. χορήγησαν σε 5 ασθενείς με πνευμονία και PaO₂/FiO₂ <250 mm Hg anakinra ενδοφλεβίως σε δοσολογία 100 mg τρεις φορές ημερησίως για 24-48 ώρες και εν συνεχεία σταδιακή μείωση της δόσης. Συνολικά κανένας ασθενείς δεν ξεπέρασε τη συνολική δόση των 1400 mg. Τα αποτελέσματα αν και σε περιορισμένο αριθμό ασθενών ήταν απόλυτα ικανοποιητικά. Δεν αναφέρθηκε κανένας θάνατος και κανένα σοβαρό ανεπιθύμητο σύμβαμα. Όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν αναπνευστική βελτίωση, μείωση των δεικτών φλεγμονής και βελτίωση της ακτινολογικής τους εικόνας (86).

Ομοίως σε μια ακόμη σειρά 9 ασθενών, με πνευμονία από COVID-19, CRP > 50 mg/L και αναπνευστική ανεπάρκεια με ανάγκη χορήγησης οξυγονοθεραπείας έως 6 L/min, οι οποίοι τέθηκαν σε 100 mg anakinra υποδορίως δύο φορές την μέρα για 3 μέρες και έπειτα 100 mg ημερησίως για 7 ακόμα μέρες, μόνο ένας επιδεινώθηκε αναπνευστικά και διεκόπη η αγωγή. Με την ολοκλήρωση της θεραπείας, σε 5 από τους 8 ασθενείς η τιμή της CRP είχε ομαλοποιηθεί πλήρως, ενώ σε αξονικές τομογραφίες θώρακα που πραγματοποιήθηκαν μεταξύ 5^{ης} και 8^{ης} μέρας, η ακτινολογική επιδείνωση είχε επιβραδυνθεί. Δεν αναφέρθηκε κανένας θάνατος (87).

Μια ακόμα ερευνητική προσπάθεια χορήγησης ανοσοθεραπείας σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με COVID-19 αυτή τη φορά, προέρχεται από το

Μιλάνο της Ιταλίας από την ερευνητική ομάδα των Cavalli και συν. Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη κοορτής στην οποία συμπεριελήφθησαν ενήλικες ασθενείς με πνευμονία από COVID-19 εκτός ΜΕΘ, που υποβλήθηκαν σε μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό (MEMA) λόγω μετρίου και σοβαρού βαθμού ΣΟΑΔ ($PaO_2/FiO_2 < 200$ mm Hg) και εργαστηριακή εικόνα υπερφλεγμονής (CRP ορού > 100 mg/L ή/και φερριτίνη ορού > 900 ng/mL). Πέραν της συμβατικής αγωγής με υδροξυχλωροκίνη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, 29 ασθενείς έλαβαν επιπλέον υψηλή δόση anakinra (10 mg/kg ενδοφλεβίως) και 7 χαμηλή δόση (200 mg ημερησίως υποδόρια). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν παρατεταμένη έως την ανάδειξη κλινικού οφέλους που ορίστηκε με $> 75\%$ μείωση της CRP και ταυτόχρονα αναπνευστική βελτίωση με $PaO_2/FiO_2 > 200$ mm Hg για τουλάχιστον δύο μέρες ή έως την ύπαρξη κάποιου σοβαρού ανεπιθύμητου συμβάντος ή θανάτου. Σε αυτούς που πέτυχαν το στόχο του κλινικού οφέλους διεκόπη η ενδοφλέβια αγωγή και έγινε έναρξη 200 mg ημερησίως με υποδόρια έγχυση για τρεις μέρες. Η ομάδα σύγκρισης σε αυτή τη μελέτη αποτελούνταν από 16 ασθενείς με παρόμοια χαρακτηριστικά, οι οποίοι έλαβαν μόνο καθιερωμένη αγωγή με υδροξυχλωροκίνη και λοπιναβίρη/ριτοναβίρη. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η συχνότητα επιβίωσης και επιβίωσης χωρίς διασωλήνωση μετά από 21 ημέρες. Στην ομάδα ασθενών που έλαβε χαμηλή δόση anakinra, λόγω αδυναμίας μείωσης της τιμής της CRP, καθώς και αδυναμίας ανάδειξης κλινικού οφέλους, η μελέτη διεκόπη. Το καθοριστικό συμπέρασμα όμως της μελέτης, είναι ότι στις 21 ημέρες, στην ομάδα που έλαβε υψηλή δόση anakinra, το ποσοστό θνητότητας ήταν 10% στην ομάδα του anakinra έναντι 44% στην ομάδα ελέγχου ($P = 0.009$). Το ποσοστό επιβίωσης άνευ διασωλήνωσης στην ομάδα του anakinra ήταν 72%, έναντι 50% της ομάδας ελέγχου ($p=0.15$). Μετά την διακοπή του ανακίνρα δεν παρουσιάστηκαν υποτροπές και τα ποσοστά της βακτηριαιμίας δεν διέφερε ανάμεσα στις δύο ομάδες (88).

Οι Dimopoulos και συν. δημοσίευσαν μια σειρά 8 ασθενών, εκ των οποίων 7 νοσηλευόμενοι σε ΜΕΘ στην Ελλάδα και 1 εκτός ΜΕΘ στην Ολλανδία, όλοι με πνευμονία από COVID-19, ΣΟΑΔ με $PaO_2/FiO_2 < 100$ mmHg και εικόνα συμβατή με ΣΕΜ σύμφωνα με το Hscore. Οι 7 νοσηλευόμενοι στη ΜΕΘ τέθηκαν σε ενδοφλεβια αγωγή με anakinra 200 mg

τρεις φορές ημερησίως για 7 μέρες και ο ασθενής εκτός ΜΕΘ σε ενδοφλέβια αγωγή με ανακίπρα 300 mg για 4 μέρες με συνακόλουθη δόση 100 mg για επιπρόσθετες 2 μέρες, συμπληρώνοντας συνολικά 6 μέρες αγωγής. Στο τέλος της θεραπείας 5 από τους 8 ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση της αναπνευστικής τους λειτουργίας, 6 από τους 8 είχαν ανάγκη χαμηλότερης δόσης αγγειοσυσπαστικών και όλοι στο σύνολο τους παρουσίασαν σημαντική μείωση του Hscore. Παρατηρήθηκαν μόνο 3 θάνατοι στο χρονικό διάστημα των 21 μερών από την έναρξη στη μελέτη, αποδιδόμενοι σε σηπτική καταπληξία. Τα ενθαρρυντικά μηνύματα αυτής της μελέτης έρχονται να συμπληρώσουν, αλλά και να ενισχύσουν τη θεωρία ότι το 25% περίπου των λοιμώξεων από SARS-CoV-2 επάγει μια υπερφλεγμονώδη ανοσολογική απόκριση, και πιθανόν αυτή η ομάδα ασθενών να επωφεληθεί περισσότερο από τη χορήγηση anakinra (89).

Οι Huet και συν. συνέκριναν το ποσοστό εισαγωγής σε ΜΕΘ και τη θνητότητα, σε ασθενείς με πνευμονία από COVID-19 με συνοδό υποξυγοναιμία ($\text{SaO}_2 \leq 93\%$) μεταξύ 52 ασθενών που έλαβαν anakinra 200mg δύο φορές ημερησίως για 3 μέρες και έπειτα 100 mg για 7 επιπρόσθετες μέρες και 44 ιστορικών μαρτύρων που έλαβαν καθιερωμένη αγωγή με υδροξυχλωροκίνη και αζιθρομυκίνη. Το αποτέλεσμα ήταν στατιστικά σημαντικό υπέρ της ομάδας του anakinra, καθώς μόνο το 13% τέθηκε σε μηχανικό επεμβατικό αερισμό ή κατέλιξε σε σύγκριση με το 73% της ομάδας των μαρτύρων ($P < 0.0001$). Τα ανεπιθύμητα συμβάματα και κυρίως η ηπατοτοξικότητα δεν διέφερε ανάμεσα στις δύο ομάδες (90).

Ουσιώδους σημασία για την τελική έκβαση των ασθενών και την πρόληψη του μηχανικού επεμβατικού αερισμού είναι η χρονική στιγμή έναρξης της αγωγής με ανακίπρα. Ενδιαφέρον παρουσιάζει μια σειρά 14 ασθενών με COVID-19, αναπνευστική ανεπάρκεια και τιμή φερριτίνης ορού $> 1000 \text{ ng/mL}$ που δημοσιεύτηκε τον Ιούνιο του 2020 από τους Navarro-Millan και συν. Από το σύνολο των 14 ασθενών, 11 τέθηκαν σε αγωγή με 100 mg anakinra ανά 6 ώρες υποδορίως με σταδιακή μείωση της δόσης και συνολική διάρκεια θεραπείας έως 19 μέρες. Οι 7 από τους 11, οι οποίοι έλαβαν αγωγή σε χρονικό διάστημα < 36 ωρών από την έναρξη της αναπνευστικής ανεπάρκειας, παρουσίασαν σημαντική βελτίωση και έλαβαν εξιτήριο. Οι 4 από τους 11, οι οποίοι τέθηκαν σε ανακίπρα > 4 μέρες από την έναρξη της

αναπνευστικής δυσχέρειας, διασωληνώθηκαν και μάλιστα ο ένας κατέληξε. Τρεις ασθενείς που πληρούσαν κριτήρια ένταξης στη μελέτη αλλά τελικά δεν έλαβαν anakinra διασωληνώθηκαν. Τα δεδομένα αυτά υπέρ της πρώιμης έναρξης του anakinra μένει να επιβεβαιωθούν από μεγαλύτερες μελέτες (91).

Μια ακόμη αναδομική μελέτη κοορτής 12 ασθενών με πνευμονία απο COVID-19, ανάγκη οξυνοθεραπείας και φλεγμονώδες σύνδρομο (CRP ορού >110 mg/L) τέθηκαν σε anakinra 300 mg ημερησίως για 3 μέρες, εν συνεχεία 200 mg για 2 μέρες και έπειτα 100 mg για μία μέρα. Εντός 48ώρου από την ένταξη στη μελέτη οι ασθενείς παρουσίασαν ύφεση του εμπυρέτου και μείωση της CRP και την 5^η μέρα στατιστικά σημαντική κλινική βελτίωση σε σχέση με 10 όμοιους μάρτυρες που δεν έλαβαν anakinra. Στην ομάδα του anakinra ο συνολικός αριθμός ημερών χωρίς επεμβατικό αερισμό ήταν μεγαλύτερος, αλλά η διαφορά δεν κατέστη στατιστικά σημαντική (92).

Καταλήγοντας είναι ουσιώδες να τονιστεί ότι η COVID-19 παραμένει ένα παγκόσμιο, δυσεπίλυτο πρόβλημα δημόσιας υγείας που έχει στοιχίσει τη ζωή χιλιάδων ανθρώπων κάθε ηλικίας. Αρκετές θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν προταθεί από την έναρξη της πανδημίας, χωρίς καμιά να αποτελεί το χρυσό κανόνα. Αν και τα υπάρχοντα δεδομένα για τη χρήση ανοσοθεραπείας και anakinra συγκεκριμένα, είναι ενθαρρυντικά, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Οι τρέχουσες κλινικές μελέτες για το anakinra συνοψίζονται στον Πίνακα 2. Τα αποτελέσματά τους αναμένονται με μεγάλο ενδιαφέρον (93).

Πίνακα 1. Αποτελεσματικότητα του anakinra σε ασθενείς με μετρίου και σοβαρού βαθμού COVID-19

Βιβλ.	Ασθενείς	Χαρακτηριστικά ασθενών	Χορηγούμενη θεραπεία	Αποτελέσματα
(86)	5 ασθενείς μη διασωληνωμένοι	PaO ₂ /FiO ₂ <250 mm Hg	Anakinra 100 mg x3 iv για 24-48 ώρες και εν συνεχεία σταδιακή μείωση (συνολική δόση έως 1400mg για όλους)	<ul style="list-style-type: none"> Αναπνευστική, εργαστηριακή, ακτινολογική βελτίωση Κανένας θάνατος, οχι ανεπιθύμητα συμβάματα
(87)	9 ασθενείς μη διασωληνωμένοι	<ul style="list-style-type: none"> CRP > 50 mg/ml Ανάγκη οξυγονοθεραπείας με ροή έως 6 l/min 	<p>Anakinra</p> <p>1: δεν ολοκλήρωσε θεραπεία</p> <p>8: 100 mg x2 sc για 3 μέρες και έπειτα 100mg x1 για 4 μέρες</p>	<ul style="list-style-type: none"> 11^η μερα : 5/8 ομαλοποίηση CRP 5^η -8^η μέρα: ↓ ακτινολογικής επιδείνωσης Κανένας θάνατος
(88)	52 ασθενείς μη διασωληνωμένοι	<ul style="list-style-type: none"> PaO₂/FiO₂ <200 mm Hg CRP>100mg/l ή/και φερριτίνη>900 ng/ml Μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός 	<p>29: υψηλή δόση anakinra (10 mg/kg iv) έως ↓CRP και αναπνευστική βελτίωση ή έως ΣΑΕ ή θάνατο</p> <p>7: χαμηλή δόση anakinra (100 mg sc)</p> <p>16: ομάδα σύγκρισης</p>	<ul style="list-style-type: none"> Θνητότητα 28 ημερών : 10% με υψηλή δόση ανακίνρα vs 44% ομάδα σύγκρισης, p=0.009 Επιβίωση χωρίς διασωλήνωση: 72% με υψηλή δόση ανακίνρα vs 50% ομάδα σύγκρισης, P=0.15 Μείωση CRP και αναπνευστική βελτίωση: 21/29 με υψηλή δόση ανακίνρα
(89)	8 ασθενείς (7 διασωληνωμένοι και 1 μη)	<ul style="list-style-type: none"> PaO₂/FiO₂ < 100 Όλοι με εικόνα ΣΕΜ (σύμφωνα με το HScore) 5/8 με σηπτικοί καταπληξία 	<p>Anakinra</p> <p>Διασωληνωμένοι: 200 mg x3 iv 7 μέρες</p> <p>Μη διασωληνωμένοι: 300 mg iv 4 μέρες και έπειτα 100 mg 2 μέρες</p>	<ul style="list-style-type: none"> Θνητότητα 28 ημερών : 3/8 Ακτινολογική και αναπνευστική βελτίωση-7^η μέρα : 5/8 ↓ αγγειοσυσπαστικών-7^η μέρα : 6/8 ↓ HScore, φερριτίνης και CRP την 7^η μέρα: 8/8

(90)	96 ασθενείς μη διασωληνωμένοι	<ul style="list-style-type: none"> • Πνευμονία από SARS-COV-2 • SaO₂ ≤93% με ανάγκη οξυγονοθεραπείας με ροή ≥6 L/min 	<p>52: Anakinra 100 mg x2 for 72 ώρες και έπειτα 100 mg x1. for 7 μέρες</p> <p>44: ομάδα σύγκρισης</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Διασωλήνωση ή θάνατος: 25% σε ανακίνρα vs 73% σε ομάδα σύγκρισης, (p <0.0001) • Ηπατοτοξικότητα: 13% σε ανακίνρα vs 9% σε ομάδα ελέγχου, μη στατιστικά σημαντική
(91)	14 ασθενείς μη διασωληνωμένοι	<ul style="list-style-type: none"> • Πνευμονία από SARS-COV-2 με αναπνευστική ανεπάρκεια • Φερριτίνη > 1000 ng/mL 	<p>3/14 : δεν έλαβαν θεραπεία</p> <p>11/14 :Anakinra 100 mg x4 sc με σταδιακή μείωση έως συνολικά 19 μέρες</p> <ul style="list-style-type: none"> - 7/11: <36 ώρες από έναρξη αναπνευστικής δυσχέριας - 4/11: >4 μέρες από έναρξη αναπνευστικής δυσχέριας 	<ul style="list-style-type: none"> • Αναπνευστική βελτίωση και εξιτήριο: 7/14 • Διασωλήνωση: 3/14 που δεν έλαβαν θεραπεία και 4/11 με όψιμη έναρξη
(92)	22 ασθενείς	<ul style="list-style-type: none"> • Πνευμονία από SARS-COV-2 μεταξύ 5^{ης} και 13^{ης} μέρα από διάγνωση • Ανάγκη οξυγονοθεραπείας με ροή > 6 l/min • CRP> 110 ng/ml 	<p>12: anakinra 300 mgx1 iv για 3 μέρες, έπειτα 200 mgx1για 2 μέρες και έπειτα 100 mg x1 για 1 μέρα</p> <p>10: ομάδα σύγκρισης</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 3^η μέρα: ↓εμπύρετο (P<0.05), ↓CRP (P<0.001) • 5^η μέρα: κλινική βελτίωση βάση κλίμακας NEWS (P<0.01) • 20^η μέρα: ↓ αριθμός ημερών με ανάγκη οξυγονοθεραπείας με ροή >3l/min (P<0.05) • Χωρίς ανεπιθύμητα συμβάματα

Συντμήσεις: CRP C-reactive protein, NEWS national early warning score, ΣΑΕ: Σοβαρό ανεπιθύμητο σύμβαμα/ενέργεια, SARS Severe acute respiratory syndrome, ΣΕΜ: Σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων.

Πίνακα 2. Τρέχουσες κλινικές δοκιμές του anakinra σε ασθενείς με πνευμονία λόγω COVID-19

Clinicaltrials.gov	Είδος μελέτης	Χώρα	N	Χαρακτηριστικά ασθενών	Παρέμβαση	Πρωτογενές καταληκτικό
NCT04364009	RCT ανοιχτού τύπου	Γαλλία	71	<ul style="list-style-type: none"> Ανάγκη οξυγόνου CRP > 50mg/l 	<ul style="list-style-type: none"> Anakinra 200mg x 2 iv για 3 μέρες, έπειτα 100mg x 1 για 7 μέρες και καθιερωμένη αγωγή Καθιερωμένη αγωγή 	Επιβίωση 14 ημερών χωρίς μηχανικό αερισμό ή ECMO
NCT04324021	RCT ανοιχτού τύπου	Ιταλία, ΗΠΑ	54	<ul style="list-style-type: none"> PaO₂/FiO₂ <300 ή ≥30 αναπνοές/λεπτό ή SaO₂ <93%) Λεμφοκύτταρα <1000 κύτ/μl και 2 από τα: φερριτίνη > 500 ng/ml, LDH >300 U/l, δ-διμερή > 1000 ng/ml 	<ul style="list-style-type: none"> Anakinra 100mg x 6 iv για 15 μέρες Εμπαλουμάση Καθιερωμένη αγωγή 	Απουσία ανάγκης NIV ή ECMO την 15 ^η μέρα
NCT04362111	RCT τυφλή	ΗΠΑ	30	<ul style="list-style-type: none"> Φερριτίνη >700ng/ml Εμπύρετο >38°C 3 από τα: δ-διμερή > 500ng/ml, θρομβοπενία <130000/mm³, λευκοπενία <3500/mm³ ή λεμφοπενία <1000/mm³, ↑ τρασναμινάσες > x2 ΑΦΤ, ↑LDH > x2 ΑΦΤ 	<ul style="list-style-type: none"> Anakinra 100 mg x4 sc για 10 μέρες Εικονικό φάρμακο 	Εξιτήριο από το νοσοκομείο χωρίς προηγηθείσα IMV
NCT04339712	Προοπτική	Ελλάδα	40	<ul style="list-style-type: none"> SOFA ≥2 	<ul style="list-style-type: none"> Anakinra 200 mg x3 iv για 7 	Αλλαγή βαθμολογίας SOFA

NCT04357366	παρεμβατική κλινική δοκιμή Προοπτική παρεμβατική κλινική δοκιμή	Ελλάδα	500	<ul style="list-style-type: none"> • ΣΕΜ • suPAR \geq 6ng/MI 	<p>μέρες</p> <ul style="list-style-type: none"> • Τοσιλιζουμάμπη Anakinra 100mg x 1 sc για 10 μέρες 	<p>και αναπνευστική βελτίωση (PaO₂/FiO₂) την 8^η μέρα</p> <p>Επίπτωση αναπνευστικής ανεπάρκειας (PaO₂/FiO₂<150 mm HG) την 14^η μέρα</p>
NCT04330638	RCT ανοιχτού τύπου	Βέλγιο	342	<ul style="list-style-type: none"> • PaO₂/FiO₂ <350 mmHg (FiO₂:21%) ή PaO₂ / FiO₂ <280 mm Hg (οξυγονοθεραπεία) και ανάγκη INV ή HFOT • φερριτίνη> 1000 μg/l με ↑τις τελευταίες 24 ώρες, ή φερριτίνη> 2000 μg/l σε ασθενείς με HFOT ή INV ή λεμφοπενία <800 κύτ/ μl) • δύο από τα ακόλουθα : φερριτίνη> 700 μl, αυξημένη LDH> 300 IU/l, δ-διμερή> 1000 ng/ml, CRP> 70 mg/ml, ακτινογραφία ή αξονική θώρακος με διήθημα 	<ul style="list-style-type: none"> • Anakinra 100 mg x1 sc για 28 μέρες με ή χωρίς σιλτουξιμάμπη • Anakinra 100 mg x1 sc για 28 μέρες με ή χωρίς τοσιλιζουμάμπη 	<p>Κλινική βελτίωση κατά δύο στάδια σε μία 6βάθμια κλίμακα ή εξιτήριο από το νοσοκομείο</p>

NCT04341584	RCT ανοιχτού τύπου	Γαλλία	240	<ul style="list-style-type: none"> • CRP> 25 mg/l, • ασθενείς σε: α) οξυγονοθεραπεία >3 l/min, κλίμακα πρόγνωσης κινδύνου ΠΟΥ: 5, χωρίς NIV ή HFOT ή β) αναπνευστική ανεπάρκεια σε IMV/NIV/HFOT, κλίμακα πρόγνωσης κινδύνου ΠΟΥ ≥6, 	<ul style="list-style-type: none"> • Anakinra 200 mg x2 iv για 3 μέρες, έπειτα 100 mg x2 για 2 μέρες, έπειτα 100 mg x1 για 1 μέρα • Καθιερωμένη αγωγή 	<p>Επιβίωση χωρίς χρήση αναπνευστήρα 14^η ημέρα. Κλίμακα ΠΟΥ ≤5 4^η μέρα. Επιτυχής αποσωλήνωση ή/και απόσυρση από INV/HFOT 14^η μέρα. ↓ ≥1 βαθμό κλίμακας ΠΟΥ 4^η μέρα.</p>
NCT02735707	RCT ανοιχτού τύπου	Διεθνής	7100	<ul style="list-style-type: none"> • Νοσηλεία σε ICU. • 48 ώρες μετά την είσοδο σε ICU, υποστήριξη με NIV ή IMV ή αγγειοσυσπαστικά ή συνδυασμό 	<ul style="list-style-type: none"> • Anakinra 300mg iv άπαξ έπειτα 100mg x6 • Καθιερωμένη αγωγή 	<p>Θνητότητα στις 90 μέρες Επιβίωση και έξοδο από MEΘ στις 21 ημέρες</p>
NCT04366232	RCT ανοιχτού τύπου	Γαλλία	54	<ul style="list-style-type: none"> • PaO₂ <90 mm Hg • CRP>150 mg/l • ARDS (συμπεριλαμβάνεται IMV με PaO₂/FiO₂<300 mm Hg) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anakinra 300 mg x1 iv για 5 μέρες και έπειτα σταδιακή μείωση με ή χωρίς ρουλοξιτινίμη • Καθιερωμένη αγωγή 	<p>Επίτευξη τουλάχιστον 3 από: ↓CRP> 50%, ↓φερριτίνη ή κρεατινίνη >1/3, ↓AST ή ALT> 50%, ηωσινόφιλα >50/mm³, λεμφοκύτταρα> 1000/mm³</p>

Συντμήσεις: IMV: Μηχανικός Επεμβατικός Αερισμός. EMCO: Εξωσωματική Οξυγόνωση. LDH: Γαλακτική αφυδρογονάση. SOFA: sequential organ failure assessment. AST: Οξαλοξική τρανσαμινάση. ALT: Αλανινική τρανσαμινάση. NIV: Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός. MEΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. RCT: Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη. HFOT: Θεραπεία υψηλής ροής οξυγόνου

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σοβαρή λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 σχετίζεται με διαταραχή της ανοσιακής λειτουργίας του ξενιστή και συνοδεύεται με δυσμενή έκβαση. Στον ασθενή που θα εμφανίσει σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια (ΣΑΑ) και θα απαιτηθεί η χρήση επεμβατικού μηχανικού αερισμού (MV), δύο είναι τα ανοσολογικά πρότυπα που επικρατούν. Ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν εικόνα Συνδρόμου Ενεργοποίησης Μακροφάγων με υπερενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και κυρίαρχη παραγωγή των IL-1 και IL-18, ενώ άλλοι εμφανίζουν εικόνα ανοσοανεπάρκειας με κύριο χαρακτηριστικό τη χαμηλή έκφραση του αντιγόνου ιστοσυμβατότητας HLA-DR στην επιφάνεια των CD14 θετικών λεμφοκυττάρων, σοβαρή λεμφοπενία, αλλά και αυξημένη IL-6 ορού (36).

Θεωρείται ότι και οι δύο αυτές ανοσιακές αποκρίσεις εμφανίζονται πρώιμα σε ασθενείς με προσβολή του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος από τον SARS-CoV-2 και επιτείνονται προοδευτικά ώστε να οδηγούν σε ΣΑΑ. Αιτία αυτού του φαινομένου θεωρείται η πρώιμη απελευθέρωση IL-1 από τα προσβεβλημένα από τον ιό επιθηλιακά κύτταρα του πνεύμονα, η οποία εν συνεχεία διεγείρει την περαιτέρω παραγωγή κυτταροκινών από τα κυψελιδικά μακροφάγα (94).

Συνεπώς η έγκαιρη έναρξη αντιφλεγμονώδους θεραπείας μέσω αναστολής της IL-1 δύναται να αποτρέψει την εξέλιξη σε ΣΑΑ (95). Ωστόσο, πιθανόν να μην είναι απαραίτητο όλοι ανεξαιρέτως οι ασθενείς με λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού από τον SARS-CoV-2 να ξεκινήσουν άμεσα θεραπεία και η ανεύρεση ενός εργαλείου διαλογής που δύναται να προβλέψει ποιοι ασθενείς έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα αναπτύξουν ΣΑΑ, είναι εξαιρετικής σημασίας. Ένα τέτοιο εργαλείο φαίνεται να αποτελεί ο διαλυτός υποδοχέας του ενεργοποιητή ουροκινάσης του πλασμινογόνου (suPAR). Η Ελληνική ομάδα Μελέτης της Σήψης, αλλά και άλλες επιστημονικές ομάδες, πρόσφατα απέδειξαν ότι ακόμα και 14 μέρες πριν την εκδήλωση ΣΑΑ, η συγκέντρωση του suPAR ανέρχεται σε επίπεδα άνω των 6 μg/l (96,97). Η θετική προγνωστική αξία του βιοδείκτη αυτού στην έγκαιρη πρόγνωση ανάπτυξης ΣΑΑ ανέρχεται στο 85,9%. Το uPAR είναι προσκολλημένο στην κυτταρική μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων του πνεύμονα. Μετά την

ενεργοποίηση της καλλικρεΐνης, αποκολλάται και εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία ως το διαλυτό αντίστοιχο suPAR (98).

Διενεργήθηκε λοιπόν η κλινική μελέτη SAVE (κοθοδηγούμενη από το suPAR θεραπεία με anakinra για την πρόβλεψη του κινδύνου και την έγκαιρη αντιμετώπιση της σοβαρής αναπνευστικής αναπάρκειας στην COVID-19) ώστε να εξεταστεί εάν η πρόωμη χορήγηση anakinra σε ασθενείς με λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού από τον SARS-CoV-2 και συγκέντρωση suPAR ίση ή μεγαλύτερη των 6 μg/l, ενδέχεται να αποτρέψει την ανάπτυξη ΣΑΑ. Το anakinra είναι ο ανασυνδυασμένος διαλυτός ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1 που αναστέλλει τόσο την IL-1α όσο και την IL-1β. Στη συνέχεια παρατίθενται τα αποτελέσματα της ενδιάμεσης ανάλυσης των πρώτων 130 εγγεγραμμένων ασθενών που έλαβαν θεραπεία με anakinra, και οι οποίοι συγκρίθηκαν με αντίστοιχους μάρτυρες που έλαβαν καθιερωμένη θεραπεία.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Η μελέτη

Η SAVE είναι μια εν εξελίξει ανοιχτού τύπου μη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, η οποία διεξάγεται σε έξι κέντρα σε όλη την Ελλάδα. (EudraCT 2020-001466-11, έγκριση Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας 38/20, έγκριση Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων ISO 28/20, εγγραφή στο ClinicalTrials.gov NCT04357366). Κέντρα μελέτης αποτελούν η Γ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Σωτηρία», η Α΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης, η Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, η Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης, η Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου Ιωαννίνων και η Πνευμονολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Κέρκυρας. Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στην ομάδα σύγκρισης, έλαβαν καθιερωμένη θεραπεία και νοσηλεύτηκαν την ίδια χρονική περίοδο με τους ασθενείς της κλινικής μελέτης, σε 7 Παθολογικές Κλινικές σε τριτοβάθμια νοσοκομεία της Ελλάδας που αποτελούν κέντρα μελέτης της Ελληνικής Ομάδας Μελέτης της Σήψης. Το ερευνητικό εργαστήριο Ανοσολογίας Λοιμώξεων της Δ΄

Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου ΑΤΤΙΚΟΝ αποτελεί το κεντρικό εργαστήριο της μελέτης.

Οι ασθενείς

Οι συμμετέχοντες στη μελέτη ασθενείς ήταν ενήλικες με λοίμωξη από τον SARS-CoV-2, επιβεβαιωμένη με RT-PCR ρινοφαρυγγικών εκκρίσεων, ακτινολογικά ευρήματα συμβατά με λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού, και επίπεδα suPAR στο πλάσμα ≥ 6 $\mu\text{g/l}$ χρησιμοποιώντας το suPARnostic® Quick Triage kit (Virogates S/A, Blokken 45, 3460 Birkerød, Denmark). Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα εξής: οποιαδήποτε κακοήθεια σταδίου IV, απόφαση για μη διενέργεια καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, λόγος $\text{PO}_2/\text{FiO}_2 < 150$, ανάγκη για επεμβατικό μηχανικό αερισμό (MV) ή μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό υπό θετική πίεση (NIV), οποιαδήποτε πρωτοπαθής ανοσοανεπάρκεια, ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων $< 1500 / \text{mm}^3$), λήψη κορτικοστεροειδών σε ημερήσια δόση $\geq 0,4$ mg/kg πρεδνιζόνης ή ισοδυνάμου του τις τελευταίες 15 ημέρες, οποιαδήποτε βιολογική θεραπεία έναντι των κυτταροκινών τον τελευταίο μήνα, εγκυμοσύνη ή γαλουχία. Τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού στην κλινική μελέτη SAVE εφαρμόστηκαν σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με anakinra παράλληλα με την καθιερωμένη θεραπεία, σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης. Με τα ίδια κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού έγινε και η επιλογή των ασθενών που συμμετείχαν στην ομάδα σύγκρισης. Πριν από την ένταξη κάθε ασθενούς στην μελέτη δόθηκε έγγραφη συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης, από τον ίδιο τον ασθενή ή από τον νόμιμο εκπρόσωπό του.

Παρέμβαση μελέτης

Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη έλαβαν 100mg anakinra υποδορίως μία φορά την ημέρα για 10 ημέρες, χωρίς να εμποδιστεί η χορήγηση οποιασδήποτε άλλης αγωγής. Δεκαπέντε ml ολικού αίματος συλλέχθηκαν πριν την έναρξη του anakinra και επτά ημέρες μετά και αποθηκεύτηκαν σε σωληνάρια με επικάλυψη EDTA, καθώς και σε αποστειρωμένα και χωρίς πυρετογόνα σωληνάρια για την απομόνωση περιφερικών μονοπύρηνων κυττάρων του αίματος (PBMCs), τα οποία

διεγέρθηκαν με σκοπό την παραγωγή κυτταροκινών. Παράλληλα, δείγμα αίματος ελήφθη την ημέρα της εισαγωγής στο νοσοκομείο καθώς και μετά από επτά ημέρες και από τους ασθενείς στην ομάδα σύγκρισης, που έλαβαν καθιερωμένη θεραπεία.

Εργαστηριακές μέθοδοι

Οι κυτταροκίνες μετρήθηκαν στο πλάσμα και σε υπερκείμενα καλλιιεργειών PBMCs. Τα PBMCs απομονώθηκαν ύστερα από κλασματική φυγοκέντρηση για 20 λεπτά σε 1400g του συλλεγμένου αίματος ύπερθεν φικόλης (Biochrom, Berlin, Germany). Τα PBMCs εκπλύθηκαν τρεις φορές με παγωμένο PBS (phosphate buffered saline, pH: 7,2), μετρήθηκαν σε πλάκα Neubauer μετά αποκλεισμό των νεκρών κυττάρων με χρώση μπλε της τρυπάνης και διανεμήθηκαν σε πλάκα 96 βυθισμάτων σε τελικό όγκο 200 μl σε πυκνότητα 2×10^6 κύτταρα/ml. Ακολούθως καλλιεργήθηκαν με θρεπτικό υλικό RPMI 1640 (Biochrom, Berlin, Germany) εμπλουτισμένο με 2mM γλουταμίνη, 100U/ml πενικιλίνη G και 0,1 mg/ml στρεπτομυκίνη. Τα PBMCs εκτέθηκαν κατόπιν επώασης στους 37°C σε 5% CO₂ εις διπλούν για 24 ώρες ή 5 ημέρες στα εξής: 10 ng/ml λιποπολυσακχαρίδης ((LPS, Sigma, St. Louis, USA) του στελέχους *Escherichia coli* O55:B5 και 5×10^5 αποικίες θερμικά εξασθενημένης *Candida albicans*. Μετά την επώαση, οι συγκεντρώσεις IL-1β, IL-6 και IL-10 μετρήθηκαν στα υπερκείμενα των PBMCs καθώς και στο πλάσμα, εις διπλούν με ανοσοενζυμική μέθοδο (Invitrogen, Carlsbad, California, USA). Το κατώτερο όριο ανίχνευσης ήταν 10 pg/ml για την for IL-1β, 10 pg/ml για την IL-6 και 5 pg/ml για την IL-10.

Καταληκτικά σημεία της μελέτης

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας τις πρώτες 14 μέρες από την ένταξη στην μελέτη. Ως ΣΑΑ ορίστηκε οποιαδήποτε μείωση του αναπνευστικού πηλίκου PO₂ /FiO₂ κάτω από 150 με ανάγκη για MV ή NIV (36). Οι ασθενείς που κατέληξαν πριν από την 14^η μέρα θεωρήθηκε ότι εκπλήρωσαν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο. Ανάμεσα στα δευτερογενή καταληκτικά σημεία ήταν η θνητότητα μετά από 30 ημέρες, η μεταβολή στην κλίμακα SOFA, στα επίπεδα κυτταροκινών και φλεγμονωδών μεσολαβητών

στο πλάσμα, καθώς και στα επίπεδα των παραγόμενων από PBMCs κυτταροκινών μεταξύ των ημερών 1 και 7.

Στατιστική ανάλυση

Το δείγμα της μελέτης υπολογίστηκε υποθέτοντας ότι η συχνότητα εμφάνισης της ΣΑΑ θα μειωνόταν από το 60% στο 45% με τη θεραπεία με anakinra. Για να επιτευχθεί αυτό με ισχύ 90% στο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%, θα έπρεπε να ενταχθούν 260 ασθενείς. Μια ενδιάμεση ανάλυση πραγματοποιήθηκε μετά την εισαγωγή στη μελέτη των πρώτων 130 ασθενών, με την ανάλυση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου να γίνεται για τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (intention-to-treat, ITT).

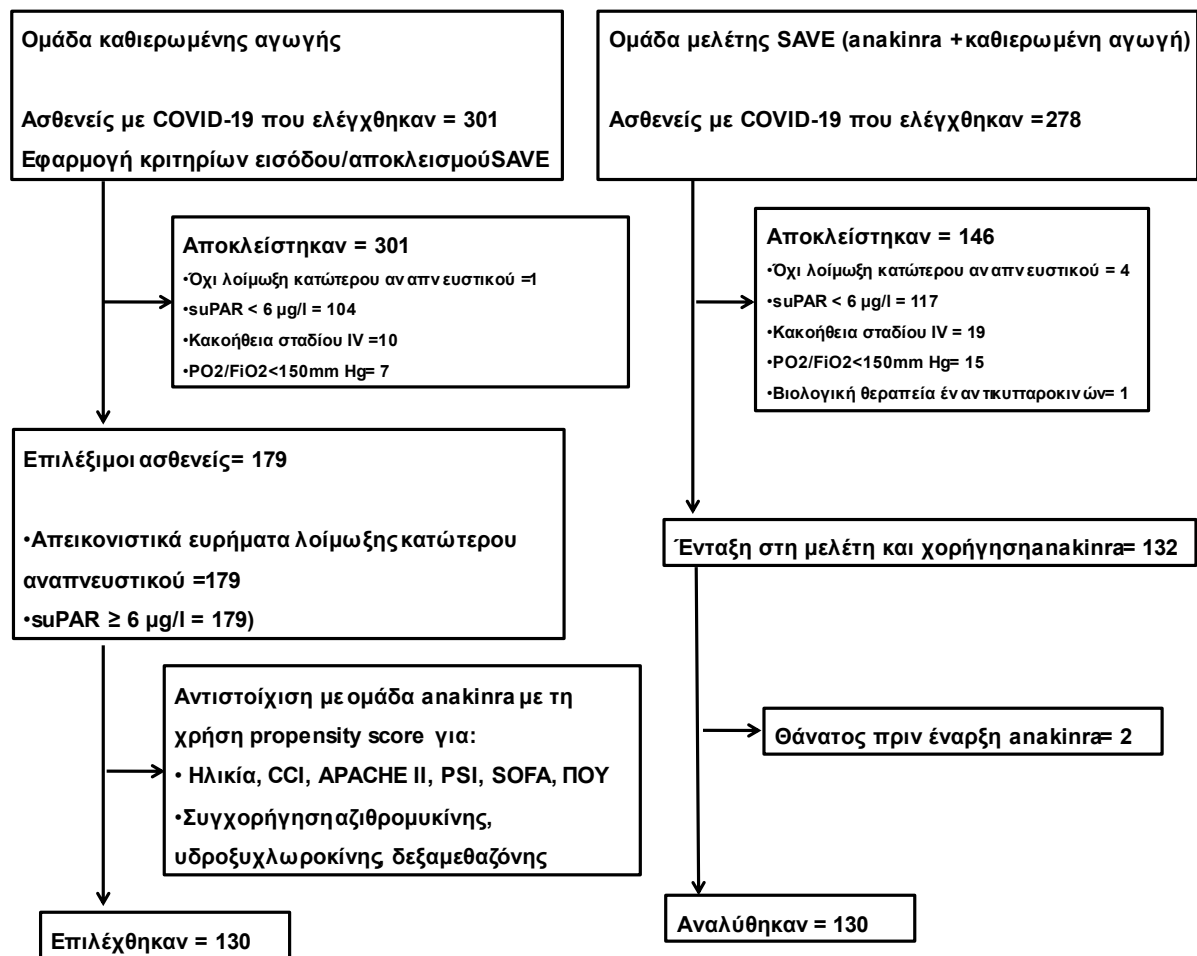
Τα ποιοτικά δεδομένα παρουσιάστηκαν ως ποσοστά με διαστήματα εμπιστοσύνης (ΔΕ) και τα ποσοτικά δεδομένα ως διάμεσες τιμές με τεταρτημόρια. Από τους ασθενείς που έλαβαν καθιερωμένη αγωγή επιλέχθηκαν 130 με την εφαρμογή του propensity score matching ώστε να αντιστοιχηθούν πλήρως με τους 130 ασθενείς που έλαβαν anakinra επιπλέον της καθιερωμένης αγωγής. Τα κριτήρια αντιστοίχισης ήταν η ηλικία, ο δείκτης συννοσηροτήτων κατά Charlson (CCI), οι βαθμολογίες βαρύτητας κατά την εισαγωγή δηλαδή ο δείκτης βαρύτητας της πνευμονίας (PSI), το APACHE score II, η βαθμολογία κατά SOFA, η ταξινόμηση βαρύτητας του ΠΟΥ για την COVID-19 και η θεραπεία με αζιθρομυκίνη, υδροξυχλωροκίνη και δεξαμεθαζόνη. Οι συγκρίσεις έγιναν με την ακριβή δοκιμασία του Fisher και την πολυμετάβλητη ανάλυση κατά Cox με βαθμιδωτή ένταξη των μεταβλητών. Το λογισμικό που χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική ανάλυση ήταν το IBM SPSS Statistics v. 25.0. Οι συγκρίσεις των κυτταροκινών ανάμεσα στις δύο ομάδες έγινε με τη χρήση της δοκιμασίας «t-test» για τις παραμετρικές μεταβλητές και με τη δοκιμασία κατά Mann-Whitney U για τις μη παραμετρικές, αντίστοιχα. Οι συγκρίσεις ζεύγους έγιναν με τη δοκιμασία Wilcoxon's rank-signed test. Οι μη παραμετρικοί συσχετισμοί έγιναν σύμφωνα με το δείκτη Spearman. Όλες οι τιμές p ήταν δύο κατευθύνσεων και οποιαδήποτε τιμή $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η διεξαγωγή της μελέτης

Με την ολοκλήρωση 30 ημερών παρακολούθησης των πρώτων 130 ασθενών πραγματοποιήθηκε μία ενδιάμεση ανάλυση. Η ένταξη του πρώτου ασθενούς στη μελέτη έγινε στις 16 Απριλίου του 2020 και του τελευταίου στις 12 Σεπτεμβρίου του ίδιου χρόνου. Το ίδιο ακριβώς χρονικό διάστημα έγινε και η ένταξη των ασθενών στην ομάδα σύγκρισης που έλαβε καθιερωμένη αγωγή. Η επιλογή των μαρτύρων έγινε σε δυο στάδια. Στο πρώτο στάδιο εφαρμόστηκαν τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού στη μελέτη, κατά αντιστοιχία με την ομάδα του anakinra. Στο δεύτερο στάδιο πραγματοποιήθηκε ακριβής αντιστοίχιση τους με τους ασθενείς στην ομάδα μελέτης. Το διάγραμμα ροής της μελέτης παρουσιάζεται στην Εικόνα 1. Συνολικά 211 ασθενείς και από τις δύο ομάδες αποκλείστηκαν καθώς είχαν suPAR<6 μg/l και 7 επίσης από την ομάδα σύγκρισης που τελικά ανέπτυξαν ΣΑΑ (3,3%). Τα βασικά δημογραφικά στοιχεία της ομάδας των ασθενών που έλαβε anakinra επιπλέον της καθιερωμένης αγωγής και της ομάδας που έλαβε μόνο καθιερωμένη αγωγή δε διέφεραν. Επίσης δεν υπήρχε καμία διαφορά στο επίπεδο ιατρικής φροντίδας που έλαβαν οι ασθενείς των δύο ομάδων (Πίνακας 1).

Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής της μελέτης.



Συντομογραφίες: APACHE II: acute physiology and chronic health evaluation, CCI: δείκτης συννοσηρότητας του Charlson, PSI: δείκτης βαρύτητας της πνευμονίας, SOFA: sequential organ failure assessment, suPAR: διαλυτός υποδοχέας του ενεργοποιητή πλασμινογόνου της ουροκινάσης, ΠΟΥ: ταξινόμηση βαρύτητας σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.

Πίνακας 1. Βασικά δημογραφικά στοιχεία των ασθενών

	Καθιερωμένη αγωγή (N=130)	Καθιερωμένη αγωγή + anakinra (N=130)	P
Μέση ηλικία, χρόνια (SD)	63,5 (13,7)	63,2 (14,1)	0,839
Άνδρες, ν (%)	84 (64,6)	81 (62,3)	0,797
Ημέρες από την έναρξη συμπτωμάτων έως την έναρξη θεραπείας, (IQR)	7 (1-12)	8 (1-23)	0,143
Δείκτες βαρύτητας, (SD)			
Δείκτης συννοσηροτήτων κατά Charlson	2,82 (2,02)	2,84 (2,02)	0,927
Βαθμολογία APACHE II	6,76 (3,40)	6,78 (3,44)	0,957
Βαθμολογία SOFA	2,16 (1,39)	2,13 (1,20)	0,813
Δείκτης βαρύτητας της πνευμονίας (PSI)	69,7 (19,5)	68,7 (22,2)	0,709
Ταξινόμηση βαρύτητας κατά ΠΟΥ, ν (%)			
Ήπια πνευμονία, χωρίς οξυγόνο	57 (43,8)	61 (46,9)	0,709
Σοβαρή Πνευμονία	73 (56,2)	69 (53,1)	
Συννοσηρότητες, ν (%)			
Σακχαρώσης Διαβήτης τύπου 2	32 (24,6)	41 (31,5)	0,270
Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια	10 (7,7)	11 (8,5)	1,000
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	4 (3,1)	1 (0,8)	0,370
Στεφανιαία νόσος	14 (10,8)	10 (7,7)	0,521
Αρτηριακή Υπέρταση	57 (43,8)	68 (52,3)	0,214
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	6 (4,6)	12 (9,2)	0,221
Κακοήθεια συμπαγών οργάνων	9 (6,9)	8 (6,2)	1,000
Αγγειακή νόσος κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ)	4 (3,1)	7 (5,4)	0,540
Βακτηριακή συλλοίμωξη, ν (%)	3 (2,3)	1 (0,8)	0,622
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (1,5)	0 (0,0)	0,498
<i>Escherichia coli</i>	1 (0,8)	0 (0,0)	1,000
Εργαστηριακές τιμές, (IQR)			
Λευκοκύτταρα, κυτ./mm ³	5879 (4760-7800)	5400 (4390-6830)	0,106
Λεμοφοκύτταρα, κυτ./mm ³	977 (587-1318)	950 (722-1252)	0,382
Αιμοπετάλια, κυτ./mm ³	204.400 (150.450-271.625)	184.000 (137.000-246.000)	0,107

C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, mg/l	68,8 (19,7-141,8)	47,4 (14,3-105,5)	0,117
Προκαλσιτονίνη, µg/l	0,13 (0,08-0,41)	0,14 (0,08-0,31)	0,841
Φερριτίνη, µg/l	607,5 (367,8-1,196,0)	536,5 (280,0-898,5)	0,107
suPAR, µg/l	9,0 (7,0-11,7)	8,9 (7,0-12,2)	0,973
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	285,7 (208,5-371,7)	293,3 (195,7-371,2)	0,917
Συγχορηγούμενη αγωγή, ν (%)			
Αναστολείς β-λακταμασών	13 (10)	18 (13,8)	0,444
Κεφαλοσπορίνες 3 ^{ης} γενιάς	43 (33,1)	60 (46,2)	0,042
Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη	42 (32,3)	37 (28,7)	0,590
Κεφταρολίνη	42 (32,3)	38 (29,2)	0,687
Καραβαπενέμη	15 (11,5)	11 (8,5)	0,536
Μοξιφλοξασίνη/Λεβοφλοξασίνη	17 (13,2)	27 (20,9)	0,136
Γλυκοπεπτιδία	5 (3,8)	2 (1,5)	0,447
Αζιθρομυκίνη	104 (80,0)	96 (73,8)	0,303
Ρεμντεσιβίρη	11 (8,5)	8 (6,2)	0,635
Υδροξυχλωροκίνη	68 (52,3)	56 (43,1)	0,172
Δεξαμεθαζόνη	47 (36,2)	52 (40,0)	0,610
Propensity predicted probability	0,488 (0,391-0,556)	0,488 (0,386-0,571)	0,629

Συντομογραφίες: APACHE: acute physiology and chronic health evaluation, IQR: διατεταρτημοριακό εύρος, ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, SOFA: sequential organ failure assessment; SD: τυπική απόκλιση, suPAR: διαλυτός υποδοχέας της ουροκινάσης του πλασμινογόνου.

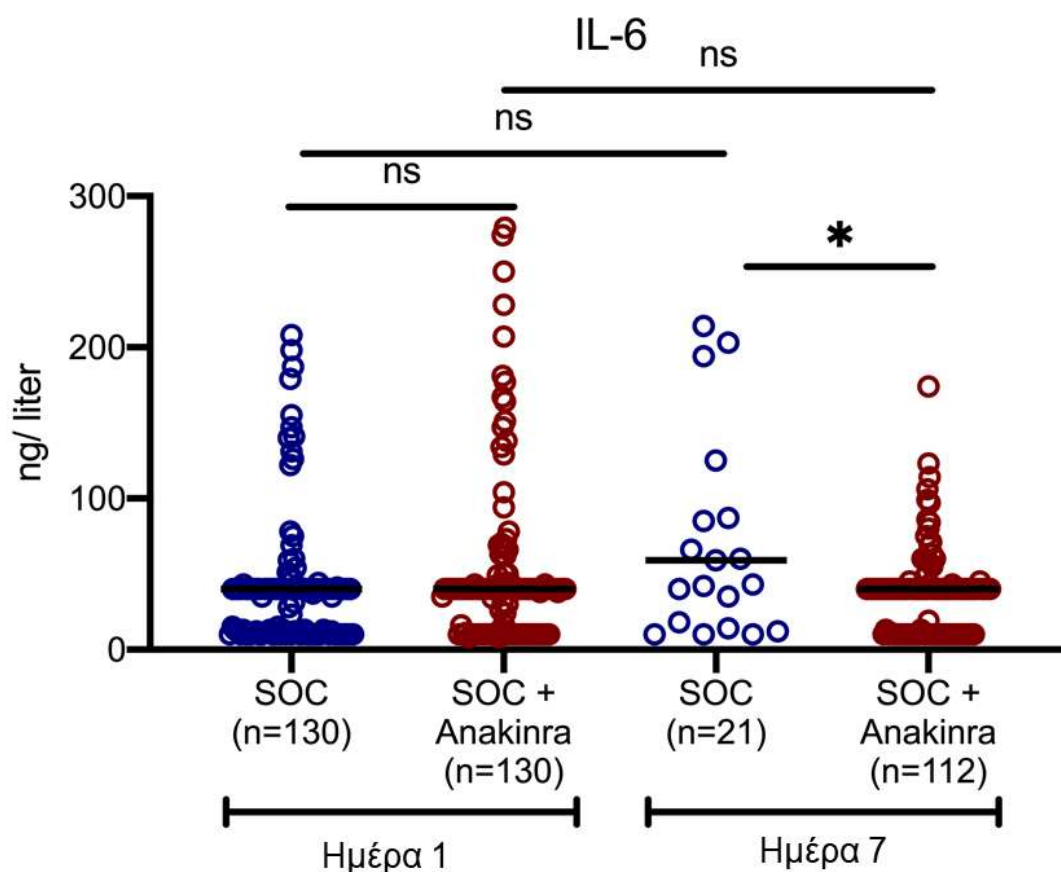
Επίδραση της θεραπείας με anakinra στα επίπεδα κυτταροκινών πλάσματος

Σε σύγκριση με τη ομάδα μαρτύρων, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με anakinra εμφάνισαν μείωση των επιπέδων IL-6 (εικόνα 2), sCD163 (εικόνα 3) και sIL-2R (εικόνα 4) στο πλάσμα. Ο λόγος IL-10/IL-6 στο πλάσμα (εικόνα 5), ο οποίος αποτελεί ένα δείκτη αντι-φλεγμονώδους/προ-φλεγμονώδους ισορροπίας στη σοβαρή νόσο COVID-19 (101) είχε αντίστροφη συσχέτιση με την απόλυτη αλλαγή της βαθμολογίας SOFA την ημέρα 14 μεταξύ των ασθενών που έλαβαν anakinra, εύρημα συμβατό με την αντι-φλεγμονώδη επίδραση του anakinra.

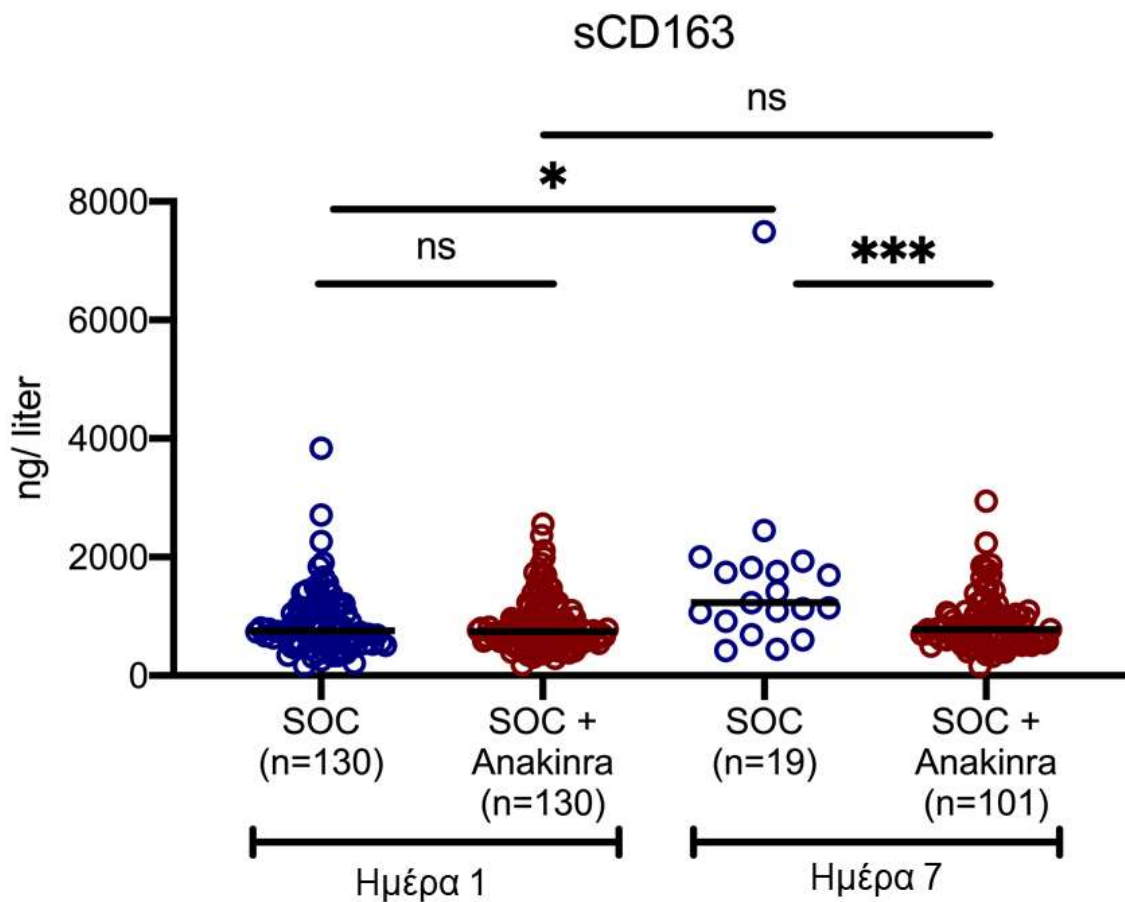
Εικόνα 2. Συγκεντρώσεις της ιντερλευκίνης (IL)-6 των μαρτύρων (μπλε) και των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με anakinra (κόκκινο) κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και μετά από 7 ημέρες παρακολούθησης. Οι μαύρες οριζόντιες γραμμές αντανακλούν τις διάμεσες τιμές. Οι συγκρίσεις μεταξύ των διαφορετικών ομάδων έγιναν με τη δοκιμασία Mann-Whitney U και εντός της ίδιας ομάδας με τη δοκιμασία Wilcoxon.

ns: μη στατιστικά σημαντικό εύρημα, * $P < 0,05$.

SOC: ασθενείς που έλαβαν standard-of-care.



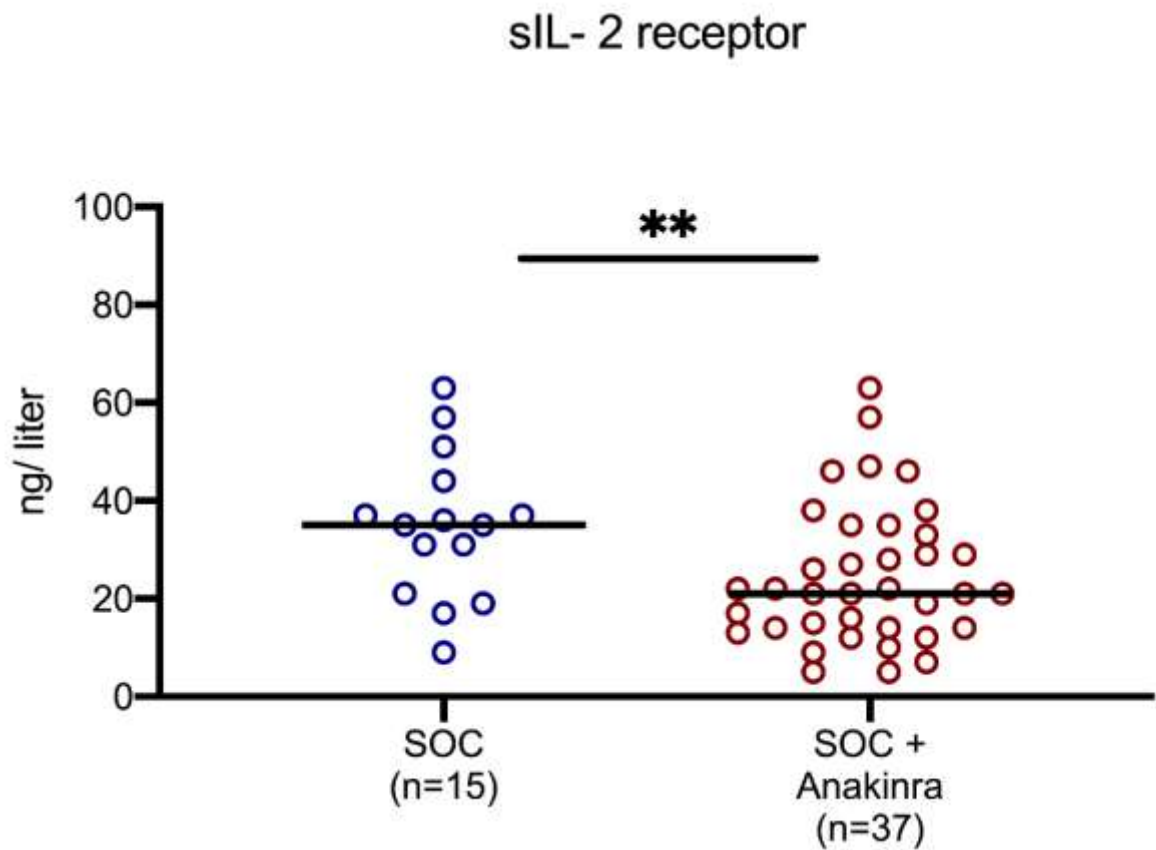
Εικόνα 3. Συγκεντρώσεις του sCD163 των ασθενών της ομάδας ελέγχου (μπλε χρώμα) και των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με anakinra (κόκκινο χρώμα) κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και μετά από 7 ημέρες παρακολούθησης. Οι μαύρες οριζόντιες γραμμές αντανακλούν τις διάμεσες τιμές. Οι συγκρίσεις μεταξύ των διαφορετικών ομάδων έγιναν με τη δοκιμασία Mann-Whitney U και εντός της ίδιας ομάδας με τη δοκιμασία Wilcoxon. ns: μη στατιστικά σημαντικό εύρημα, *P< 0,05, ***P<0,0001. SOC: ασθενείς που έλαβαν standard-of-care.



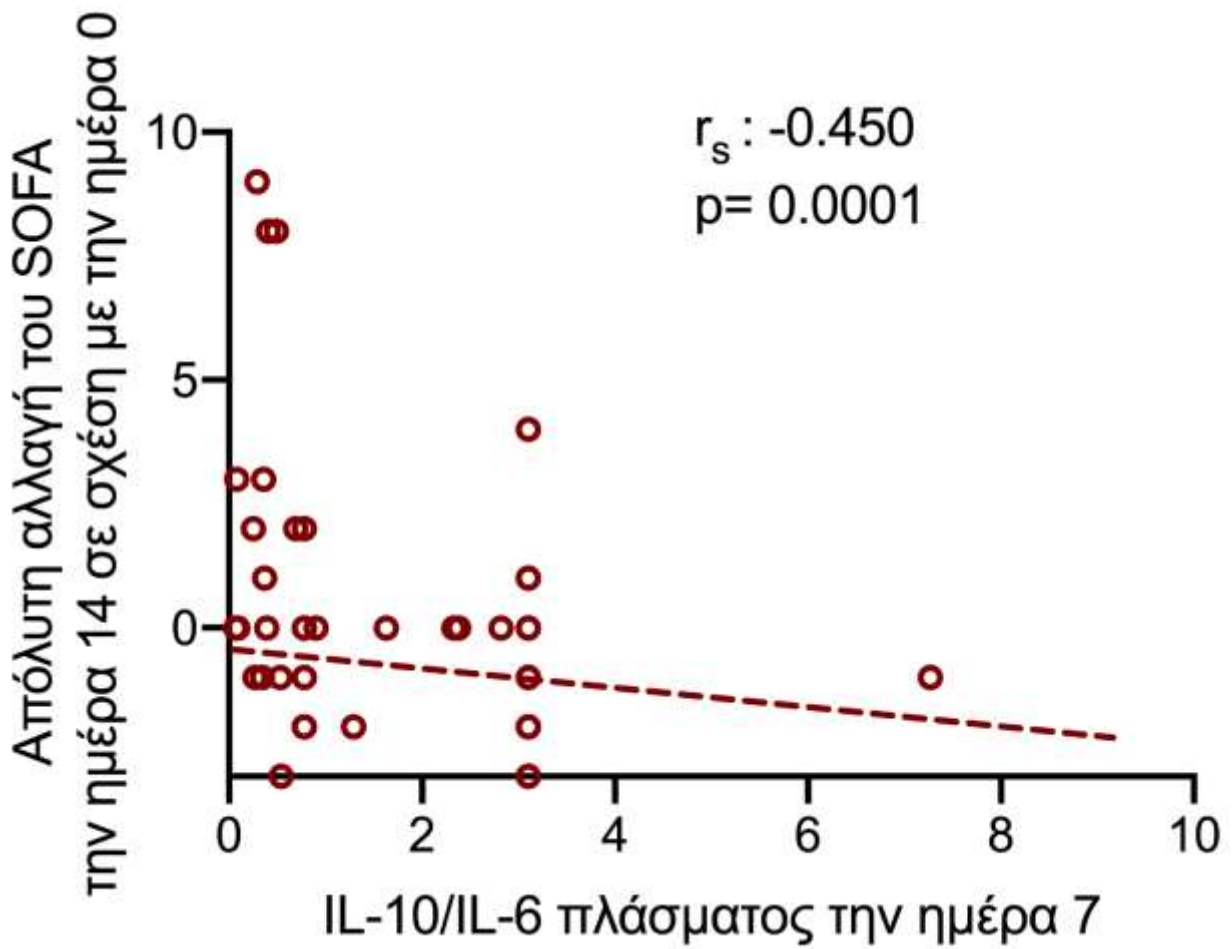
Εικόνα 4. Συγκεντρώσεις του sIL-2R των ασθενών της ομάδας ελέγχου (μπλε χρώμα) και των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με anakinra (κόκκινο χρώμα) κατά την ημέρα 7 της παρακολούθησης. Οι μαύρες οριζόντιες γραμμές αντανακλούν τις διάμεσες τιμές. Οι συγκρίσεις μεταξύ των διαφορετικών ομάδων έγιναν με τη δοκιμασία Mann-Whitney U και εντός της ίδιας ομάδας με τη δοκιμασία Wilcoxon.

**P<0,01.

SOC: ασθενείς που έλαβαν standard-of-care.



Εικόνα 5. Συσχέτιση μεταξύ του λόγου IL-10/ IL-6 με την απόλυτη μεταβολή της δοκιμασίας SOFA της ημέρας 14 σε σχέση με την αρχική. Ο δείκτης συσχέτισης Spearman και η αντίστοιχη τιμή P δίνονται στη εικόνα.



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η θεραπεία με anakinra ασθενών με λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού στα πλαίσια COVID-19 και τιμή suPAR μεγαλύτερη η ίση με 6 μg /l συσχετίστηκε με μείωση κατά 72% της εμφάνισης ΣΑΑ με περαιτέρω όφελος τη μείωση της θνητότητας μετά από 30 ημέρες. Ένα σημαντικό σημείο της μελέτης SAVE είναι η στρατηγική της πρώιμης χορήγησης anakinra χρησιμοποιώντας ως προγνωστικό δείκτη το suPAR. Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες τόσο σε ασθενείς με COVID-19, αλλά και σε σηπτικούς ασθενείς, ο βιοδείκτης αυτός αποδείχτηκε ικανός στην πρόβλεψη της υποομάδας αυτών των ασθενών που θα παρουσιάσουν δυσμενή έκβαση (96,97,99,100).

Ένα επιπρόσθετο πολύ σημαντικό όφελος της κλινικής μελέτης SAVE είναι η ανάδειξη της ολοκληρωμένης εικόνας των βιολογικών δράσεων του anakinra, το οποίο συνδέθηκε με την επαναφορά της ισορροπίας ανάμεσα στην υπερενεργοποίηση και την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος στους προσβεβλημένους από τον ιό ασθενείς. Η ικανότητα παραγωγής της αντιφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-10 από τα PBMCs αυξήθηκε, όπως έγινε αντιληπτό και από τη μέτρηση του λόγου IL-10/IL-6 στον ορό. Το πηλίκιο IL-10/IL-6 αποτελεί στην ουσία ένα δείκτη ισορροπίας ανάμεσα στην υπερ- και αντι-φλεγμονώδη δραστηριότητα, η οποία διαταράσσεται σε μεγάλο βαθμό στη σοβαρή COVID-19, πολύ περισσότερο μάλιστα και από την βακτηριακή σήψη (101). Η αποκατάσταση της παραγωγικής ικανότητας των PBMCs συσχετίστηκε με την κλινική βελτίωση των ασθενών, καθώς ο λόγος IL-10/IL-6 στον ορό συσχετίστηκε αντιστρόφως ανάλογα με τη μεταβολή της βαθμολογίας SOFA.

Η κλινική μελέτη SAVE σχεδιάστηκε τον Μάρτιο του 2020 με την απαρχή της πανδημίας στην Ελλάδα. Αποφασίστηκε να ξεκινήσει σαν μια ανοιχτού τύπου, μονού βραχίονα κλινική μελέτη, με σκοπό να βοηθήσει όσο το δυνατόν περισσότερους ασθενείς, έχοντας βέβαια ως γνώμονα ότι μέχρι και τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο δεν υπήρχε κοινώς αποδεκτή και εγκεκριμένη θεραπεία για την COVID-19. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στην ομάδα σύγκρισης τέθηκαν μόνο σε καθιερωμένη αγωγή και αντιστοιχίστηκαν με τον βέλτιστο δυνατό τρόπο με τους ασθενείς της μελέτης, αναφορικά με τη βαρύτητα της νόσου κατά την χρονική στιγμή της ένταξης, αλλά και τη

συγχορηγούμενη αγωγή. Όταν ξεκίνησε η μελέτη η δεξαμεθαζόνη δεν αποτελούσε μέρος της καθιερωμένης αγωγής, κάτι το οποίο άλλαξε τους επόμενους μήνες και είχε ως αποτέλεσμα τη χορήγησή της σε αρκετούς ασθενείς. Γνωρίζοντας την ανασταλτική της δράση στην παραγωγή κυτταροκινών, τίθεται το εύλογο ερώτημα κατά πόσο επηρεάζεται η δράση του anakinra εάν το σύνολο των ασθενών ελάμβανε επιπρόσθετη αγωγή με δεξαμεθαζόνη. Αν και αυτό το ερώτημα δεν αποτελεί πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης, η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε ευνοϊκή επίδραση του anakinra ακόμη και στους ασθενείς που λάμβαναν δεξαμεθαζόνη.

Καταλήγοντας, προτείνεται μια νέα στρατηγική στη διαχείριση της COVID-19 χρησιμοποιώντας το suPAR ως ένα βιοδείκτη εντοπισμού και διαλογής εκείνων των ασθενών με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΑΑ. Η πρώιμη έναρξη θεραπείας με anakinra σε αυτή την υποομάδα ασθενών σχετίζεται με την πρόληψη της εμφάνισης ΣΑΑ. Τέλος, η αποκατάσταση της προ- και αντι-φλεγμονώδους ισορροπίας προτείνεται ως ένας από τους μηχανισμούς δράσης του anakinra.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organisation. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. *Πρόσβαση από:*
[https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it). Τελευταία πρόσβαση 7 Νοεμβρίου 2020.
2. World Health Organisation. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. *Πρόσβαση από:*
[https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it). Τελευταία πρόσβαση 7 Νοεμβρίου 2020.
3. Jonhs Hopkins University. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE). *Πρόσβαση από:* <https://coronavirus-resources.esri.com/datasets/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>. Τελευταία πρόσβαση 8 Νοεμβρίου 2020
4. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med*, 2020, 382:727-733
5. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020, 579: 270–273
6. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res*. 2000, 87:1
7. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020, 12: 372
8. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, et al Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty* 2020, 9: 29

9. Hoehl S, Berger A, Kortenbusch M, Cinatl J, Bojkova D, Rabenau H, et al. Evidence of SARS-CoV-2 Infection in Returning Travelers from Wuhan, China. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382:1278-1280
10. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA.* 2020, 323:1502-1503
11. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR *et al.* The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Int Med* 2020, 172: 577
12. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): What we know? *J Med Virol* 2020, 92:719-725) (Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020, 92:552–555
13. Van der Made CI, Simons A, Chuurs-Hoeijmakers J, Van den Heuvel G, Mantere T, Kersten S, et al. Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. *JAMA* 2020, 324:1-11
14. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020, 395:507–513.
15. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020, 109:531–538
16. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020, 41:145-151
17. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N. Engl. J. Med.* 2020, doi: 10.1056/NEJMc2005073)
18. Pascarella G, Strumia A, Piliiego C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med* 2020, 288:192-206.

19. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang N H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *Engl J Med* 2020, 382 : 1177–1179
20. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020, 296:32-40
21. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Yen Tan S, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020, 323:1488-1494
22. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang C W-L, He J-X 1, Liu L et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020, 382:1708-1720
23. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai Z, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020, 75:2352–2371
24. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketani LH. Essentials for radiologists on COVID-19: an update—radiology scientific expert panel. *Radiology*. 2020, 296:113-114
25. Shanmugaraj B, Malla A, Phoolcharoen W. Emergence of novel coronavirus 2019-nCoV: Need for rapid vaccine and biologics development. *Pathogens* 2020, 9:148
26. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr* 2020, 87:281–286
27. Prevention CfDCa . Discontinuation of Home Isolation for Persons with COVID-19 (Interim Guidance). Atlanta, Georgia: Center for Disease Control and Prevention, 2020
28. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* 2020, 9:727–732

29. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020, doi: 10.1136/bmj.m1849.
30. Abd-Elsalam S, Esmail ES, Khalaf M, Abdo EF, Medhat MA, El Ghafar MSA, et al. Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study. *Am J Trop Med Hyg*. 2020, 103:1635–1639
31. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020, 382:1787-1799
32. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.4783
33. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2007764
34. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
35. Huang C, Wang Y, L Xi, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020, 395: 497–506
36. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou A, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe* 2020, 27:992-1000
37. Kyriazopoulou E, Leventogiannis K, Norrby-Teglund A, Dimopoulos G, Pantazi A, Orfanos S, et al. Hellenic Sepsis Study Group Macrophage activation-like syndrome: an immunological entity associated with rapid progression to death in sepsis. *BMC Med*. 2017, 15:172
38. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. *Front Immunol* 2019; 10:55

39. Tamamyian GN, Kantarjian HM, Ning J, Jain P, Sasaki K, McClaine KL, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: Relation to hemophagocytosis, characteristics, and outcomes. *Cancer* 2016, 122:2857-2866
40. Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis* 2016, 75:481-489
41. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014, 66: 2613-2620.
42. Emmenegger U, Frey U, Reimers A, Fux C, Semela D, Cottagnoud P, et al. Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes. *Am J Hematol* 2001, 68:4–10
43. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*. 2010,140:821-832) (Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol*. 2008, 8:776–787
44. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*. 2010,140:821-832
45. Loverdos K, Bellos G, Kokolatou L, Vasileiadis I, Giamarellos E, Pecchiari M, et al. Lung Microbiome in Asthma: Current Perspectives. *J Clin Med*. 2019, 8:1967
46. Lachmann HJ, Quartier P, So A, Hawkins PN. The emerging role of interleukin-1 β in autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum*. 2011. 63:314-324
47. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996, 87:2095-2147
48. Punt J, Stranford S, Jones P, Owen J. *Kuby Immunology*. 8th ed. Freeman WH. 2013: Ch 4
49. Dinarello CA. Blocking IL-1 in systemic inflammation. *J Exp Med* 2005, 201:1355-1359.
50. Pascual P, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med*. 2005, 201:1479–1486)

51. European Medicines Agency. Authorisation details. Πρόσβαση από: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kineret#authorisation-details-section>. Τελευταία πρόσβαση από 8 Νοεμβρίου 2020
52. European Medicines Agency. Authorisation details. Πρόσβαση από: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kineret#authorisation-details-section>. Τελευταία πρόσβαση από 8 Νοεμβρίου 2020
53. Electronic Medicines Compendium. Summary of Product Characteristics. Πρόσβαση από: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/559/smpc>. Τελευταία πρόσβαση από 8 Νοεμβρίου 2020
54. Carter S, Tattersall R, Ramanan A. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2019, 58:5-17
55. Mehta P, Cron R, Hartwell J, Manson J, Tattersall R. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. *Lancet Rheumatol.* 2020, 2:358–367
56. Kahn P, Cron R. Higher-dose Anakinra is effective in a case of medically refractory macrophage activation syndrome. *J Rheumatol.* 2013, 40:743-744
57. Yang BB, Baughman S, Sullivan JT. Pharmacokinetics of anakinra in subjects with different levels of renal function. *Clin Pharmacol Ther.* 2003, 74:85–94
58. Yang BB, Gozzi P, Sullivan JT. Pharmacokinetics of anakinra in subjects of heavier vs. lighter body weights. *Clin Transl Sci.* 2019, 12:371–378
59. Opal S, Fisher C, Dhainaut J, Vincent J, Brase R, Lowry S, et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med.* 1997, 25:1115-1124
60. Bakker A, Joosten L, Arntz O, Helsen M, Bendele A, Loo V, et al. Prevention of murine collagen-induced arthritis in the knee and ipsilateral paw by local expression of human interleukin-1 receptor antagonist protein in the knee. *Arthritis Rheum.* 1997, 40:893-900

61. Bresnihan B, Alvaro-Gracia J, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, Nuki G, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 1998, 41:2196-204
62. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt M, Moreland L, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002, 46:614-624
63. Nuki G, Bresnihan B, Bear M, McCabe D, European Group Of Clinical Investigators. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002, 46:2838-2846
64. Colafrancesco S, Manara M, Bortoluzzi A, Serban T, Bianchi G, Cantarini L, et al. Management of adult-onset Still's disease with interleukin-1 inhibitors: evidence- and consensus-based statements by a panel of Italian experts. *Arthritis Res Ther.* 2019, 21:275
65. Nordström D, Knight A, Luukkainen R, Vollenhoven R, Rantalaiho V, Kajalainen A, Johan G Brun, et al. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. *J Rheumatol.* 2012, 39:2008-2011
66. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin F, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis.* 2011, 70:747-754
67. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016, 75:644–651
68. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, Pras E, Feld O, Kivity S, et al. Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017, 69:854-862

69. Kullenberg T, Löfqvist M, Leinonen M, Goldbach-Mansky R, Olivecrona H. Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. *Rheumatology (Oxford)*. 2016, 55:1499–1506
70. So A, Smedt T, Revaz R, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther*. 2007, 9:28
71. Balasubramaniam G, Parker T, Turner D, Parker M, Scales J, Harnett P, et al. Feasibility randomised multicentre, double-blind, double-dummy controlled trial of anakinra, an interleukin-1 receptor antagonist versus intramuscular methylprednisolone for acute gout attacks in patients with chronic kidney disease (ASGARD): protocol study. *BMJ Open*. 2017, 7:e017121
72. Miettunen PM, Narendran A, Jayanthan A, Behrens EM, Cron RQ. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2011, 50:417–419
73. Aytaç S, Batu ED, Ünal Ş. Macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2016, 36:1421–1429
74. Eloiseily E, Weiser P, Crayne C, Haines H, Mannion M, Stoll M, et al. Benefit of Anakinra in Treating Pediatric Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol*. 2020, 72:326-334
75. Fisher C, Dhainaut J, Opal S, Pribble J, Balk R, Slotman G, et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Phase III rhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group. *JAMA* 1994, 271:1836-1843
76. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur R, Zhao H, Dinarello C, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase III trial. *Crit Care Med* 2016, 44:275-281
77. United States National Medicine Library. Πρόσβαση από:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03332225>. Τελευταία πρόσβαση από 8 Νοεμβρίου 2020

78. Larsen M, Faulenbach M, Vaag A, Vølund A, Ehses J, Seifert B, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2007, 356:1517-1526
79. Ruscitti P, Masedu F, Alvaro S, Airò P, Battafarano N, Cantarini L, et al. Anti-interleukin-1 treatment in patients with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes (TRACK): A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *PLoS Med.* 2019, 16:e1002901
80. Tassell B, Lipinski M, Appleton D, Roberts C, Kontos M, Abouzaki N, et al. Rationale and design of the Virginia Commonwealth University-Anakinra Remodeling Trial-3 (VCU-ART3): A randomized, placebo-controlled, double-blinded, multicenter study. *Clin Cardiol.* 2018, 41:1004-1008
81. Morton A, Rothman A, Greenwood J, Gunn J, Chase A, Clarke B, et al. The effect of interleukin-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: the MRC-ILA Heart Study. *Eur Heart J.* 2015, ;36:377-384
82. Tassell B, Canada J, Carbone S, Trankle C, Buckley L, Erdle C, et al. Interleukin-1 Blockade in Recently Decompensated Systolic Heart Failure: Results from the REcently Decompensated Heart failure Anakinra Response Trial (REDHART). *Circ Heart Fail.* 2017, 10:e004373
83. Tzanetakou V, Kanni T, Giatrakou S, Katoulis A, Papadavid E, Netea M, et al. Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2016, 152:52-59
84. Electronic Medicines Compendium. Summary of Product Characteristics. Πρόσβαση από: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/559/smpc>. Τελευταία πρόσβαση από 8 Νοεμβρίου 2020
85. Julián E, López-Veloso M, Torre-Ferrera N, Barraza-Vengoechea J, Delgado-López P, Colazo-Burlato M, et al. High dose subcutaneous Anakinra to treat acute respiratory distress syndrome secondary to cytokine storm syndrome among severely ill COVID-19 patients. *J Autoimmun.* 2020, doi: 10.1016/j.jaut.2020.102537

86. Pontali E, Volpi S, Antonucci G, Castellaneta M, Buzzi D, Tricerri F, et al. Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020, 146:213–215
87. Aouba A, Baldolli A, Geffray L, Verdon R, Bergot E, Martin-Silva N, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis* .2020, 79:1381-1382
88. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020, 2:325-331
89. Dimopoulos G, Mast Q, Markou N, Theodorakopoulou M, Komnos A, Mouktaroudi M, et al. Favorable Anakinra Responses in Severe Covid-19 Patients with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Cell Host Microbe*. 2020, 28:117–123
90. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020, 2:393-400
91. Millán I, Sattui SE, Lakhanpal A, Zisa D, Siegel CH, Crow MK. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series. *Arthritis Rheumatol*. 2020, doi: 10.1002/art.41422
92. Cauchois R, Koubi M, Delarbre D, Manet C, Carvelli J, Blasco V, et al. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020, 117:18951–18953
93. King A, Vail A, O'Leary C, Hannan C, Brough D, Patel H, et al. Anakinra in COVID-19: important considerations for clinical trials. *Lancet Rheumatol*. 2020, 2:379–38
94. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020, 34:327-31.

95. Van de Veerdonk FL, Netea MG. Blocking IL-1 to prevent respiratory failure in COVID-19. *Crit Care*. 2020, 24:445
96. Rovina N, Akinosoglou K, Eugen-Olsen J, Hayek S, Reiser J, Giamarellos-Bourboulis EJ. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as an early predictor of severe respiratory failure in patients with COVID-19 pneumonia. *Crit Care*. 2020, 24:187
97. Azam TU, Shadid HR, Blakely P, O'Hayer P, Berlin H, Pan M, et al. Soluble Urokinase Receptor (SuPAR) in COVID-19-Related AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2020, 31:2725-35.
98. Pixley RA, Espinola RG, Ghebrehiwet B, Joseph K, Kao A, Bdeir K, et al. Interaction of high-molecular-weight kininogen with endothelial cell binding proteins suPAR, gC1qR and cytokeratin 1 determined by Surface Plasmon Resonance (BiaCore). *Thromb Haemost*. 2011, 105:1053–59.
99. Giamarellos-Bourboulis EJ, Norrby-Teglund A, Mylona V, Savva A, Tsangaris I, Dimopoulou I, et al. Risk assessment in sepsis: a new prognostication rule by APACHE II score and serum soluble urokinase plasminogen activator receptor. *Crit Care*. 2012, 16:149
100. Hayek SS, Leaf DE, Tahhan AS, Raad M, Sharma S, Waikar SS, et al, Soluble Urokinase Receptor and Acute Kidney Injury. *N Engl J Med*. 2020, 382:416-26
101. McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, Carroll TP, Murphy MP, Dunlea DM, et al. Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020, 202:812-21