

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ε. Ι. ΓΙΑΜΑΡΕΛΛΟΣ-ΜΠΟΥΡΜΠΟΥΛΗΣ

ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΠΑΝΔΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ COVID-

19

ΑΘΗΝΑ 2022

Περίληψη

Η παρούσα διπλωματική εργασία εξετάζει την εφαρμογή των βιοδεικτών στην θεραπεία της νόσου Covid-19. Στο γενικό μέρος γίνεται μια βιβλιογραφική ανασκόπηση των 11 μελετών που έχουν σχέση με τους βιοδείκτες αυτούς. Στην αρχή μελετήθηκε η διαφορετική γονιδιακή έκφραση και η επίδραση ορισμένων γονιδίων όπως το *TLR6*, το *MMP9*, το *SCAP1* και το *LAG3* στα διαφορετικά στάδια της νόσου. Ακολούθως, γίνεται περιγραφή της τροποποίησης των Β-κυττάρων από τη νόσο Covid-19 και την υπεροχή ορισμένων υποομάδων τους ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου. Στη συνέχεια, μελετήθηκε πως η ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος *NLRP3* μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης της εξέλιξης της νόσου Covid-19. Κατόπιν, σημαντική είναι και η μελέτη της συμπεριφοράς των ιντερφερονών *IFN-α* και *IFN-β* στα σοβαρά στάδια της νόσου, αλλά και στη βελτίωσή της. Η μελέτη εφαρμογής της TPE ως θεραπεία στη Covid-19, στα σοβαρά στάδια της νόσου κρίνεται σημαντική. Ο βιοδείκτης *IL-6* περιγράφεται στην αντίστοιχη μελέτη ως βιοδείκτης πρόγνωσης νόσου, αλλά και ως στόχος θεραπείας από την τοσιλιζουμάμπη, ανταγωνιστή του υποδοχέα της *IL-6* που χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή νόσο. Σημαντικοί επίσης είναι οι βιοδείκτες ενδοθηλιακής βλάβης, όπως *SVCAM1* και η θρομβομοδουλίνη, διότι στη νόσο Covid-19 κυριαρχεί αυτή η ενδοθηλιακή βλάβη κυρίως στον πνεύμονα. Η χρήση του *HBP* ως βιοδείκτης βαρύτητας νόσου εξετάζεται κυρίως σε ασθενείς με Covid-19 που ανέπτυξαν οργανική ανεπάρκεια. Τέλος, ο ανοσολογικός βιοδείκτης *suPAR* μελετήθηκε ως πρώιμος δείκτης φλεγμονής σε τιμές ≥ 6 ng/ml σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νόσο Covid-19, ώστε να εφαρμοστεί η θεραπεία με ανακίνρα.

Στο ειδικό μέρος γίνεται αναφορά στη μελέτη SAVE, η οποία χρησιμοποιεί τον βιοδείκτη *suPAR*, ώστε να μελετηθούν τα αποτελέσματα της θεραπείας με ανακίνρα που αποτελεί τον ανταγωνιστή του υποδοχέα *IL-1* στην εξέλιξη της νόσου σε σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια. Συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα της θεραπείας με ανακίνρα σε ασθενείς με ίδιο στάδιο νόσου οι οποίοι έλαβαν μόνο την SOC θεραπεία. Επίσης, γίνεται αναφορά στην κατάλληλη χρονική στιγμή που

πρέπει να εφαρμοστεί η θεραπεία με ανακίνρα στην πορεία της νόσου, ώστε να έχουμε τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα.

Abstract

The present diploma thesis examines the application of biomarkers in the treatment of Covid-19 disease. In the general part there is a literature review of the 11 studies related to these biomarkers. At the beginning, the different gene expression, and the effect of certain genes such as *TLR6*, *MMP9*, *SCAP1* and *LAG3* were studied at different stages of the disease. Next, a description is made of the modification of B-cells by Covid-19 disease and the predominance of some of their subgroups depending on the severity of the disease. Then, important is the study of the behavior of interferons *IFN- α* and *IFN- β* in the severe stages of the disease, but also in its improvement. Described in the respective study as a biomarker of disease prognosis, but also as a target of treatment with tocilizumab, an antagonist of the *IL-6* receptor used in patients with severe disease. *HBP* as a disease severity biomarker is mainly tested in patients with Covid-19 who developed organ failure. Finally, the suPAR was studied as an early biomarker of Inflammation at values of ≥ 6 ng / ml in patients with mild or moderate Covid-19 disease, to apply the treatment with anakinra.

In the specific part, reference is made to the SAVE trial, which uses the suPAR biomarker, to study the effects of anakinra therapy that is the inhibitor of *IL-1* on the progression of the disease to severe respiratory failure. The results of treatment with anakinra were compared in patients with the same disease stage who received only the SOC treatment therapy. Also, reference is made to the appropriate time when the treatment with anakinra should be applied in the course of the disease, to have the best possible results.

Περιεχόμενα

Περίληψη	2
Abstract	4
Γενικό Μέρος.....	6
Γονιδιακή έκφραση στην νόσο Covid-19	6
Τροποποίηση Β κύτταρων στην νόσο Covid-19.....	7
Το φλεγμονόσωμα NLRP3 ως δείκτης φλεγμονής σε ασθενείς με Covid-19	8
Σχέση IFN-α, IFN-β με τη σοβαρότητα της νόσου Covid-19	9
Εφαρμογή της TPE ως θεραπεία στην νόσο Covid-19	11
IL-6, βιοδείκτης πρόγνωσης σοβαρής νόσου Covid-19	12
Βιοδείκτες ενδοθηλιακής βλάβης.....	14
Χρήση του HBP στην νοσο Covid-19	15
SuPAR, πρώιμος βιοδείκτης σοβαρότητας νόσου	17
Θεραπεία με ανακίνρα υπό την καθοδήγηση του βιοδείκτη suPAR.....	19
suPAR ως δείκτης υψηλής θνητότητας σε ασθενείς με Covid-19	20
Ειδικό Μέρος.....	23
Κλινική Μελέτη	23
Συσχέτιση επιβίωσης μεταξύ χρονικής καθυστέρησης από την έναρξη των συμπτωμάτων και της έναρξης του ανακίνρα	23
Συμπεράσματα.....	30
Βιβλιογραφία	32

Γενικό Μέρος

Γονιδιακή έκφραση στην νόσο Covid-19

Η σοβαρότητα και η εκτεταμένη μεταδοτικότητα της νόσου Covid-19 οδήγησε στην άμεση ανάγκη εύρεσης στοχευμένης θεραπείας. Για αυτό το λόγο ανάμεσα σε διάφορες μελέτες, πραγματοποιήθηκαν και μελέτες για την γονιδιακή έκφραση των μονοκυττάρων του περιφερικού αίματος σε ασθενείς που νοσούν από Covid-19 και σε υγιείς ασθενείς. Η σοβαρότητα της νόσου οφείλεται στην υπερφλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού μέσω των καταρράκτη των κυτταροκινών αλλά και την καταστολή της λειτουργίας των Τ λεμφοκυττάρων και της ιντερφερόνης *I*, η οποία είναι υπεύθυνη για την ανοσία του οργανισμού και την καταπολέμηση της υπερφλεγμονώδους αντίδρασης του.

Υπάρχουν διάφορες πρωτεΐνες των μυελικών κυττάρων που θεωρούνται υπεύθυνες για την υπεραντιδραστικότητα του οργανισμού και αυτό γίνεται λόγω της διαφορετικής γονιδιακής έκφρασης των πρωτεϊνών αυτών και των βιοδεικτών του οργανισμού που επιδρούν στην χυμική ανοσία και την υπερφλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού όταν νοσεί από Covid-19.

Πραγματοποιήθηκε μελέτη, στην οποία αναλύθηκε η έκφραση ορισμένων γονιδίων σε ασθενείς με σοβαρή και ηπία νόσο Covid-19, σε σύγκριση με την έκφραση των ίδιων γονιδίων σε ασθενείς αρνητικοί στην νόσο, και τον τρόπο με τον οποίο αυτή μπορεί να συνδεθεί με την προηγμένη φλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού και την σοβαρότητα της νόσου. Μελετήθηκαν τα γονίδια *TLR6* και *MMP9* τα οποία αντιδρούν με την πρωτεΐνη ακίδα της επιφανείας του ιού SARS-COV-2. Η σύνδεση της πρωτεΐνης ακίδας προκαλεί την αύξηση της παραγωγής των πολυμορφοπύρηνων, που εκτός από την προφλεγμονώδη δράση τους, εναποτίθενται στα αγγεία των ιστών διαφόρων οργάνων προκαλώντας βλάβες στα τριχοειδή με αποτέλεσμα την δυσλειτουργία αυτών. Αντίδραση με την πρωτεΐνη ακίδα του ιού έχουν και τα γονίδια *SKAP1* και *LAG3*, υπεύθυνα για την λειτουργία των Τ λεμφοκυττάρων, τα οποία στην προκειμένη περίπτωση υπολειτουργούν. Επίσης υπάρχουν γονίδια όπως η

μεταλλοπεπτιδάση MMP9/25 που ευθύνεται για την μεταφορά της ενδοθηλίνης 1 (*EDN1*) στα σημεία φλεγμονής που προκαλεί ο ιός και θα μπορούσε η μέτρηση της να χρησιμοποιηθεί ως μοναδικός βιοδείκτης της νόσου Covid-19. Επίσης παρατηρήθηκε μια υπερέκφραση του αναστολέα την ιντερλευκίνης 1 υποδοχέα τύπου 2 (*IL1R2*) και του αναστολέα το της εκκριτικής πεπτιδάσης των λευκοκυττάρων(*SLPI*) που σηματοδοτούν την ενεργοποίηση της φλεγμονώδους αντίδρασης του οργανισμού.

Τα ίδια γονίδια μελετήθηκαν και σε ασθενείς που νοσούσαν από H1N1, με βάση τις στατιστικές αναλύσεις αποδείχτηκε ότι μόνο ο SARS-COV-2 επιδρά στο γονίδια αυτά, προκαλώντας την υποέκφραση ή την υπερέκφραση τους, ώστε να έχουμε την υπερφλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού, που οδηγεί στην σοβαρή νόσο. Όλα αυτά θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στη μελέτη νέων, στοχευμένων, γονιδιακών θεραπειών. Ανάλογα, λοιπόν, με τη σοβαρότητα της νόσου υπάρχει διαφορετική έκφραση γονιδίων τα οποία ευθύνονται για την υπερδιέγερση φλεγμονωδών κυττάρων και τη μειωμένη λειτουργία των αμυντικών μηχανισμών του οργανισμού και κυρίως των T λεμφοκυττάρων.¹

Τροποποίηση B κύτταρων στην νόσο Covid-19

Εκτός από τα T λεμφοκύτταρα υπάρχουν και τα B κύτταρα του οργανισμού που παίζουν πρωταρχικό ρόλο στη χυμική ανοσία και την ανοσολογική μνήμη του οργανισμού. Η αύξηση ή η μείωσή τους, σύμφωνα με μελέτες που έγιναν, φάνηκε ότι καθορίζεται συγκεκριμένα από τη σοβαρότητα της νόσου Covid-19. Υπάρχουν πολλά είδη B κυττάρων που συμβάλλουν σε διαφορετικές λειτουργίες του οργανισμού και με διαφορετικά χαρακτηριστικά. Έγινε μελέτη στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με ηπία, μέτρια, σοβαρή και κρίσιμη νόσο Covid-19, και συγκρίθηκαν με υγιείς συμμετέχοντες, ελήφθησαν υπόψη τα συμπτώματα, το φύλλο, η ηλικία και οι συνοσηρότητες των συμμετεχόντων στην μελέτη. Αναλύθηκαν κυρίως οι υποπληθυσμοί των B κυττάρων με κυτταρομετρία ροής και αξιολογήθηκαν οι στατιστικά σημαντικές διαφορές των κυτταρικών πληθυσμών.

Μη στατιστικά σημαντική αύξηση στους ασθενείς με Covid-19 βρέθηκε στο σύνολο των $CD19^+$ B κυττάρων κυρίως στους ασθενείς με σοβαρή και κρίσιμη νόσο σε σχέση με τους υγιείς συμμετέχοντες στην μελέτη. Μελετήθηκαν διάφορες υποομάδες των B κυττάρων και βρέθηκαν διαφοροποιημένα κύτταρα μνήμης καθώς επίσης χαρακτηριστικές αλλαγές παρατηρήθηκαν στο τμήμα DN ($CD27^- IgD^-$) των B κυττάρων. Τα $DN1$ ($CD21^+ CD11c^-$) κύτταρα είναι μειωμένα σε ασθενείς σε σοβαρή και κρίσιμη νόσο. Αντίθετα, τα $DN2$ ($CD21^- CD11c^+$) B κύτταρα σημειώνουν σημαντική αύξηση στη σοβαρή και κρίσιμη νόσο, ενώ η πιο σημαντική αλλαγή παρατηρήθηκε στα $DN3$ B κύτταρα ($CD21^- CD11c^-$) καθώς αυξάνονται σταδιακά με την πρόοδο της νόσου προς το σοβαρό και το κρίσιμο στάδιο. Η υπεροχή αυτών των κυττάρων μπορεί να προβλέψει την πιθανότητα σοβαρής νόσησης, όπως αυτή ορίζεται με βάση τους δείκτες φλεγμονής, που αυξάνονται από τον ιό, όπως η CRP, φερριτίνη, LDH, Δ διμερή, τροπονίνη και τα λεμφοκύτταρα. Φάνηκε ότι η παρουσία άλλων, ανώριμων κυρίως, υποομάδων B κυττάρων είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια που χρήζουν οξυγονοθεραπεία με υψηλές ροές ή ακόμη και επεμβατικό μηχανικό αερισμό. Η μελέτη των B κυττάρων με τις σύγχρονες μεθόδους που υπάρχουν είναι σημαντική, πρωταρχικά, για τη μελέτη και την δραστικότητα των εμβολίων, αφού ευθύνονται για τη δημιουργία αντισωμάτων και την ειδική ανοσία στην οποία στοχεύουν τα εμβόλια. Είναι, επίσης σημαντική για την άμεση έναρξη της ήδη υπάρχουσας θεραπείας αλλά και την κλιμάκωση αυτής αναλόγως της σοβαρότητας της νόσου, η οποία αποδεικνύεται με την αύξηση ή τη μείωση διαφόρων ειδικών B κυττάρων π.χ. τη μείωση των B κυττάρων μνήμης στη σοβαρή νόσο από Covid 19, όπως έχει ήδη αποδειχτεί.²

Το φλεγμονόσωμα NLRP3 ως δείκτης φλεγμονής σε ασθενείς με Covid-19

Στην διάρκεια της πανδημίας λόγω του μεγάλου πληθυσμού ασθενών μελετήθηκαν διαφορετικές παράμετροι της χυμικής ανοσίας, ανάμεσα σε αυτές

είναι και το φλεγμονόσωμα *NLRP3*. Το φλεγμονόσωμα είναι πολύ σημαντικό για την φλεγμονή γιατί είναι υπεύθυνο για την ωρίμανση και την κυκλοφορία των κυτοκινών και ειδικά της *IL-1β*. Η ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος από την νιγηρισίνη, μια βακτηριακή τοξίνη, αυξάνεται όσο αυξάνεται η βαρύτητα της νόσου. Με αυτόν τον τρόπο αυξάνεται και η απελευθέρωση της *IL-1β* μέσω της ενεργοποιημένης κασπάσης-1 από το φλεγμονόσωμα. Λαμβάνοντας τα παραπάνω υπόψη η πρόοδος της νόσου και η επικινδυνότητα αυτής μπορούν να αξιολογηθούν με την μέτρηση της ενεργοποιημένης κασπάσης-1 από το φλεγμονόσωμα *NLRP3*. Μελετήθηκαν δείγματα αίματος από ασθενείς με Covid-19, οι οποίοι χωρίστηκαν σε 4 ομάδες ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου (ήπια, μέτρια, σοβαρή και κρίσιμη), και δείγματα αίματος από υγιείς συμμετέχοντες στην μελέτη. Αναλύθηκαν κάποια χαρακτηριστικά του φλεγμονοσώματος, συγκεκριμένα οι δυο υποπληθυσμοί ουδετερόφιλων, *CD66b+CD16^{high}* και *CD66b+CD16^{dim}*, η ενεργοποιημένη κασπαση-1 μέσω αυτών των κυττάρων, καθώς επίσης και άλλα κύτταρα όπως *CD45, CD16, CD10, CD15*, μέσω κυτταρομετρία ροής.

Τα αποτελέσματα έδειξαν μειωμένη τιμή της ενεργοποιημένης κασπασης-1 μέσω των ουδετερόφιλων *CD66b+CD16^{dim}* στα σοβαρά και κρίσιμα στάδια της νόσου, η οποία αυξάνεται σταδιακά με την κλινική βελτίωση του ασθενούς. Ενώ υπάρχει αύξηση της ενεργοποιημένης κασπάσης-1 μέσω των *CD66b+CD16^{high}*. Στατιστικά σημαντικοί βιοδείκτες στην πρόγνωση της νόσου, με βάση την αναπνευστική ανεπάρκεια όπως αυτή ορίζεται από το πηλίκιο SPO_2/FiO_2 , είναι η μείωση των *CD14^{dim} CD16⁺*, μη κλασσικών μονοκυττάρων καθώς και η μείωση της ενεργοποιημένης κασπασης-1 μέσω του *CD66b+CD16^{dim}*, που φανερώνουν την ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος.³

Σχέση IFN-α, IFN-β με τη σοβαρότητα της νόσου Covid-19

Η νόσος Covid-19 όπως προαναφέρθηκε μέσω πολύπλοκων διαδικασιών αυξάνει τη φλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού, με άμεση επίδραση στη

χυμική ανοσία του οργανισμού, αναλόγως τη σοβαρότητα αυτής έχουμε αύξηση ή μείωση ορισμένων φλεγμονωδών μορίων του οργανισμού.

Πραγματοποιήθηκε μια μελέτη στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια όπως αυτή ορίζεται από το πηλίκο SpO_2/FiO_2 που νοσούν από Covid-19 και ασθενείς με την ίδια βαθμού αναπνευστική ανεπάρκεια, η οποία προκαλείται από άλλους λόγους π.χ. καρδιοαναπνευστικούς. Πάρθηκαν δείγματα αίματος από τους ασθενείς, και αναλύθηκαν διαφόρων ειδών φλεγμονώδη κύτταρα, ιντερλευκίνες και ιντερφερόνες.

Τα αποτελέσματα έδειξαν χαμηλότερες τιμές IFN-α στα σοβαρότερα στάδια της νόσου ($p=0,03$). Επίσης ασθενείς με Covid-19 που ήταν σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό ($p=0,028$) και σε μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό ($p=0,01$) και επιβίωσαν είχαν υψηλότερη τιμή IFN-α από τους ασθενείς που απεβίωσαν ($p<0,05$). Σημαντική παρατήρηση ότι στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με Covid-19 (74%) η τιμή της IFN-γ ήταν σχεδόν μηδενική, ενώ από το υπόλοιπο ποσοστό των ασθενων μεγαλύτερες τιμές IFN-γ είχαν οι ασθενείς που επιβίωσαν της νόσου. Παρατηρήθηκε επίσης αύξηση της IL-1Ra, της IL-5, της IL-6 και της TNF-α σε Covid-19 ασθενείς, ενώ σημαντική είναι η μείωση των λεμφοκυττάρων ($p<0,05$) και η αύξηση της IL-10 ($p<0,01$) στους ασθενείς με Covid-19.

Δείκτες φλεγμονής όπως η CRP και η προκαλσιτονίνη (PCT), μελετήθηκαν στα δείγματα των ασθενών αυτών και παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση των τιμών, τόσο της CRP ($p=0,004$), όσο και της προκαλσιτονίνης ($p<0,001$), στους ασθενείς που δεν επιβίωσαν της νόσου. Ενώ μειωμένες τιμές IL-6 βρέθηκαν σε ασθενείς με καλύτερη πρόγνωση της νόσου, και αυξημένες τιμές IL-10 σε ασθενείς με σοβαρή νόσο Covid-19 που επιβίωσαν.

Τόσο στη σοβαρή νόσο, όσο και σε σύγκριση με ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια που δεν νοσούν από Covid-19 παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της ιντερφερόνης α (IFN-α) και της ιντερφερόνης β (IFN-β) των λεμφοκυττάρων και της ιντερλευκίνης IL-13, ενώ υπάρχει αύξηση της IL-1Ra, IL-10, IL-5, IL-6, καθώς και της CRP, και της προκαλσιτονίνης. Η μείωση της ιντερφερόνης δείχνει τη μειωμένη αντίδραση του οργανισμού στην

υπερπαραγωγή των ιντερλευκινών που συμβάλλουν στην ενεργοποίηση των φονικών κυττάρων. Η μείωση αυτή μπορεί να προβλέψει την πιθανότητα σοβαρής νόσησης, αφού η IFN-β είναι σχεδόν μηδενική και η IFN-α υπάρχει σε πολύ χαμηλές τιμές σε ασθενείς που νοσούν σοβαρά, ενώ οι τιμές αυξάνουν όσο πιο ήπια γίνεται η νόσος. Επίσης, μπορεί να οδηγήσει σε νέα θεραπευτικά μονοπάτια με την εισαγωγή της ιντερφερόνης-β στον οργανισμό. Μελέτες έδειξαν ότι η υποδόρια ή εισπνεόμενη ιντερφερόνη-β είχε θετικά αποτελέσματα σε ασθενείς τόσο σε ήπια όσο και σε σοβαρή νόσο μειώνοντας τα συμπτώματα, τις ημέρες νοσηλείας και την θνητότητα.⁴

Εφαρμογή της TPE ως θεραπεία στην νόσο Covid-19

Μια θεραπεία που εφαρμόστηκε ιδίως σε απειλητική για τη ζωή νόσο Covid-19 που εκδηλώνεται με ARDS ή σήψη ήταν η θεραπευτική πλασμαφαίρεση (Therapeutic Plasma Exchange). Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση χωρίς αντισώματα προτιμάται από την συμβατική μετάγγιση πλάσματος με αντισώματα ειδικά στη νόσο, γιατί θεωρείται πιο ασφαλές καθώς προφυλάσσει από την ανοσολογική αντίδραση του οργανισμού μέσω των αντισωμάτων σε ένα ήδη ανοσοκατασταλμένο ασθενή. Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση (TPE) μπορεί να απομακρύνει από τον οργανισμό ένα σημαντικό ποσοστό IFN-γ, IL-3, IL-10, IL-1B, IL-6, IL-8 και άλλους παράγοντες όπως η TNF-α.

Έγινε μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με απειλητική για τη ζωή νόσο Covid-19, από τους οποίους κάποιοι έλαβαν την εμπειρική θεραπεία που δίνεται για τον ιό και κάποιοι ασθενείς εκτός από την εμπειρική θεραπεία υποβλήθηκαν και σε TPE. Δεν υπήρχαν ουσιαστικές διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς των δύο ομάδων που εντάχθηκαν στην μελέτη όσο αφορά την ηλικία, τις συνοσηρότητες, το φύλλο, το BMI και την βαρύτητα της νόσου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TPE είχαν μικρότερη διάρκεια παραμονής στην ΜΕΘ ($p=0,02$) και διάρκεια σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό ($p=0,007$). Σε αυτούς τους ασθενείς παρατηρήθηκε επίσης σημαντική

αύξηση των λεμφοκυττάρων και της λειτουργίας της *ADAMTS13* (ένζυμο μεταλλοπρωτεάσης που διασπά τον παράγοντα von Willebrand) καθώς και σημαντική μείωση στις τιμές των CRP, LDH, δ Διμερή, γαλακτικού οξέος, φερριτίνης και IL-6, σημαντικών δεικτών φλεγμονής, που εμπλέκονται στην πρόοδο της νόσου.

Παρόλα αυτά δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην θνητότητα έως και την μέρα 35 της μελέτης ($p=0,09$) ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών, ούτε στον χρόνο που χρειάζεται ώστε να βγει αρνητικό το αποτέλεσμα της RT-qPCR για τον ιό ($p>0,27$). Αξίζει να σημειωθεί ότι παρατηρήθηκε μείωση στο SOFA score σε ασθενείς με κρίσιμη και σοβαρή νόσο Covid-19 που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική πλασμαφαίρεση ,πράγμα που δηλώνει μια πιο γρήγορη αποκατάσταση της λειτουργίας των οργάνων των ασθενών που επιβιώνουν.

Περισσότερες μελέτες πρέπει να γίνουν, έτσι ώστε να αποφευχθεί η πιθανή ανοσοκαταστολή, αφού με την αφαίρεση αυτή ο οργανισμός χάνει παράλληλα και στοιχεία που τον προστατεύουν, όπως οι ανοσοσφαιρίνες. Ερώτημα επίσης είναι η κατάλληλη στιγμή και τα κριτήρια με τα οποία θα πρέπει να εφαρμοστεί η θεραπευτική πλασμαφαίρεση ως θεραπεία για τη νόσο Covid-19.⁵

IL-6, βιοδείκτης πρόγνωσης σοβαρής νόσου Covid-19

Εκτός από τα αντιικά φάρμακα, λόγω της πολύπλοκης παθοφυσιολογίας της νόσου Covid-19 και του πλήθους των κυτταροκινών που απελευθερώνονται, έγινε άμεση προσπάθεια εύρεσης θεραπείας μέσω ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων. Όπως προαναφέρθηκε υπάρχουν αρκετοί βιοδείκτες που φανερώνουν την σοβαρότητα της νόσου όπως η IL-6, IL-8, TNF- α και πληθώρα άλλων. Η IL-6 είναι ένας από τους βιοδείκτες που μελετήθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν περισσότερο, παράγεται από τα λεμφοκύτταρα και η υπερέκκριση της αυξάνει την διαπερατότητα των αγγείων. Ο βιοδείκτης αυτός συνδέεται άμεσα με την σοβαρότητα της νόσου που εκδηλώνεται με την αύξηση

της CRP και με την αναπνευστική ανεπάρκεια που χρήζει οξυγονοθεραπεία σε υψηλές ροές (high flow) έως και την παρέμβαση με επεμβατικό μηχανικό αερισμό.

Πραγματοποιήθηκε μελέτη στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με επιβεβαιωμένη Covid-19 λοίμωξη. Στους ασθενείς αυτούς συσχετίστηκαν οι τιμές της IL-6 με την ακτινολογική τους επιβάρυνση, την αναπνευστική τους ανεπάρκεια με βάση τις τιμές του κορεσμού (SpO_2) και της μερικής πίεσης του οξυγόνου (PaO_2), του πυρετού και της τιμής της CRP.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν ανάλογα με το στάδιο της νόσου σε ομάδες I, IIa, IIb και III, με τις ομάδες IIb και III να συμπεριλαμβάνουν ασθενείς και με αναπνευστική ανεπάρκεια. Παρατηρήθηκε ότι η τιμή της IL-6 ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς με ήπια νόσο και αυξάνονταν καθώς η νόσος εξελίσσονταν (IIa: $p=0,0234$, IIb: $p=0.0002$ και III: $p<0.0001$). μετρήθηκε επίσης και η τιμή της CRP η οποία ήταν ανάλογη με την αύξηση της IL-6 και κατά κύριο λόγο αυξημένη στο στάδιο III.

Σημαντική παρατήρηση της μελέτης ήταν ότι η τιμή της IL-6 ήταν αυξημένη σε ασθενείς σταδίου IIb που είχαν πρόοδο νόσου σε σχέση με ασθενείς στο ίδιο στάδιο που ανάρρωσαν ($p=0,0022$). Επίσης παρατηρήθηκε αντιστρόφως ανάλογη σχέση της τιμής της IL-6 και των παραγόντων που χαρακτηρίζουν την αναπνευστική ανεπάρκεια SPO_2 και PaO_2 ($r=-0.335$, $p=0.0020$) οι οποίες μειώνονται καθώς αυξάνεται η τιμή της IL-6 ($r=-0.324$, $p=0.0075$). Επίσης η IL-6 στους επιζήσαντες ήταν χαμηλότερη ($p=0.0131$) σε σύγκριση με τους ασθενείς που απεβίωσαν ($p<0.033$).

Η IL-6 έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές μελέτες που αφορούν την εύρεση μιας θεραπείας και στοχεύουν την αναστολή της δράσης της, αλλά και την χρησιμότητά της ως προγνωστικός δείκτης της νόσου, είτε μόνη της, είτε σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες όπως το πηλίκιο που φανερώνει την σοβαρότητα της αναπνευστικής ανεπάρκειας SpO_2/FiO_2 , την τιμή της LDH, της CRP και τον λόγο πολυμορφοπύρηνων προς λεμφοκυττάρων. Μέχρι στιγμής έχει χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία για την νόσο Covid-19, ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-6, η τοσιλιζουμάμπη, η οποία χρησιμοποιείται στους ασθενείς λαμβάνοντας υπόψη τον βαθμό της αναπνευστικής τους ανεπάρκειας, της

ακτινολογικής τους εικόνας και τις τιμές των δεικτών φλεγμονής του Covid-19, όπως της φερριτίνης, των Δ-διμερή, της LDH και της CRP. Η εφαρμογή της τοσιλιζουμάμπης στην κατάλληλη φάση της νόσου αναλόγως με την σωστή τιμή της IL-6, θα είχε πιθανώς καλύτερα αποτελέσματα, για τον λόγο αυτόν θα πρέπει να εξεταστεί η εισαγωγή της IL-6 στα κριτήρια εφαρμογής της τοσιλιζουμάμπης. Φάνηκε ότι η κρίσιμη φάση της νόσου είναι περίπου από την έβδομη μέχρι την δέκατη ημέρα από την έναρξη των συμπτωμάτων και ότι η μέτρηση της IL-6, τις ημέρες αυτές, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόγνωση της νόσου, με σκοπό την άμεση θεραπευτική παρέμβαση που θα προλάβει την επιδείνωση του ασθενούς. Επίσης η μέτρησή της στους νοσηλευόμενους ασθενείς και η πτωτική της πορεία είναι δείκτης που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για το ασφαλές εξιτήριο των ασθενών αυτών.⁶

Βιοδείκτες ενδοθηλιακής βλάβης

Σημαντικός ρόλος στην πρόοδο της νόσου, είναι η ενδοθηλιακή βλάβη που προκαλεί ο SARS-COV-2 στα διάφορα όργανα αλλά κυρίως στον πνεύμονα. Για τον λόγο αυτό οι ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια που νοσοούν από Covid-19 έχουν υψηλότερες τιμές στους βιοδείκτες ενδοθηλιακής βλάβης σε σχέση με ασθενείς που έχουν τον ίδιο βαθμό αναπνευστικής ανεπάρκειας που προκαλείται από άλλη νόσο και όχι από Covid-19.

Μελετήθηκαν ασθενείς με ήπια και σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια οι οποίοι ήταν θετικοί για τον Covid-19 και ασθενείς με τον ίδιο βαθμό αναπνευστικής ανεπάρκειας που ήταν αρνητικού στον ιό. Σε αυτούς τους ασθενείς μετρήθηκαν διάφοροι δείκτες ενδοθηλιακής βλάβης όπως η ενδοθηλίνη-1, η ενδογλίνη, η θρομβομοδουλίνη, η sVCAM-1 και ο vWF συγκεκριμένες μέρες καθ' όλη τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Η ενδογλίνη και ο sVCAM-1 είχαν μεγαλύτερες τιμές την 1^η ημέρα της μελέτης στους μη επιζήσαντες ασθενείς ($p=0.023$ και $p=0.003$ αντίστοιχα).

Η sVCAM-1 και η θρομβομοδουλίνη έχουν στατιστικά σημαντική αύξηση στους ασθενείς με Covid-19 που δεν επέζησαν σε σχέση με τους ασθενείς που

ήταν αρνητικοί στον ιό ενώ χάνει τη στατιστική της σημασία με την πάροδο της νοσηλείας στους ασθενείς που επέζησαν από τη νόσο. Υψηλές τιμές του vWF ανευρέθηκαν τόσο στους ασθενείς με COVID-19 όσο και στους ασθενείς της ομάδας σύγκρισης

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων αυτών έδειξαν ότι οι ασθενείς με Covid-19, ανεξαρτήτου ηλικίας είχαν υψηλότερες τιμές sVCAM-1 και θρομβομοδουλίνης. Οι τιμές της θρομβομοδουλίνης και της sVCAM-1 αυξάνονται περισσότερο σε ασθενείς με Covid-19 σε σύγκριση με αρνητικούς ασθενείς παρόλο που το αναπνευστικό τους πηλίκο SpO_2/FiO_2 είναι παρόμοιο άρα θεωρητικά θα έπρεπε να είναι ίδια και η ενδοθηλιακή βλάβη του πνεύμονα.

Ο ελεύθερος βιοδείκτης sVCAM-1 είναι υπεύθυνος για την αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας, προκαλεί ιστική βλάβη στα όργανα και συμβάλλει στην περαιτέρω απελευθέρωση των κυτταροκινών, αποδείχτηκε ότι η χρήση της δεξαμεθαζόνης, που χρησιμοποιείται ως εγκεκριμένη θεραπεία σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια που νοσούν από Covid-19, αναστέλλει την λειτουργία του sVCAM-1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα τη μείωση της υπερφλεγμονώδους αντίδρασης του οργανισμού και της ενδοθηλιακής βλάβης, συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στην αναστολή της νόσου και την επιβίωση του ασθενούς. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες που αφορούν τους δείκτες ενδοθηλιακής βλάβης, λαμβάνοντας υπόψιν πολλές συνιστώσες, όπως η ηλικία του ασθενούς και οι συνοσηρότητες του, που επηρεάζουν τις τιμές τους, για να οδηγηθούμε πιθανώς σε νέους θεραπευτικούς δρόμους.⁷

Χρήση του HBP στην νοσο Covid-19

Ένας σημαντικός βιοδείκτης στην πρόγνωση της βακτηριακής λοίμωξης και της πιθανότητας αυτής να εξελιχθεί σε οργανική δυσλειτουργία και σε σήψη του ασθενούς είναι η δεσμευτική πρωτεΐνη της ηπαρίνης (HBP, Heparin Binding Protein) που προέρχεται από τα πολυμορφοπύρηνα. Υποδηλώνει επερχόμενη

ανεπάρκεια κυρίως των νεφρών αλλά και του πνεύμονα λόγω φλεγμονής, και βλάβης της σωστής λειτουργίας του ενδοθηλίου, κυρίως σε σηπτικούς ασθενείς, αφού η αύξησή της παρατηρήθηκε περίπου 12 ώρες πριν την εκδήλωση ανεπάρκειας του οργάνου. Τίθεται το ερώτημα αν ο βιοδείκτης αυτός μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στην νόσο από SARS-COV-2.

Έγινε μελέτη σε νοσοκομείο της Σουηδίας που συμμετείχαν νοσηλευόμενοι ασθενείς με Covid-19 στους οποίους έγινε μέτρηση της HBP μέσα σε 72 ώρες μετά την εισαγωγή τους, κατά τη διάρκεια της νοσηλείας και κατά το εξιτήριο από το νοσοκομείο. Οι τιμές της συγκρίθηκαν με αυτές των ασθενών που είχαν κριτήρια βακτηριακής ή ιογενούς σήψης (RR>25, γαλακτικό>3,5, πυρετό, SpO₂<90%, συστολική πίεση<100 mmHg και διαταραχή επιπέδου συνείδησης). Συγκρίθηκαν οι τιμές της HBP σε ασθενείς με Covid-19 και σε ασθενείς με βακτηριακή λοίμωξη. Οι τιμές των ασθενών αυτών ανευρέθηκαν στα αρχεία του νοσοκομείου πριν την έναρξη αυτής της μελέτης. Τα δείγματα αναλύθηκαν με την τεχνική ELISA, η τιμή της HBP ήταν περισσότερο αυξημένη κατά την εισαγωγή των ασθενών με Covid-19 που εξέλιξαν οργανική ανεπάρκεια ($p = 0,03$) από ότι των ασθενών με Covid-19 που δεν είχαν πρόοδο νόσου. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην τιμή της HBP στους ασθενείς με ιογενή σήψη ($p = 0,10$). Χρησιμοποιήθηκε η καμπύλη ROC για να καθοριστεί η οργανική ανεπάρκεια από τη μεγαλύτερη τιμή της HBP στις πρώτες 72 ώρες, με AUC = 0,78 και $p<0,01$ για την HBP. Παρατηρήθηκε ότι η τιμή της HBP ήταν σημαντικά αυξημένη αμέσως πριν την έναρξη της οργανικής ανεπάρκειας σε σύγκριση με τις τιμές της κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο (22,4 ng/mL vs 7,6 ng/mL, $p=0,01$), καθώς επίσης σημειώνεται πτώση της τιμής με τη βελτίωση της υγείας των ασθενών και την έξοδό τους από το νοσοκομείο.

Οι τιμές της HBP σε ασθενείς με Covid-19 μπορεί να είναι μικρότερες σε σύγκρισή με τις τιμές που έχουν οι ασθενείς με βακτηριακή λοίμωξη αλλά είναι αρκετά αυξημένες ώστε να θέσουν την υπόνοια μιας επερχόμενης οργανικής ανεπάρκειας και να δείξουν τη σοβαρότητα της νόσου. Η αύξηση της πρωτεΐνης αυτής σε ασθενείς που νοσούν από Covid-19, μπορεί να δικαιολογηθεί μόνο από την παρουσία του ιού, διότι είναι ελάχιστο το ποσοστό των ασθενών που έχουν ταυτόχρονα και βακτηριακή επιλοίμωξη. Ο βιοδείκτης αυτός μπορεί να

χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης βαρύτητας για την νοσηλεία ,για την εισαγωγή αλλά και το εξιτήριο του ασθενούς, και για την άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής αλλά ίσως και ως στόχος θεραπείας. Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, χρησιμοποιήθηκε στους νοσηλευόμενους ασθενείς ως προφυλακτική θεραπεία από θρομβώσεις που προκαλεί η νόσος, αλλά πρέπει να μελετηθεί περαιτέρω και ο ρόλος της ως προς την επίδρασή της στην HBP, καθώς παράγεται από τα πολυμορφοπύρρηνα που αυξάνονται εκθετικά σε ασθενείς με Covid-19 και προκαλεί ενδοθηλιακή βλάβη σε όργανα όπως ο πνεύμονας.⁸

SuPAR, πρώιμος βιοδείκτης σοβαρότητας νόσου

Η νόσος Covid-19 έχει μια πολύπλοκη παθοφυσιολογία. Η σοβαρότητα της όπως προαναφέραμε οφείλεται στην ενεργοποίηση των μακροφάγων και τον καταρράκτη των κυτταροκινών που εκκρίνονται από τον οργανισμό, αλλά και τη μειωμένη απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Χρησιμοποιήθηκε ως ανοσολογικός δείκτης το suPAR (Soluble urokinase plasminogen activator receptor), η διαλυτή ουσία του suPAR που εκφράζεται από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και είναι συνδεδεμένο στην επιφάνεια ενδοθηλιακών κυττάρων. Εισέρχεται στην κυκλοφορία του οργανισμού με τη διαλυτή του μορφή, αφού ενεργοποιηθεί από πρωτεΐνες που απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια της λοίμωξης. Η παρουσία του suPAR στον οργανισμό δηλώνει την μεγάλη κυκλοφορία της καλπροτεκτίνης που ανήκει στην κατηγορία των DAMPs (Danger Associated Molecular Patterns) που οδηγούν στην παραγωγή της IL-1α/β οι οποίες προάγουν την προφλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού. Η νόσος Covid-19 έχει μια οξεία κλινική πορεία με άμεση επιδείνωση της αναπνευστικής ανεπάρκειας του ασθενούς. Για το λόγο αυτό είναι πολύ σημαντική η πρώιμη αναγνώριση των ασθενών με μεγαλύτερες πιθανότητες εξέλιξης της νόσου. Έγιναν πολλές μελέτες που βασίστηκαν στην χρήση του suPAR για την πρόβλεψη της προόδου της νόσου, στις οποίες αποδείχτηκε ότι ο βιοδείκτης αυτός αυξάνεται νωρίτερα πριν τη σοβαρή νόσο σε σχέση με άλλους δείκτες φλεγμονής που χρησιμοποιήθηκαν όπως η CRP, η IL-6 και τα Δ-διμερή.

Πραγματοποιήθηκε η μελέτη SAVE στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με Covid-19 που είχαν τιμές suPAR ≥ 6 ng/mL και λοίμωξη αναπνευστικού από τον ιό. Αποκλείστηκαν οι ασθενείς με σταδίου IV κακοήθεια, τιμή pO_2 / FiO_2 κάτω από 150 mmHg, ουδετεροπενία κάτω από 1500/mm³, πρωτοπαθή ανοσοανεπάρκεια και καθημερινή λήψη κορτικοειδών $\geq 0,4$ mg / kg πρεδνιζόνης για 14 μέρες ή θεραπεία με ανοσολογικό παράγοντα, καθώς επίσης και κύηση ή γαλουχία. Έγινε τυχαιοποίηση των ασθενών, κάποιοι έλαβαν την SOC (Standard Of Care) θεραπεία για τη νόσο και άλλοι έλαβαν την SOC θεραπεία και επιπλέον 100 mg ανακίρα, αναστολέα της ιντερλευκίνης 1α και της ιντερλευκίνης 1β, υποδόρια 1 φορά την ημέρα επί 10 μέρες. Μελετήθηκαν δείγματα αίματος των ασθενών την 1^η και τη 7^η μέρα θεραπείας. Η χρήση του ανακίρα βελτίωσε το SOFA score και μείωσε τη θνητότητα ($p=0,041$) αντίστοιχα στις μέρες 14 και 30 της μελέτης.

Αποδείχθηκε ότι οι ασθενείς αυτοί είχαν καλύτερη έκβαση της νόσου, παρόλο που οι πιθανότητες να αναπτύξουν σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια ήταν μεγάλες με βάση τις τιμές του suPAR. Αποδείχτηκε ότι μειώθηκε η σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια των ασθενών με Covid-19 κατά 70%, καθώς επίσης οι μέρες νοσηλείας στη ΜΕΘ και η θνητότητα. Αποφεύχθηκε η χρήση οξυγονοθεραπείας με υψηλές ροές και ο επεμβατικός μηχανικός αερισμός, άρα αυτόματα αυξήθηκαν οι πιθανότητες της επιβίωσης των ασθενών. Το γεγονός αυτό συνδέεται άμεσα με τη χρήση του ανακίρα που βοηθά στην αύξηση των στην αύξηση του απόλυτου αριθμού λεμφοκυττάρων και στη μείωση των βιοδεικτών IL-6, SCD163 και SIL-2L (βιοδείκτες της ενεργοποίησης των μακροφάγων) σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο τη συνηθισμένη θεραπεία. Επίσης στους ασθενείς που έλαβαν ανακίρα, η παραγωγή της IL-1β και IL-10 ήταν μεγαλύτερη την ημέρα 7 της θεραπείας. Σημαντική είναι η δράση του στο πηλίκιο IL-10 / IL-6, το οποίο αυξάνεται και αποδεικνύεται έτσι η αποκατάσταση της ισορροπίας στην παραγωγή των κυτοκινών έτσι ώστε ο οργανισμός μπορεί να προστατευτεί καλύτερα με μια πιο ισορροπημένη αντιφλεγμονώδη αντίδραση.⁹

Θεραπεία με ανακίνρα υπό την καθοδήγηση του βιοδείκτη suPAR

Σε συνέχεια της μελέτης SAVE φάσης δύο, που προαναφέρθηκε, πραγματοποιήθηκε και η μελέτη SAVE-MORE, μια διπλή, τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης τρία που αποδεικνύει τη αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του ανακίνρα σε νοσηλευόμενους ασθενείς με ήπια ή μέτρια νόσο και με βασικό κριτήριο ένταξης τους τιμές suPAR $\geq 6\text{ng/ml}$. Έγινε τυχαιοποίηση των ασθενών από τους οποίους κάποιοι έλαβαν την καθορισμένη θεραπεία για τον Covid-19 και ανακίνρα και σε κάποιους άλλους αντικαταστάθηκε το ανακίνρα με placebo. Δεν υπήρχαν ουσιώδεις διαφορές σε ότι αφορά τις συνοσηρότητες και τη λοιπή φαρμακευτική αγωγή που λάμβαναν οι ασθενείς των δύο ομάδων.

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε την ημέρα 28 στην οποία το 50,4% των ασθενών που έλαβαν ανακίνρα, είχε πλήρη ανάρρωση και αρνητική PCR για τον ιό σε σχέση με το 26,5% που έλαβε placebo, ενώ απεβίωσε το 6,9% των ασθενών με σοβαρή Covid-19 πνευμονία που έλαβε placebo σε σχέση με το, μόλις, 3,2% των ασθενών που έλαβαν ανακίνρα. Επίσης οι πιθανότητες των ασθενών που έλαβαν ανακίνρα σε σχέση με το placebo, να έχουν χειρότερο 11-point WHO-score την ημέρα 28, ήταν 0,36 ($p < 0,0001$).

Παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν placebo, χρειάστηκαν θεραπεία με υψηλότερες δόσεις δεξαμεθαζόνης και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Μετρήθηκε, επίσης, το SOFA score το οποίο ήταν εμφανώς βελτιωμένο την ημέρα 7 της χορήγησης του ανακίνρα. Σημαντική θεωρείται η μείωση της διάρκειας της νοσηλείας κατά μια ημέρα σε κλινική Covid-19 και κατά τέσσερις ημέρες στη μονάδα εντατικής θεραπείας, για τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ανακίνρα. Στις εργαστηριακές εξετάσεις των ασθενών αυτών, παρατηρήθηκε αύξηση των λεμφοκυττάρων έως την ημέρα 7 της θεραπείας, μείωση της IL-6 στις ημέρες 4 και 7 της νοσηλείας καθώς επίσης και σημαντική πτώση των επιπέδων CRP την ημέρα 7.

Σημαντική είναι και η ασφάλεια των ασθενών με ανακίνρα. Η συχνότητα των σοβαρών, ανεπιθύμητων ενεργειών, ήταν συχνότερη στους ασθενείς που

έλαβαν placebo σε σχέση με τους ασθενείς υπό ανακίνρα (21,7%). Η πιο συχνή παρενέργεια που καταγράφηκε ήταν οι λοιμώξεις σε ποσοστό 8,4% σε σχέση με 15,9% των ασθενών χωρίς θεραπεία με ανακίνρα. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (και αυτές σε μικρότερο ποσοστό) ήταν η VAP, το σηπτικό σοκ, η πολυοργανική ανεπάρκεια και η πνευμονική εμβολή. Ως μη σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν η ουδετεροπενία (συχνότερη σε ασθενείς με ανακίνρα, 3% σε σχέση με 0,5% σε ασθενείς με placebo), η υπεργλυκαιμία και η αύξηση ηπατικών ενζύμων με παρόμοια συχνότητα και στις δύο ομάδες. Η χρήση του ανακίνρα, στα πρώιμα στάδια της νόσου, είναι πολύ σημαντική γιατί αποδείχτηκε ότι η κλινική και εργαστηριακή βελτίωση των ασθενών με Covid-19 με πτώση των δεικτών φλεγμονής και βελτίωση της αναπνευστικής ανεπάρκειας είναι εμφανής από την ημέρα 14 της νόσου, περίοδος κατά την οποία αναμένεται η κλινική επιδείνωση των ασθενών που νοσούν σοβαρά από Covid-19. Για αυτό το λόγο η χρήση του suPAR, ως πρώιμου δείκτη φλεγμονής, είναι πολύ σημαντική για την άμεση έναρξη θεραπείας και την αποφυγή εξέλιξης σοβαρής νόσου που οδηγεί σε βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια έως τη διασωλήνωση του ασθενούς.¹⁰

suPAR ως δείκτης υψηλής θνητότητας σε ασθενείς με Covid-19

Πραγματοποιήθηκε μια ακόμη μελέτη που είχε ως στόχο να αναλύσει αν οι τιμές του suPAR $\leq 4\text{ng/ml}$ σε Covid-19 ασθενείς είναι δείκτης χαμηλής θνητότητας στην 14η ημέρα και αν οι τιμές του suPAR $\geq 6\text{ng/ml}$ είναι δείκτης υψηλής θνητότητας και υψηλής πιθανότητας διασωλήνωσης του ασθενούς. Στη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Δανία εντάχθηκαν ασθενείς θετικοί στο Covid-19 με πυρετό, βήχα, δύσπνοια, μυϊκά και θωρακικά άλγη. Ελήφθησαν δείγματα αίματος κατά την εισαγωγή τους για μέτρηση της τιμής του suPAR. Πάρθηκε το ιστορικό των ασθενών και σημειώθηκε και η ημέρα έναρξης των συμπτωμάτων τους. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της έρευνας ήταν να βρεθεί η σχέση της τιμής του suPAR την ημέρα της εισαγωγής τους στο νοσοκομείο, με τη θνητότητα την ημέρα 14. Το δευτερογενές καταληκτικό σημείο ήταν να βρεθούν οι διαφορές των τιμών του suPAR μεταξύ θετικών και αρνητικών ασθενών για τη νόσο και να καθοριστεί η πιθανότητα βαριάς νόσησης και εξέλιξης

με συνοδό οργανική ανεπάρκεια και ανάγκη για επεμβατικό μηχανικό αερισμό. Μελετήθηκαν ασθενείς που παρουσιάστηκαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του νοσοκομείου. Η μέση τιμή του suPAR των ασθενών ήταν 4ng/ml και τα κύρια συμπτώματά τους ο βήχας και ο πυρετός. Ελήφθησαν υπόψη οι συνοσηρότητες και η διάρκεια των συμπτωμάτων τους και έγιναν εξετάσεις αίματος που συμπεριελάμβαναν τη γενική αίματος, ηλεκτρολύτες, την ηπατική και νεφρική λειτουργία και δείκτες φλεγμονής. Οι ασθενείς αυτοί χωρίστηκαν σε ομάδες ανάλογα με την τιμή του suPAR: α) suPAR ≤ 4ng/ml, β) 4ng/ml ≤ suPAR ≤ 6ng/ml και γ) suPAR ≥ 6ng/ml.

Σε 50,8% των ασθενών με τιμές suPAR ≤ 4ng/ml, το 1% των ασθενών απεβίωσε, σε 190 ασθενείς με suPAR ≥ 4ng/ml, απεβίωσαν 33 (17%), ως αποτέλεσμα η τιμή suPAR < 4ng/ml έχει αρνητική προγνωστική αξία (NPV) για τη θνητότητα 99,0% ,και σε τιμές πάνω από 4ng/ml, θετική προγνωστική αξία (PPV) 17,4% , με ευαισθησία 94,3% και ειδικότητα 55,3%. Από 92 ασθενείς με τιμές suPAR ≥ 6ng/ml, 16 από αυτούς (17,4%) απεβίωσαν μέχρι την 14^η ημέρα, με NPV 93,4% και PPV 17,4% , ειδικότητα 78,3% και ευαισθησία 48,6%.

Συγκρίθηκαν επίσης τα συμπτώματα των ασθενων, η διάρκεια τους, η διάρκεια της νοσηλείας τους και ο χρόνος μέχρι την επιδείνωση τους που καταλήγει σε οργανική ανεπάρκεια, με τις τιμές του suPAR. Ασθενείς με συμπτώματα, θετικοί στον Covid-19 και τιμές suPAR ≤ 4ng/ml είχαν περισσότερες πιθανότητες εξιτηρίου στις πρώτες 24 ώρες απ' ότι ασθενείς με πιο μεγάλες τιμές suPAR, ενώ οι ασθενείς με suPAR > 6ng/ml ήταν πιο πιθανό να παραμείνουν στο νοσοκομείο μέχρι και την 14^η ημέρα. Περισσότεροι ασθενείς με suPAR > 6ng/ml έλαβαν θεραπεία με αγγειοσυσπαστικά και τέθηκαν σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό ,σε σύγκριση πάντα με ασθενείς που είχαν τιμές suPAR < 4ng/ml (p<0,001). Ελάχιστοι ήταν οι ασθενείς με τιμές suPAR > 6ng/ml που ανέπτυξαν νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια.

Το suPAR είναι βιοδείκτης σοβαρής νόσου και θνητότητας και σε άλλες ιογενείς λοιμώξεις εκτός από τον Covid-19. Μελετήθηκαν και οι διαφορές στις τιμές του ανάμεσα σε θετικούς και αρνητικούς ασθενείς για τον Covid-19. Οι

θετικοί ασθενείς είχαν υψηλότερες τιμές suPAR, ηπατικών ενζύμων, κρεατινίνης, CRP και LDH, ενώ είχαν χαμηλότερες τιμές λεμφοκυττάρων και αιμοπεταλίων.

Οι ασθενείς θετικοί στον Covid-19 με τιμές suPAR < 4ng/ml δεν παρουσίασαν πρόοδο νόσου και δεν οδηγήθηκαν στο σημείο του επεμβατικού μηχανικού αερισμού ή του θανάτου, ενώ από τους 44 ασθενείς με suPAR > 4ng/ml, 12 διασωληνώθηκαν ή πέθαναν. Με βάση τα παραπάνω θεωρήθηκε ότι η τιμή suPAR ίση με 4ng/ml έχει θετική προγνωστική αξία (PPV) για τον κίνδυνο θανάτου ή διασωλήνωσης 27,2% και αρνητική προγνωστική αξία (NPV) 100%, ειδικότητα 46,7% και ευαισθησία 100%. Από 22 ασθενείς με suPAR ≥ 6ng/ml, 7 διασωληνώθηκαν ή πέθαναν (31,8%), με θετική προγνωστική αξία (PPV) 31,8%, αρνητική προγνωστική αξία (NPV) 90%, ευαισθησία 58,3% και ειδικότητα 81,7%.

Κανένας από τους 25 ασθενείς της μελέτης με suPAR ≤ 4ng/ml δεν χρειάστηκε οξυγονοθεραπεία ή μηχανικό επεμβατικό αερισμό κατά την διάρκεια της νοσηλείας του, ούτε ανέπτυξε νεφρική βλάβη ή απεβίωσε (NPV 100%), ενώ από τους ασθενείς που είχαν suPAR ≥ 6ng/ml, απεβίωσε το 26,5% με θετική προγνωστική αξία (PPV) 27,0%.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι τιμές suPAR ≤ 4ng/ml σε θετικούς Covid-19 ασθενείς, σχετίζονται με χαμηλής πιθανότητας θνητότητα έως την ημέρα 14 (NPV 99%), ενώ τιμές suPAR ≥ 6ng/ml, σχετίζονται με παρατεταμένες νοσηλείες, με οργανική και αναπνευστική ανεπάρκεια και με αυξημένη θνητότητα. Οι ασθενείς με τιμές suPAR από 4ng/ml έως 6ng/ml θα πρέπει να είναι σε στενή παρακολούθηση από το ιατρικό προσωπικό για τυχόν άμεση επιδείνωση της νόσου. Το suPAR αποδείχτηκε πρώιμος δείκτης σοβαρότητας νόσου και αναγκαιότητας άμεσης φαρμακευτικής παρέμβασης καθώς και σημαντικός δείκτης θνητότητας σε ασθενείς με Covid-19.¹¹

Ειδικό Μέρος

Κλινική Μελέτη

Η SAVE είναι μια συνεχιζόμενη ανοικτή μη τυχαιοποιημένη μελέτη που διεξάγεται σε έξι κέντρα μελέτης στην Ελλάδα (αριθμός EudraCT 2020-001466-11. Έγκριση της Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας 38/20; Έγκριση του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων ISO 28/20. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) εγγραφή NCT04357366).

Οι ασθενείς που εντάχθηκαν ήταν ενήλικες που νοσηλεύτηκαν με επιβεβαιωμένη λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2 με real-time PCR από ρινοφαρυγγικό επίχρισμα, ακτινολογικά ευρήματα συμβατά με λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού (LRTI) και τιμή suPAR πλάσματος ≥ 6 $\mu\text{g/L}$ χρησιμοποιώντας το kit γρήγορης διαλογής suPARnostic (Virogates S/A, Blokken 45, 3460 Birkerød, Δανία). Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν, οποιαδήποτε κακοήθεια σταδίου IV, οποιαδήποτε απόφαση μη διασωλήνωσης, ο λόγος μερικής πίεσης οξυγόνου προς το ποσοστό εισπνεόμενου οξυγόνου (pO_2/FiO_2) να είναι μικρότερος από 150 mmHg, ανάγκη για επεμβατικό μηχανικό αερισμό ή μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό υπό θετική πίεση (NIV), κάθε πρωτοπαθή ανοσοανεπάρκεια, ουδετεροπενία ($<1500/\text{mm}^3$), οποιαδήποτε πρόσληψη κορτικοστεροειδών σε ημερήσια δόση $\geq 0,4$ mg/kg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμη της, τις τελευταίες 15 ημέρες, κάθε βιολογική θεραπεία κατά των κυτταροκινών τον τελευταίο μήνα, και περίπτωση εγκυμοσύνης ή θηλασμού.

Συσχέτιση επιβίωσης μεταξύ χρονικής καθυστέρησης από την έναρξη των συμπτωμάτων και της έναρξης του ανακίνρα

Κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν, ήταν δεδομένα που αφορούσαν την έναρξη των συμπτωμάτων του Covid-19. Σε αυτή την ανάλυση συμμετείχαν 698 από τους 717 ασθενείς, καθώς σε 19 ασθενείς ο ακριβής χρόνος εμφάνισης των συμπτωμάτων δεν μπορούσε να καθοριστεί από τους ίδιους τους ασθενείς. Διερευνήθηκε εάν αυτή η χρονική

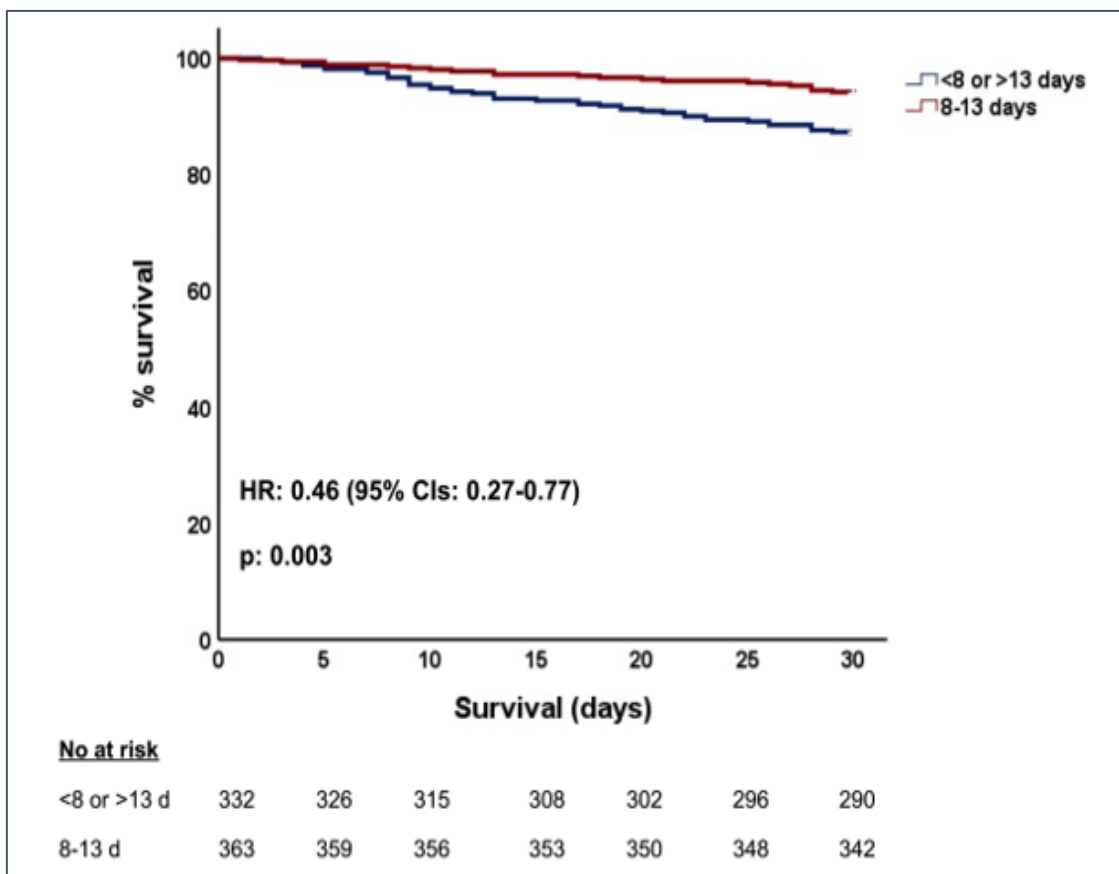
συσχέτιση μεταξύ του χρονικού πλαισίου της έναρξης των συμπτωμάτων και της συχνότητας εμφάνισης SRF μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ανακίνρα μπορεί επίσης να έχει αντίκτυπο στη θνητότητά τους. Μεταξύ των 698 ασθενών, η θνητότητα την ημέρα 30 ήταν διαθέσιμη για 695 ασθενείς, γιατί τρεις ασθενείς δεν εμφανίστηκαν για την προγραμματισμένη παρακολούθηση. Η ανάλυση επιβίωσης έδειξε ότι η θνητότητα την ημέρα 30 των ασθενών που ξεκίνησαν ανακίνρα εντός 8 έως 13 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων ήταν 6,1% (95% CIs 4,0- 9,0%) και των ασθενών που ξεκίνησαν ανακίνρα σε διάστημα πριν από 8 ημέρες ή μετά από 13 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων ήταν 12,7% (95% CIs 9,5- 16,7%) (**Σχήμα 1**).

Σε επόμενο στάδιο, διερευνήθηκε εάν αυτή η χρονική συσχέτιση μεταξύ του χρονικού πλαισίου της έναρξης των συμπτωμάτων και της συχνότητας εμφάνισης SRF μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ανακίνρα μπορεί επίσης να έχει αντίκτυπο στη θνητότητά τους. Μεταξύ 698 ασθενών, η θνητότητα την ημέρα 30 ήταν διαθέσιμη για 571 ασθενείς, καθώς η επαλήθευση των πηγών δεδομένων δεν έχει ολοκληρωθεί για όλους. Η ανάλυση επιβίωσης έδειξε ότι η επιβίωση την ημέρα 90 των ασθενών που έλαβαν ανακίνρα εντός 8 έως 13 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων ήταν παρατεταμένη, σε σύγκριση με τους ασθενείς που ξεκίνησαν ανακίνρα πριν από τις 8 ημέρες ή περισσότερο από τις 13 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων (**Σχήμα 2**).

Μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση με βάση το μοντέλο ανάλυσης επιβίωσης του Cox, έγινε για να αξιολογήσει τα ευρήματα της επίδρασης του χρονικού πλαισίου από την έναρξη συμπτωμάτων και της έναρξης του ανακίνρα στη θνητότητα την ημέρα 30. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**. Η μονομεταβλητή ανάλυση περιλάμβανε τις μεταβλητές που ήταν διαφορετικές μεταξύ των δύο υποομάδων (δηλαδή των ασθενών που ξεκινούν ανακίνρα 8-13 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων και των ασθενών που ξεκινούν ανακίνρα πριν από τις 8 ημέρες ή μετά από τις 13 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων) κατά την έναρξη της. Η αναπνευστική αναλογία δεν αναλύθηκε, δεδομένου ότι οι πληροφορίες αυτές περιλαμβάνονται στην ταξινόμηση σοβαρότητας του WHO. Η πολυμεταβλητή ανάλυση πραγματοποιήθηκε μόνο με τις μεταβλητές που διαπιστώθηκε ότι ήταν στατιστικά

διαφορετικές κατά την μονομεταβλητή ανάλυση. Η ανάλυση έδειξε ότι οι μόνες μεταβλητές που προστάτευαν από το θάνατο, ήταν η έναρξη του ανακίνρα μέσα σε ένα χρονικό διάστημα από 8 έως 13 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Οι ακόλουθες τέσσερις μεταβλητές ήταν παράγοντες κινδύνου θανάτου: σοβαρή νόσος COVID-19 σύμφωνα με την ταξινόμηση του WHO, ιστορικό στεφανιαίων καρδιακών παθήσεων, κοιλιακή μαρμαρυγή, θεραπεία με πιπερακιλίνη/ταζομπακτάμη και θεραπεία με καρβαπενέμες. Η ερμηνεία μας για τη συσχέτιση της συνταγογράφησης των αντιβιοτικών με τη συχνότητα εμφάνισης SRF είναι ότι τα συνταγογραφούμενα αντιβιοτικά αντικατοπτρίζουν τη στάση των θεραπόντων ιατρών για τη σοβαρότητα της νόσου COVID-19, δηλαδή η πιπερακιλίνη/ταζομπακτάμη και οι καρβαπενέμες συνταγογραφήθηκαν στους ασθενείς που νοσούσαν πιο σοβαρά σύμφωνα με την ιατρική κρίση.

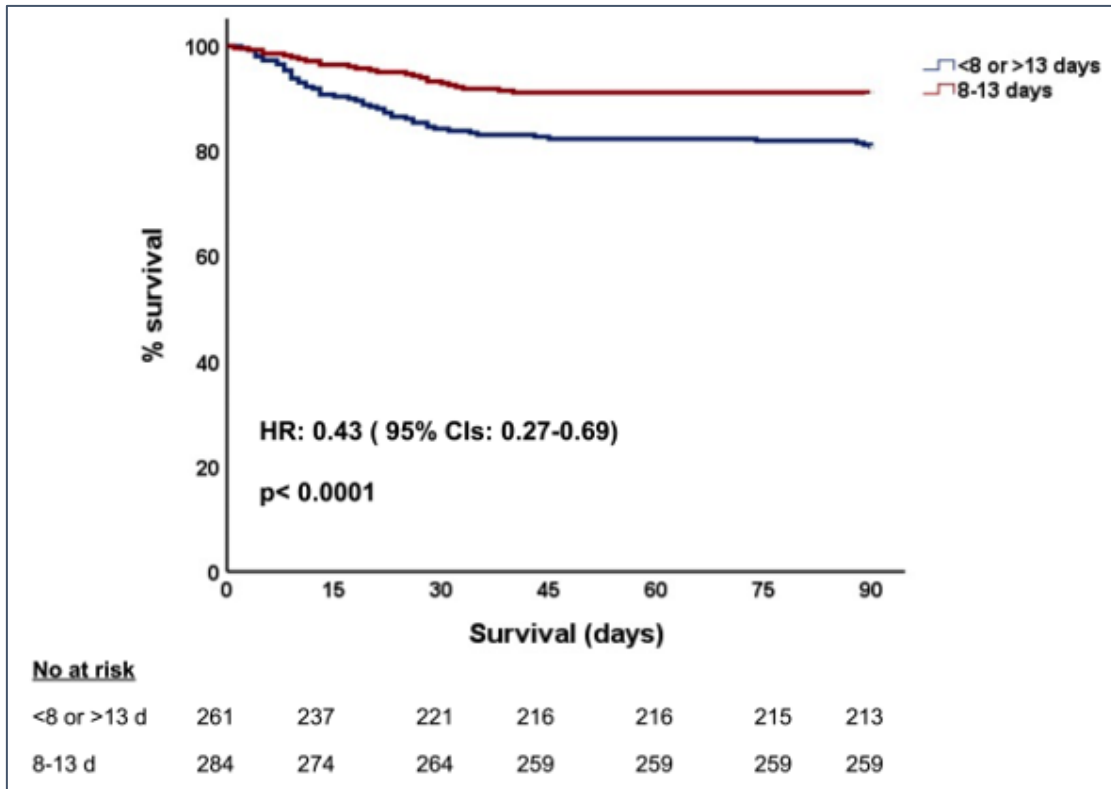
Προκειμένου να εξηγηθεί γιατί οι ασθενείς που έλαβαν ανακίνρα εντός του χρονικού πλαισίου των 8 έως 13 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων είχαν καλύτερη πορεία της νόσου σε σύγκριση με τους ασθενείς που ξεκίνησαν ανακίνρα πριν από τις 8 ημέρες ή μετά από 13 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, μετρήθηκαν οι τιμές του suPAR, της ιντερλευκίνης (IL)-6, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της φερριτίνης, την ημέρα έναρξης του ανακίνρα. Η τιμή της CRP και της φερριτίνης, αλλά όχι του suPAR και της IL-6, ήταν σημαντικά μεγαλύτερες μεταξύ των ασθενών που ξεκίνησαν ανακίνρα 8 έως 13 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς έχουν την μεγαλύτερη προφλεγμονώδη αντίδραση, 8 έως 13 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων και αυτό μπορεί να εξηγήσει γιατί αυτοί οι ασθενείς είχαν το μεγαλύτερο όφελος από την αντιφλεγμονώδη δράση του ανακίνρα.



Σχήμα 1. Θνητότητα την ημέρα 30.

Οι ασθενείς διακρίνονται σε εκείνους που η θεραπεία με anakinra ξεκίνησε εντός χρονικού διαστήματος 8-13 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων και σε αυτούς που η θεραπεία με anakinra ξεκίνησε εντός χρονικού διαστήματος μικρότερου των 8 ημερών ή μεγαλύτερου των 13 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων.

Συντομογραφίες CI: confidence interval (διαστήματα αξιοπιστίας). HR: hazard ratio (λόγος κινδύνου)



Σχήμα 2. Ανάλυση επιβίωσης μέχρι την ημέρα 90. Η ανάλυση αυτή περιλαμβάνει λιγότερους ασθενείς, καθώς η επαλήθευση της πηγής δεδομένων δεν είχε ολοκληρωθεί για 127 ασθενείς.

Οι ασθενείς διακρίνονται σε εκείνους που η θεραπεία με anakinra ξεκίνησε εντός χρονικού διαστήματος 8-13 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων και σε που η θεραπεία με anakinra ξεκίνησε εντός χρονικού διαστήματος μικρότερου των 8 ημερών ή μεγαλύτερου των 13 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων.

Συντομογραφίες CI: confidence interval (διαστήματα αξιοπιστίας). HR: hazard ratio (λόγος κινδύνου)

Πίνακας 1. Μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση με βάση το μοντέλο ανάλυσης του Cox, ανάλυση με μεταβλητές που σχετίζονται με τη θνητότητα την ημέρα 30.

Μεταβλητές	Επιζήσαντες (n=631)	Μη- επιζήσαντες (n=64)	Μονομεταβλητή ανάλυση		Πολυμεταβλητή ανάλυση	
			HR (95% CIs)	p	HR (95% CIs)	p
Έναρξη του ανακίνρα 8-13 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, n (%)	341 (54.0)	22 (34.4)	0.46 (0.27- 0.77)	0.003	0.49 (0.29- 0.84)	0.009
Σοβαρή COVID-19 νόσος (WHO), n (%)	456 (72.3)	59 (92.2)	3.83 (1.66- 8.86)	0.002	2.89 (1.14- 7.40)	0.026
Ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, n (%)	149 (23.6)	25 (39.1)	2.10 (1.29- 3.43)	0.003	*	
Ιστορικό υπέρτασης, n (%)	248 (39.3)	36 (56.3)	1.99 (1.23- 3.22)	0.005	*	
Ιστορικό ΧΑΠ, n (%)	39 (6.2)	9 (14.1)	2.10 (1.04- 4.24)	0.038	*	
Ιστορικό στεφανιαίας νόσου, n (%)	65 (10.3)	12 (18.8)	1.98 (1.06- 3.72)	0.032	2.64 (1.37- 5.12)	0.004
Ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, n (%)	18 (2.9)	8 (12.5)	3.92 (1.87- 8.19)	<0.0001	*	
Ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής, n (%)	34 (5.4)	19 (29.7)	5.30 (3.12- 9.01)	<0.0001	3.94 (2.27- 6.86)	<0.0001
Standard-of-care θεραπεία σύμφωνα με τον WHO, n (%)	553 (87.6)	54 (84.4)	0.74 (0.39- 1.42)	0.748	**	
Θεραπεία με κεφαλοσπορίνη ^{3ης} γενιάς, n (%)	369 (58.3)	26 (40.6)	0.46 (0.28- 0.76)	0.002	*	

Θεραπεία με πιπερακιλλίνη/ταζομπα κτάμη, n (%)	91 (14.4)	28 (43.8)	4.01 (2.48- 6.49)	<0.0001	2.72 (1.61- 4.58)	<0.0001
Θεραπεία με καρβαπενέμες, n (%)	33 (5.2)	21 (32.8)	6.81 (4.12- 11.27)	<0.0001	4.26 (2.39- 7.60)	<0.0001
Θεραπεία με ρεμδεσιβίρη, n (%)	234 (37.1)	24 (37.5)	0.96 (0.59- 1.59)	0.898	**	

*Μεταβλητές που ελήφθησαν στην εξίσωση αλλά αφαιρέθηκαν μετά από πέντε βήματα ανάλυσης.

**Μεταβλητή που δεν ελήφθη στην εξίσωση, καθώς δεν ήταν στατιστικά σημαντική στην μονομεταβλητή ανάλυση.

Συντομογραφίες CI: (confidence interval) διάστημα αξιοπιστίας. COPD: chronic obstructive pulmonary disease ΧΑΠ: χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. HR (hazard ratio): λόγος κινδύνου, SD: (standard deviation): τυπική απόκλιση· SOFA (sequential organ failure assessment): εκτίμηση εξέλιξης ανεπάρκειας οργάνων. WHO:(World Health Organization) ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας.

Συμπεράσματα

Η νόσος Covid-19 είναι μια ταχέως εξελισσόμενη νόσος που ανά πάσα στιγμή μπορεί να οδηγήσει, ακόμη και έναν νέο ηλικιακά ασθενή χωρίς συνοσηρότητες σε σοβαρή πνευμονία με οξεία αναπνευστική δυσχέρεια έως και τη χρήση επεμβατικού ή μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού. Για το λόγο αυτό μια μελέτη σαν τη SAVE θεωρείται ζωτικής σημασίας για την εύρεση της κατάλληλης θεραπείας, αλλά και της κατάλληλης χρονικής στιγμής που θα δοθεί αυτή ώστε να αποφευχθεί η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, αν μειωθούν οι νοσηλείες, αλλά και η θνητότητα από τον Covid-19.

Η διαλογή των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη ήταν τέτοια που δεν μπορεί να αμφισβητηθεί η επίδραση του ανακίνρα στη βελτίωση της νόσου Covid-19, αφού στη μελέτη δε συμμετείχαν ασθενείς που η χρόνια φαρμακευτική τους αγωγή ή οι συνοσηρότητες τους ή το στάδιο της νόσου θα μπορούσαν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα της θεραπείας με το ανακίνρα. Αξιοσημείωτος είναι επίσης ο τρόπος που έγινε η παράλληλη σύγκριση των ασθενών που έλαβαν μόνο την SOC θεραπεία που είχε τα ίδια ακριβώς κριτήρια αποκλεισμού και ένταξης με τη μελέτη SAVE και νοσηλεία την ίδια χρονική περίοδο που διεξάχθηκε η μελέτη. Θα πρέπει να σημειωθεί το γεγονός ότι όλοι οι ασθενείς αυτοί είχαν τιμές suPAR ≥ 6 ng/ml.

Η συλλογή δείγματος και από τις δύο ομάδες έγινε πριν την έναρξη της θεραπείας και την έβδομη μέρα χορήγησης της αγωγής, όπου μετρήθηκαν και τις δύο μέρες, η παραγωγή ιντερλευκινών IL-1 β , IL-10, IL-6 καθώς και τιμές δεικτών φλεγμονής όπως CRP, φερριτίνη και άλλοι φλεγμονώδεις παράγοντες. Βρέθηκε ότι η παραγωγή της IL-10 και IL-1 β την 7^η μέρα θεραπείας ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν ανακίνρα, καθώς αυξημένο βρέθηκε το πηλίκο IL-10 προς IL-6, γεγονός που σημαίνει ότι το ανακίνρα παίζει σημαντικό ρόλο στην αναστολή της προφλεγμονώδους αντίδρασης του οργανισμού, ώστε να προφυλαχθεί ο ασθενής από την εξέλιξη της νόσου με SRF. Τα στοιχεία της μελέτης έδειξαν ότι το ανακίνρα προφυλάσσει από την εξέλιξη σε σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια και μειώνει τις πιθανότητες να καταλήξει ο ασθενής σε επεμβατικό ή μη

επεμβατικό μηχανικό αερισμό έως την ημέρα 14. Επίσης μειώνεται η θνητότητα των ασθενών αυτών. Σημειώθηκε πιο γρήγορη βελτίωση στο SOFA score γεγονός που σημαίνει ότι το ανακίνρα βοηθάει την πιο γρήγορη ανάρρωση και αποκατάσταση της ομαλής λειτουργίας των οργάνων.

Σημαντικό γεγονός αποτελεί και το κατάλληλο χρονικό διάστημα έναρξης θεραπείας με ανακίνρα, έτσι ώστε να υπάρξει η μέγιστη αποτελεσματικότητα της δράσης του, ανάμεσα στο χρονικό διάστημα από 8 έως 13 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων τους είχαν καλύτερη πορεία νόσου. Η επιβίωση τους ήταν μεγαλύτερη από την επιβίωση των ασθενών που έλαβαν ανακίνρα ως θεραπεία πριν την 8^η μέρα ή μετά τη 13^η μέρα από την έναρξη των συμπτωμάτων τους. Στους ασθενείς αυτούς βρέθηκαν τις ημέρες αυτές αυξημένες κατά πολύ οι τιμές CRP και φερριτίνης σε σύγκριση με τις υπόλοιπες μέρες που νόσησαν. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει μεγαλύτερη προφλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού τις ημέρες αυτές.

Καταλήγοντας, η θεραπεία με το ανακίνρα στους ασθενείς που έχουν συμπτώματα από την 8^η έως τη 13^η μέρα και βιοδείκτη suPAR ≥ 6 ng/ml τους προφυλάσσει από την εξέλιξη σοβαρής νόσου με σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια και από τη διασωλήνωση. Μειώνει τις μέρες νοσηλείας, άρα προστατεύει και το σύστημα υγείας από την υπερφόρτωση λόγω του μεγάλου όγκου των κρουσμάτων, καθώς επίσης μειώνει και τη θνητότητα των ασθενών που νοσούν από Covid-19, και όλα αυτά χωρίς να έχουν καταγραφεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου.

Βιβλιογραφία

1. Zhang Q, Meng Y, Wang K, Zhang X, Chen W, Sheng J, et al. Inflammation and Antiviral Immune Response Associated with Severe Progression of COVID-19. *Front Immunol.* 2021 Feb 18; 12:631226. doi: 10.3389/fimmu.2021.631226. PMID: 33679778; PMCID: PMC7930228.
2. Sosa-Hernández VA, Torres-Ruíz J, Cervantes-Díaz R, Romero-Ramírez S, Páez-Franco JC, Meza-Sánchez DE, et al. B Cell Subsets as Severity-Associated Signatures in COVID-19 Patients. *Front Immunol.* 2020 Dec 3; 11:611004. doi: 10.3389/fimmu.2020.611004. PMID: 33343585; PMCID: PMC7744304.
3. Courjon J, Dufies O, Robert A, Bailly L, Torre C, Chirio D, et al. Heterogeneous NLRP3 Inflammasome signature in circulating myeloid cells as a biomarker of COVID-19 severity. *Blood Adv.* 2021 Mar 9;5(5):1523-1534. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003918. PMID: 33683342; PMCID: PMC7942161.
4. Contoli M, Papi A, Tomassetti L, Rizzo P, Vieceli Dalla Sega F, Fortini F, et al. Blood Interferon- α Levels and Severity, Outcomes, and Inflammatory Profiles in Hospitalized COVID-19 Patients. *Front Immunol.* 2021 Mar 9; 12:648004. doi: 10.3389/fimmu.2021.648004. PMID: 33767713; PMCID: PMC7985458.
5. Faqih F, Alharthy A, Abdulaziz S, Balhamar A, Alomari A, AlAseri Z, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with life-threatening COVID-19: a randomised controlled clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2021 May;57(5):106334. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106334. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33838224; PMCID: PMC8024223.
6. Santa Cruz A, Mendes-Frias A, Oliveira AI, Dias L, Matos AR, Carvalho A, et al. Interleukin-6 Is a Biomarker for the Development of Fatal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pneumonia. *Front Immunol.* 2021 Feb 18; 12:613422. doi: 10.3389/fimmu.2021.613422. PMID: 33679753; PMCID: PMC7930905.

7. Vieceli Dalla Sega F, Fortini F, Spadaro S, Ronzoni L, Zucchetti O, Manfrini M, et al. Time course of endothelial dysfunction markers and mortality in COVID-19 patients: A pilot study. *Clin Transl Med*. 2021 Mar;11(3): e283. doi: 10.1002/ctm2.283. PMID: 33784001; PMCID: PMC7919132.
8. Mellhammar L, Thelaus L, Elén S, Fisher J, Linder A. Heparin binding protein in severe COVID-19-A prospective observational cohort study. *PLoS One*. 2021 Apr 6;16(4): e0249570. doi: 10.1371/journal.pone.0249570. PMID: 33822821; PMCID: PMC8023466.
9. Kyriazopoulou E, Panagopoulos P, Metallidis S, Dalekos GN, Poulakou G, Gatselis N, et al. An open label trial of anakinra to prevent respiratory failure in COVID-19. *Elife*. 2021 Mar 8;10: e66125. doi: 10.7554/eLife.66125. PMID: 33682678; PMCID: PMC8034977.
10. Kyriazopoulou, E., Poulakou, G., Milionis, H. et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med* 27, 1752–1760 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01499-z>
11. Altintas I, Eugen-Olsen J, Seppälä S, et al. suPAR Cut-Offs for Risk Stratification in Patients with Symptoms of COVID-19. *Biomarker Insights*. January 2021. doi:10.1177/117727192111034685