

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

ΛΟΥΚΑΣ ΧΑΤΖΗΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Οι βιολογικές θεραπείες στην αντιμετώπιση της νόσου
Covid-19»**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων Ε. Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης (επιβλέπων)

Αναπλ. Καθηγήτρια Παθολογίας-Λοιμωξιολογίας Μ. Ψυχογιού (μέλος)

Αναπλ. Καθηγήτρια Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας Σ. Παπαδόδημα (μέλος)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ανθρωπότητα από τον Δεκέμβριο του 2019 βιώνει μία νέα πανδημία από τον ιό SARS-CoV-2 επιφέροντας σεισμικές αλλαγές στις ζωές όλων μας. Εκατομμύρια ανθρώπων έχουν πεθάνει ως αποτέλεσμα της πνευμονίας που επιφέρει ο ιός SARS-CoV-2 σε παγκόσμιο επίπεδο παρά τα πρωτοφανή μέτρα περιορισμού που εφαρμόστηκαν. Η ανάλυση των κλινικών χαρακτηριστικών αυτών των ασθενών έδειξε ότι η φυσική πορεία της νόσου, γνωστή με το ακρωνύμιο Covid-19, είναι πολλές φορές απρόβλεπτη. Πιθανότατα γενετικοί παράγοντες, νόσοι φθοράς αλλά και περιβαλλοντικοί παράγοντες (exposome) συμμετέχουν στη δυσμενή κλινική πορεία ορισμένων ασθενών. Η κατανόηση των πλειοτροπικών δράσεων του ιού και της αλληλεπίδραση με το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή φαίνεται να αποτελούν κλειδί στην αντιμετώπιση της νόσου. Δημοσιευμένα δεδομένα προτείνουν ότι η οξεία προ-φλεγμονώδης αντίδραση του ξενιστή, η οποία είναι αρχικά ευεργετική, για λόγους που δεν έχουν αποσαφηνιστεί μπορεί να εκφύγει του ελέγχου και να είναι η αιτία της παρατεταμένης καταστροφής των οργάνων στόχου. Έχοντας αυτό υπόψιν, είναι λογικό να υποθέσουμε ότι η πρόωρη θεραπεία με ένα φάρμακο που μπορεί να τροποποιήσει αποτελεσματικά την απάντηση του ξενιστή και να περιορίσει την υπερ-φλεγμονώδη αντίδραση πιθανώς να αποτρέψει την εκδήλωση σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας. Κύριος διαμεσολαβητής αυτής της υπερφλεγμονώδους αντίδρασης φαίνεται να είναι η ιντερλευκίνη 1.

Βασιζόμενοι στο νευραλγικό ρόλο που παίζει η ιντερλευκίνη 1 στη φλεγμονώδη αντίδραση, είναι πιθανό ότι η θεραπεία ασθενών με COVID-19 με ανταγωνιστή της ιντερλευκίνη 1 θα μειώσει τις πιθανότητες σοβαρής επίπτωσης από τον ιό SARS-CoV-2.

Με σκοπό να μελετήσουμε την αποτελεσματικότητα του ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης (IL)-1 (ανακίνρα) στη σοβαρή COVID-19 λοίμωξη, πραγματοποιήσαμε μια ανοικτού τύπου, μη τυχαιοποιημένη μελέτη σε 130 ασθενείς με σοβαρή COVID-19 λοίμωξη και suPAR ≥ 6 ng/ml μεταξύ Απριλίου και Σεπτεμβρίου του 2020. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε το αναπνευστικό πηλίκο κάτω από 150 mmHg το οποίο απαιτεί επιβοηθούμενο αναπνευστικό αερισμό (μηχανικό ή μη). Παράλληλα, αξιολογήθηκε η θνητότητα στις 30 μέρες, οι δείκτες φλεγμονής, καθώς και ο δείκτης WHO-

CPS. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο επιτεύχθηκε στο 22.3% των ασθενών που έλαβαν ανακίνρα μαζί με καθιερωμένη φροντίδα σε σχέση με 59.2% αυτών που ελάμβαναν μόνο θεραπεία με καθιερωμένη φροντίδα (hazard ratio, 0.30; 95% CI, 0.20–0.46). Επίσης η θνητότητα στις 30 ημέρες εμφανίστηκε μειωμένη σε αυτούς που έλαβαν ανακίνρα (11.5% των ασθενών) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (22.3%) (hazard ratio 0.49; 95% CI 0.25–0.97).

Συμπερασματικά, η χορήγηση ανακίνρα συμβάλλει σημαντικά στην κλινική βελτίωση της σοβαρής COVID-19 λοίμωξης.

SUMMARY

Since December 2019, humanity has been experiencing a new pandemic from the SARS-CoV-2 virus, bringing about seismic changes in the lives of all of us. Millions of people have died as a result of SARS-CoV-2 pneumonia worldwide despite unprecedented containment measures. The analysis of the clinical characteristics of these patients showed that the natural course of the disease, known by the acronym Covid-19, is often unpredictable. Genetic factors, degenerative diseases and environmental factors (exposome) are probably involved in the adverse clinical course of some patients. Understanding the pleiotropic actions of the virus and the interaction with the host's immune system appear to be key to treating the disease. Published data suggest that the host's acute pro-inflammatory response, which is initially beneficial, for reasons that have not been elucidated may run out of control and be the cause of the prolonged target organ destruction. With this in mind, it is reasonable to hypothesize that early treatment with a drug that can effectively modify the host response and limit the hyper-inflammatory response may prevent the onset of severe respiratory failure. A major mediator of this hyperinflammatory reaction appears to be interleukin 1.

Based on the crucial role that interleukin 1 plays in the inflammatory response, it is possible that treating patients with COVID-19 with an interleukin 1 antagonist will reduce the chances of severe morbidity from SARS-CoV-2.

In order to study the efficacy of interleukin (IL)-1 receptor antagonist (anakinra) in severe COVID-19 infection, we performed an open-label, non-randomized study in 130 patients with severe COVID-19 infection and suPAR ≥ 6 ng/ml between April and September 2020. The primary endpoint was defined as respiratory ratio below 150 mmHg necessitating mechanical or non-invasive ventilation. At the same time, mortality at 30 days, inflammation indices, as well as the 28-day WHO-CPS index were evaluated. At the same time, mortality at 30 days, inflammation indices, as well as the WHO-CPS index were evaluated. The primary endpoint was achieved in 22.3% of patients receiving kineret versus 59.2% of those receiving standard of care (hazard ratio, 0.30; 95% CI, 0.20–0.46).

Also, mortality at 30 days appeared reduced in those who received kineret (11.5% of patients) compared to the control group (22.3%) (hazard ratio 0.49; 95% CI 0.25–0.97).

In conclusion, anakinra administration significantly contributes to the clinical improvement of severe severity of COVID-19 infection.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ COVID-19

Εισαγωγή

Στα τέλη του 2019, ένας νέος κορωνοϊός που μπορεί να προκαλέσει ταχύτατα σοβαρό αναπνευστικό σύνδρομο και θανατηφόρα πνευμονία εμφανίστηκε στη Wuhan της Κίνας. Τρεις μήνες αργότερα, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας χαρακτήρισε τη την επονομαζόμενη νόσο του κορονωϊού 2019 (COVID-19) ως πανδημία προκληθείσα από τον ιό (SARS-CoV-2) (1). Η πανδημία προκάλεσε ένα βαρύτατο πλήγμα στα συστήματα ιατρικής περίθαλψης, στην οικονομική πρόοδο και την κοινωνική συνοχή σε παγκόσμιο επίπεδο. Έχει κοστίσει εκατομμύρια ζωές παγκοσμίως. Από την αρχή της πανδημίας, η επιστημονική κοινότητα ένωσε τις δυνάμεις της για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου, με στόχο την ανάπτυξη αποτελεσματικών προληπτικών και θεραπευτικών μέτρων. Η πορεία της πανδημίας ανακόπηκε επιτυχώς, από το θαυμαστό ερευνητικό έργο που οδήγησε στην ανάπτυξη αποτελεσματικών εμβολίων για τον COVID-19(2-4). Ωστόσο, εξακολουθεί να υπάρχει ανάγκη ανάπτυξης υποψηφίων φαρμάκων για τη θεραπεία ασθενών με σοβαρά κλινική εικόνα. Κατά τη διάρκεια της έκτακτης αυτής κατάστασης για τη δημόσια υγεία, η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) εξέδωσε Άδεια Χρήσης Έκτακτης Ανάγκης (EUA) για διάφορα νέα φάρμακα και ιατρικά προϊόντα χωρίς την πλήρη έγκριση του. Επί του παρόντος, οι κύριες θεραπείες για τη νόσο είναι αντιιικά φάρμακα, ανοσοτροποποιητές ουσίες, εξουδετερωτικά αντισώματα και κυτταρικές θεραπείες (5, 6). Η κατανόησή μας σχετικά με την επίδραση διαφορετικών θεραπειών στην αντιμετώπιση του ιού σε συνδυασμό με τα μέτρα κοινωνικής και ατομικής προστασίας (αποστάσεις, μάσκες, πλύσιμο χεριών κ.λπ.) έχει βελτιωθεί σημαντικά.

Στην παρούσα ανασκόπηση θα συνοψίσουμε, τα υπάρχοντα στοιχεία σχετικά με τις βασικές παθοφυσιολογικές διεργασίες που λαμβάνουν χώρα από την εισπνοή του ιού έως την εγκατάσταση της νόσου με έμφαση στην ανοσοπαθολογία της νόσου. Με βάση

αυτά τα χαρακτηριστικά έχουν αναπτυχθεί φάρμακα τα οποία στοχεύουν και μπλοκάρουν δρόμους της ανοσοεπαγωγής του ιού επιφέροντας ανοσιακή ομοιοστασία με ευεργετικές επιδράσεις στη νοσηρότητα και τη θνητότητα των ασθενών.

Ιικές Επιδράσεις στο Αναπνευστικό Σύστημα

Ο SARS-CoV2 είναι μια αερομεταφερόμενη ασθένεια που επηρεάζει αρχικά την αναπνευστική οδό και τελικά οδηγεί σε πολυσυστηματική διαταραχή (7-9). Μέσω της εισπνοής σταγονιδίων αέρα και/ή του άμεσου ενοφθαλμισμού του ιού στις επιφάνειες του βλεννογόνου, κύτταρα τόσο της ανώτερης όσο και της κατώτερης αναπνευστικής οδού μπορούν να επιμολυνθούν. Ιδιαίτερα ευάλωτα είναι εκείνα που εκφράζουν έντονα τον υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης-2 (ACE-2)(10, 11). Ιδιαίτερα ευαίσθητα φαίνεται να είναι τα κροσσωτά επιθηλιακά κύτταρα. Προχωρώντας κατά μήκος των αεραγωγών προς τα κατώτερα μέρη της αναπνευστικής οδού, τα επίπεδα έκφρασης του ACE-2 πέφτουν σταθερά, με αποτέλεσμα να εμφανίζονται χαμηλότερα ποσοστά μόλυνσης των πνευμονοκυττάρων τύπου II(12). Τα κροσσωτά επιθηλιακά κύτταρα και τα πνευμονοκύτταρα τύπου II μαζί με τα ιστικά μακροφάγα του πνεύμονα καθώς και τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, αποτελούν τους κύριους κυτταρικούς στόχους για τον SARS-CoV-2 στο αναπνευστικό σύστημα. Πέρα από το αναπνευστικό σύστημα, το ACE2 εκφράζεται και σε άλλους ανθρώπινους ιστούς και όργανα, συμπεριλαμβανομένης της καρδιάς, των νεφρών, του εντέρου, των αγγείων, του ήπατος, του κεντρικού νευρικού συστήματος, των ματιών κ.λπ., και ως εκ τούτου, ο SARS-CoV-2 μπορεί δυνητικά να προσβάλλει πολλά διαφορετικά κύτταρα/ιστούς(13). Μετά την ενδοκυττάρωση του SARS-CoV-2 σε συνδυασμό με τον υποδοχέα του ACE2, ο αριθμός των διαθέσιμων μορίων του ACE2 στην κυτταρική μεμβράνη μειώνεται δραστικά. Ως αποτέλεσμα, η κυκλοφορούσα αγγειοτενσίνη II δεν αποικοδομείται σε αγγειοτενσίνη 1-7 με πολλαπλές πιθανές συνέπειες.

Παράλληλα, η ιογενής μόλυνση των κυττάρων-ξενιστών ενεργοποιεί τόσο την έμφυτη όσο και την επίκτητη ανοσία, δημιουργώντας μια ανοσολογική απόκριση κατά του SARS-CoV-

2. Ισχυρές ανώμαλες κυτταρικές αλλοιώσεις, συμπεριλαμβανομένης της κυτταρικής γήρανσης, της απόπτωσης, με έμφαση στους φλεγμονώδεις υποτύπους αυτών [πυρόπτωση, νεκρόπτωση, ΠΑΝΟπτώση] και η ΝΕΤόωση εμπλέκονται στην πορεία και τη την έκβαση της νόσου(14-17).

Έμφυτη Ανοσολογική Απόκριση κατά του SARS-CoV-2

Η φυσική ανοσία, η οποία είναι η πρώτη γραμμή άμυνας σε απόκριση στη μόλυνση, ξεκινά με την αναγνώριση των Μοριακών Δομών που Συσχετίζονται με Βλάβη (DAMPs) και των Μοριακών Σχηματισμών που σχετίζονται με Παθογόνο (PAMPs) μέσω Υποδοχέων Αναγνώρισης Προτύπων (PRRs). Τα πρώτα απελευθερώνονται από το μολυσμένο κύτταρο και τα δεύτερα είναι μόρια που σχετίζονται με τον ιό, όπως το ssRNA, που λειτουργούν ως σήματα κινδύνου, τα οποία τελικά ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα. Πιο συγκεκριμένα, οι υποδοχείς τύπου Toll (TLRs) αφού συνδεθούν με τους συνδέτες τους στη συνέχεια ενεργοποιούν τα κυτοσολικά RLRs και NLRs, οδηγώντας στην παραγωγή ιντερφερονών, κυτταροκινών και χημειοκινών(19).

Οι πιο πρώιμες κυτταρικά επαγόμενες αντιικές αποκρίσεις, που συμβαίνουν εντός ωρών μετά τη μόλυνση, είναι οι αποκρίσεις Ιντερφερόνης Τύπου I και Τύπου III (IFN), που λειτουργούν ως φραγμοί στην αναπαραγωγή και τη μετάδοση του ιού. Οι ιντερφερόνες τύπου I μπορούν να αναστείλουν άμεσα την αντιγραφή του ιού και να ενισχύσουν τόσο την έμφυτη όσο και την επίκτητη ανοσία, μέσω διαφόρων μηχανισμών, όπως: 1) πολυμερισμός MX1-GTPase, 2) εξαρτώμενη από IFN dsRNA πρωτεϊνική κινάση R (PKR), 3) 2'-5' - ολιγοαδενυλική συνθετάση (OAS), 4) διαμεμβρανική πρωτεΐνη που προκαλείται από IFN (IFITMs), 5) APOBEC1 και η οικογένεια μορίων TRIM. Η κύρια κυτταρική πηγή IFN τύπου I, φαίνεται να είναι τα πλασματοκυτταροειδή δενδριτικά Κύτταρα (pDCs), που ενεργοποιούνται μέσω του TLR7, όπως συμβαίνει και με τους άλλους κορωνοϊούς(20).

Αυτές οι οδοί έχουν προσελκύσει την προσοχή της τρέχουσας έρευνας, καθώς οι κορωνοϊοί (CoVs) διαθέτουν μια εγγενή ικανότητα να παρεμβαίνουν σε διάφορα μόρια που σχετίζονται με την IFN. Πράγματι, η μελέτη συγκεκριμένων δομικών και μη δομικών

πρωτεϊνών αποκάλυψε ότι ο SARS-CoV-2 επάγει μειωμένης έντασης ή/και καθυστερημένες αποκρίσεις ιντερφερόνης τύπου I, δημιουργώντας έτσι, νωρίς στην πορεία της νόσου, ένα κατάλληλο μικροπεριβάλλον για την αναπαραγωγή(21). Αυτό το φαινόμενο εξηγεί πιθανώς τα υψηλά ιικά φορτία κατά την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου που παρατηρούνται σε ασθενείς με COVID-19, τον ασυνήθιστα μεγάλο χρόνο επώασης του ιού και τα υψηλά ποσοστά ασυμπτωματικών ασθενών(22). Οι μηχανισμοί που χρησιμοποιούνται από τους κορονωϊούς για να αποφύγουν την αρχική ανοσολογική αναγνώριση και καταστολή μέσω της IFN μπορούν να χωριστούν σε τρεις κατηγορίες: (1) αποφυγή της αναγνώρισης από τα PRR, (2) καταστολή της μεταγραφής των ιντερφερονών και (3) καταστολή της σηματοδότησης της IFN από τις ιικές πρωτεΐνες μέσω είτε της αναστολής της σηματοδότησης IFNAR ή αυτοαντισωμάτων έναντι στοιχείων της οδού των IFN που εξουδετερώνουν τις δράσεις της IFN(19, 23). Οι ακριβείς μηχανισμοί που χρησιμοποιούνται από τον SARS-CoV-2 είναι κατά πολύ ακόμη άγνωστοι. Ο SARS-CoV-2 χρησιμοποιεί επιπλέον τον δικό του μηχανισμό κάλυψης και προστασίας των RNAς, με τη δράση διάφορων πρωτεϊνών (nsp10, nsp13, nsp16), δημιουργώντας μια ειδική αλληλουχία στο 5' άκρο του μορίου RNA που αποτελείται από μια N-μεθυλιωμένη τριφωσφορική γουανωσίνη. Αυτά τα καλύμματα του RNA δεν διακρίνονται από τα κυτταρικά καλύμματα mRNA του ξενιστή, επομένως, η ανίχνευση και η αποικοδόμηση από τις πρωτεΐνες που επάγονται από IFN τύπου I, MDA-5 και IFIT, παρακάμπτονται. Επιπλέον, ο SARS-CoV-2 χρησιμοποιεί σύμπλοκα ρεπλικάσης-μεταγραφάσης που προστατεύουν τον ιό κατά τη διαδικασία της ωρίμανσης. Επιπλέον, οι κορονωϊοί χρησιμοποιούν γλυκάνες και/ή άλλες μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις για να καλύψουν τους ανοσογονικούς επιτόπους της ιικής πρωτεΐνης. Ο SARS-CoV-2 μπορεί επίσης να μολύνει αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs), προκαλώντας επιγενετικές αλλαγές που προκαλούν υπορρύθμιση του HLA-II, όπως περιγράφεται και στα μονοκύτταρα/μακροφάγα αλλά και στα B κύτταρα, πιθανώς μέσω ενός εξαρτώμενου από την IL-6 μονοπατιού(24). Επιπλέον, ο αποκλεισμός της σηματοδότησης ιντερφερόνης περιορίζει την έκφραση των διεγερμένων από ιντερφερόνη γονιδίων (ISGs) στα APCs, συμπεριλαμβανομένης της έκφρασης MHC-II. Επιπλέον, η πρωτεΐνη SARS-CoV-2 Nsp5 αλληλεπιδρά με τον επιγενετικό ρυθμιστή Histone Deacetylase 2 (HDAC2), ο οποίος ελέγχει την έκφραση του MHC-II και την παραγωγή κυτταροκινών(25). Τέλος, το ORF8

του SARS-CoV-2 μπορεί να συνδεθεί απευθείας με μόρια MHC-I στο ER, ανακατευθύνοντάς τα σε αυτολυσοσώματα για αποικοδόμηση και με αποτέλεσμα την αναποτελεσματική εξάλειψη του ιού από τα κυτταροτοξικά Τ Λεμφοκύτταρα (CTL)(26).

Κανονικά, οι αποκρίσεις IFN Τύπου I και III ενεργοποιούν και αυξάνουν τη λειτουργία των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος που βρίσκονται στον ιστό, συμπεριλαμβανομένων των δενδριτικών κυττάρων, των ιστικών μακροφάγων και των κυττάρων φυσικών Φονέων (NK-κύτταρα). Για παράδειγμα, μονοκύτταρα/μακροφάγα φαγοκυττάρουν τα μολυσμένα κύτταρα και επάγουν αποκρίσεις IFN τύπου I και ποικίλα προφλεγμονώδη μόρια. Τα κύτταρα NK αναγνωρίζουν τα πεπτιδία που εκφράζονται στην επιφάνεια των μολυσμένων κυττάρων και τα καταστρέφουν μέσω άμεσης κυτταροτοξικότητας, μέσω περφορινών και granzyme B. Όλα τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος απελευθερώνουν κυτταροκίνες και χημειοκίνες, όπως TNF- α , IL1 β , IL6 και IL8, που ενισχύουν τη διάδοση της ανοσολογικής απόκρισης στρατολογώντας περισσότερα κύτταρα με την ακόλουθη χρονική σειρά: Τα ουδετερόφιλα στρατολογούνται πρώτα (εντός 12-24 ωρών μετά τη μόλυνση, συνήθως κορυφώνονται την ημέρα 2-3), ακολουθούμενα από τα pDC. Τα μονοκύτταρα, τα T- και τα B-κύτταρα εμφανίζονται αργότερα, από την 4η-5η ημέρα και μετά, μεταβάλλοντας έτσι την ανοσολογική απόκριση προς τον βραχίονα της επίκτητης ανοσίας. Οι επαρκείς αποκρίσεις της επίκτητης ανοσίας απαιτούν περίπου 6-10 ημέρες για την έναρξη τους, αντανακλώντας τη φυσιολογική περίοδο επιβράδυνσης (μετά την έμφυτη αίσθηση του παθογόνου) που απαιτείται για τη δημιουργία κλωνικής επιλογής T- και B-κυττάρων ειδικών παθογόνων(27).

Παράλληλα, οι γλυκάνες που συνδέονται σε ιικές πρωτεΐνες που εκφράζονται στη μολυσμένη κυτταρική επιφάνεια μπορούν να ενεργοποιήσουν το μονοπάτι του συμπληρώματος λεκτίνης μετά τη δέσμευση στην πρωτεΐνη δέσμευσης της μαννόζης (MBP). Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος οδηγεί σε περαιτέρω ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυττάρων και στη δημιουργία του συμπλέγματος MAC (C5b-C9) στην επιφάνεια των κυψελιδικών και επιθηλιακών κυττάρων, με αποτέλεσμα την καταστροφή τους(28).

Επίκτητη Ανοσολογική Απόκριση κατά του SARS-CoV-2

Μια εβδομάδα αργότερα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων του COVID-19, εάν οι μηχανισμοί που περιγράφονται παραπάνω λειτουργούν ιδανικά, ενεργοποιείται η επίκτητη ανοσία - με τη μεσολάβηση CD4⁺ T-κύτταρων, CD8⁺ κυτταροτοξικών T-κύτταρων και αντισώματων(29). Οι γλυκάνες που εκφράζονται στο SARS-CoV-2 αναγνωρίζονται από το DC-SIGN και άλλες λεκτίνες, διευκολύνοντας την ιική πρόσληψη από τα DC και τα pDC, τα οποία με τη σειρά τους παρουσιάζουν διάφορα ιικά αντιγόνα στα CD4⁺ T-βοηθητικά κύτταρα(30). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση Th1 απόκρισης με ενισχυμένη παραγωγή/έκκριση IFN-γ, IL-2 και TNFα(31). Οι αποκρίσεις των CD8⁺ T-κυττάρων ειδικές για το SARS-CoV-2 παράγουν επίσης IFN-γ, IL-2 και TNFα, με αποτέλεσμα την άμεση κυτταροτοξικότητα των μολυσμένων κυττάρων. Συγκεκριμένα, τα T-κύτταρα μνήμης έχουν επίσης ανιχνευθεί σε άτομα που δεν παράγουν αντισώματα κατά του SARS-CoV-2, γεγονός που υποδηλώνει ότι η κυτταρική ανοσία λειτουργεί μαζί ή/και ανεξάρτητα από τη χυμική ανοσία. Τα λεμφοκύτταρα, και ιδιαίτερα τα CD4⁺ T-κύτταρα, είναι οι κύριοι ρυθμιστές της επίκτητης ανοσοαπόκρισης κατά του εισβολέα και η χημειοταξία τους στους πνεύμονες μπορεί να είναι εν μέρει υπεύθυνη για τη λεμφοπενία που παρατηρείται στο περιφερικό αίμα πολλών ασθενών με COVID-19, χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου(32, 33).

Τα θυλακιώδη (follicular) T-βοηθητικά κύτταρα, μέσω του σχηματισμού βλαστικών κέντρων και της έκφρασης όλων των απαραίτητων συν-διεγερτικών μορίων για τα B λεμφοκύτταρα (όπως το CD40L και η IL-21), οδηγούν στην παραγωγή ειδικών και μεγάλης ποσότητας αντισωμάτων που στρέφονται κατά της επιφάνειας του SARS-CoV-2, κυρίως της γλυκοπρωτεΐνης S και της πρωτεΐνης του νουκλεοκαψιδίου(34, 35). Τα αντισώματα κατά της γλυκοπρωτεΐνης ακίδας και ιδιαίτερα του Τομέα Δέσμμευσης του Υποδοχέα έχουν εξουδετερωτική δράση κατά του SARS-CoV-2, αποτρέποντας τη

δέσμευση του ιού με το ACE2. Συνήθως τα πρώτα αντισώματα που παράγονται είναι της κατηγορίας IgA, κατά την πρώτη εβδομάδα μόλυνσης, ακολουθούμενα από τα IgM (σε 10-12 ημέρες) και μετά τις πρώτες 3 εβδομάδες από IgG(36). Είναι ενδιαφέρον ότι περίπου το 10% των μολυσμένων ασθενών με COVID-19 δεν έχουν ανιχνεύσιμα αντισώματα ακόμη και μετά την 4η εβδομάδα από την έναρξη των συμπτωμάτων, οδηγώντας στην υπόθεση ότι δεν απαιτείται παραγωγή αντισωμάτων για την επίλυση του SARS-CoV-2 σε αυτούς τους λεγόμενους «μη ανταποκρινόμενους» ασθενείς. Αυτό το παράδοξο ενδεχόμενα να μην ισχύει, και μια πιθανή μηχανιστική εξήγηση σε ένα υποσύνολο αυτών των ασθενών θα μπορούσε να είναι η συγκάλυψη των αντισωμάτων λόγω μιας παρατεταμένης αντιγοναιμίας/αιμίας, ή κάποιας – μέχρι τώρα που δεν περιγράφεται στο COVID-19 – αντιιδιοτυπικής απόκρισης(37). Αν και η κλινική σημασία των αρχικών τίτλων των παραγόμενων αντισωμάτων και η διάρκεια της χυμικής ανοσολογικής απόκρισης είναι ακόμα υπό διερεύνηση, είναι ευρέως αποδεκτό ότι ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της νόσου, η λειτουργία τόσο των T- και των B-κυττάρων είναι κρίσιμης σημασίας για τον τερματισμό της νόσου.

Ανοσοβιολογία του COVID-19

Από την κανονική έως την απορρυθμίση της ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή

Φυσιολογικά η ανοσολογική απόκριση είναι καλά ενορχηστρωμένη στο χώρο και στο χρόνο (χωροχρονικά), με τέτοιο τρόπο ώστε οι τελικές ενέργειές της - επίλυση της βλάβης, επιδιόρθωση και επούλωση – να πραγματοποιούνται με απόλυτη επιτυχία. Προϋπόθεση, βέβαια, για το τελευταίο είναι η αντιστάθμιση των προφλεγμονωδών δράσεων με αντίθετες αντιφλεγμονώδεις δράσεις ώστε να επέρχεται ομοιοστασία. Για λόγους που βρίσκονται ακόμη υπό διερεύνηση, αυτή η δυναμική ισορροπία δεν επιτυγχάνεται για σημαντικό αριθμό ασθενών με COVID-19 που εμφανίζουν σοβαρή ή κρίσιμη νόσο. Σύμφωνα με τα τελευταία ερευνητικά ευρήματα, ωστόσο, οι χωροχρονικά

απορυθμισμένες ανοσολογικές αποκρίσεις -που ξεκινούν νωρίς από το επίπεδο των IFN Τύπου I και III- φαίνεται να υποστηρίζουν την ανοσοπαθογένεση του COVID-19, στρέφοντας την ισορροπία προς μια υπερβολική, ανεξέλεγκτη αναπαραγωγή του ιού και την επακόλουθη ισχυρή απελευθέρωση κυτταροκινών με επιβλαβείς επιπτώσεις στους ανθρώπινους ιστούς. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι ασθενείς είτε με εγγενή σφάλματα στη σηματοδότηση ιντερφερόνης τύπου I, στα γονίδια δηλαδή που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες TLR3, UNC93B1, TICAM1, TBK1, IRF3, IRF7, IFNAR1, IFNAR2 είτε μέσω της παρουσίας προϋπάρχοντων εξουδετερωτικών αυτοαντισωμάτων έναντι IFN τύπου I(38, 39). Αυτοί οι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρή λοίμωξη Covid-19 ενδεχόμενα απειλητική για τη ζωή. Η γενετική προδιάθεση θεωρείται επίσης ως ένα άλλο κρίσιμο στοιχείο για την εξήγηση της μετάβασης από τις φυσιολογικές στις ανώμαλες ανοσοαποκρίσεις του ξενιστή σε διαφορετικούς ασθενείς με COVID-19. Πολυάριθμες μελέτες έχουν εντοπίσει τέτοιους τόπους γενετικής ευαισθησίας, όπως η απολιποπρωτεΐνη E και τα γονίδια της ομάδας αίματος ABO, αλλά η σημασία αυτών των ευρημάτων δεν έχει γίνει πλήρως κατανοητή μέχρι τώρα και παραμένει υπό μελέτη(40).

Οι συγκριτικές μελέτες μεταξύ ήπιας και σοβαρής νόσου αποτελούν προϋπόθεση για την κατανόηση των διαφορών που διέπουν τη φαινοτυπική εναλλαγή μεταξύ διαφορετικών καταστάσεων της νόσου COVID-19 και την αποκρυπτογράφηση της παθοφυσιολογίας της. Πρόσφατες αναφορές έχουν δείξει ότι η μετάβαση από ήπιο σε μέτριο και τελικά σε σοβαρό φαινότυπο της νόσου συνδυάζεται με μεταβολικές αλλαγές, καθώς και μεταβολές της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας. Η πολυομική ανάλυση ήπιων, μέτριων και σοβαρών περιπτώσεων έχει αποκαλύψει μια κομβική αλλαγή που συμβαίνει μεταξύ ήπιας και μέτριας σοβαρότητας νόσου, καθιστώντας τις θεραπευτικές παρεμβάσεις πολύ κρίσιμες στο στάδιο αυτό(41). Αυτή η αλλαγή χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση ασυνήθιστων τύπων κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των εξαντλημένων CD4⁺ T-κυττάρων, κυτταροτοξικών CD4⁺ T-κυττάρων, εξαντλημένων CD8⁺ T-κυττάρων (απώλεια πολυλειτουργικότητας CD8⁺ T-κυττάρων), μονοκυττάρων S100High/HLA-DRIlow και εξάντληση των μη κλασικών μονοκυττάρων. Αυτή η διαταραχή των κυτταρικών πληθυσμών συνοδεύεται από μεταβολική εξάντληση σε λιπίδια, αμινοξέα και ξеноβιοτικά (xenobiotics)(42). Ομοίως, αξιοσημείωτη απορρύθμιση στη μεταφορά λιπιδίων έχει επίσης αποδειχθεί από RNA-seq αναλύσεις και φασματομετρία μάζας υψηλής

ανάλυσης(42). Σε συμφωνία με αυτό, δύο μεγάλες πολυ-ομικές μελέτες έχουν δείξει ότι σε ασθενείς βαρέως πάσχοντες, παρατηρήθηκε μία μη φυσιολογική ομάδα κυττάρων προερχόμενα από τη μυελική σειρά -που σχετίζεται με χαρακτηριστικά οξείας μυελοποίησης με ανώριμα, δυσλειτουργικά ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα(43, 44). Είναι ενδιαφέρον ότι και οι δύο πληθυσμοί κυττάρων επαναπρογραμματίστηκαν σε έναν αντιφλεγμονώδη ή κατασταλτικό φαινότυπο, ο οποίος θα μπορούσε να αντικατοπτρίζει είτε μια ρυθμιστική προσπάθεια του ξενιστή να τερματίσει την υπερβολική φλεγμονή είτε μια μάταιη προσπάθεια εξάλειψης του προσβλητικού ερεθίσματος που δυστυχώς επιμένει. Για το σκοπό αυτό, οι πληροφορίες σχετικά με τη χρονική συσχέτιση της διακίνησης των μονοκυττάρων έχουν επίσης μελετηθεί. Παρατηρείται αύξηση των CD169⁺ και επανεμφάνιση μονοκυτταρικών CD16⁺ που συνδέονται με αυξημένα επίπεδα CCL2 και CCL3 και εμφανίζονται σε σοβαρή και όχι ήπια νόσο(45). Προς υποστήριξη των προαναφερθέντων, μια άλλη μεταγραφική ανάλυση στους πνεύμονες των περιπτώσεων COVID-19 αποκάλυψε σχετική απουσία κυτταροτοξικών κυτταρικών υπογραφών, δημιουργώντας έτσι ένα επιτρεπτό περιβάλλον για ενισχυμένη εμπλοκή κυττάρων μυελοειδούς γενεαλογίας στα καταστροφικά επακόλουθα της νόσου(46). Σε αντίθεση με τις ήπιες περιπτώσεις, τα CD8⁺ κυτταροτοξικά T-κύτταρα εμφάνισαν μειωμένα χαρακτηριστικά εξάντλησης με ενισχυμένη κυτταροτοξικότητα και φλεγμονή και ισχυρή κυτταρική μνήμη(47).

Απορυθμισμένες αποκρίσεις ιντερφερόνης

Όπως προαναφέρθηκε, το πρωταρχικό φαινόμενο που παρατηρείται στην ανώμαλη ανοσολογική απόκριση του ξενιστή έναντι του SARS-CoV-2 είναι μια εξασθενημένη επαγωγή IFN τύπου I και τύπου III (IFN-λ). Τα επίπεδα IFN τύπου I τείνουν να μειώνονται γρήγορα, ενώ αυτά της IFN-λ επιμένουν περισσότερο. Παρά την περιορισμένη ικανότητα των ασθενών με COVID-19 να παράγουν IFN, ειδικά στα αρχικά στάδια της νόσου, εκφράζουν όμως έντονα προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που μπορούν να διατηρηθούν στον ορό σε υψηλές συγκεντρώσεις για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Καθυστερημένες αλλά επίμονες αποκρίσεις IFN τύπου I μπορεί να οδηγήσουν στην

υπερβολική διήθηση των πνευμόνων από μονοκύτταρα/μακροφάγα και ουδετερόφιλα, όπως έχει αποδειχθεί για άλλους CoVs (48). Αυτά τα κύτταρα μπορούν, με τη σειρά τους, να παράγουν υψηλές ποσότητες προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως TNFα, IL-6, IL-1β, καθώς και χημειοκινών, που ενισχύουν τη στρατολόγηση ανοσοκυττάρων επί τόπου και διαδίδουν τη φλεγμονώδη απόκριση, συμβάλλοντας έτσι στην απορρύθμιση των κυτταροκινών(49). Τα ευρήματα από διαφορετικούς ασθενείς υποδηλώνουν ότι ορισμένες πτυχές της νόσου, όπως η μυοπάθεια και οι βλάβες που μοιάζουν με Ρερνίο/χειμέτλα (ή τα δάχτυλα των ποδιών COVID), μπορεί να προκύψουν από ιντερφερονοπάθεια τύπου I(50). Εκτιμάται τώρα ότι μια αρχική ισχυρή απόκριση IFN τύπου I μπορεί να οδηγήσει σε ταχύτερη και καλύτερη κάθαρση του SARS-CoV-2, ενώ μια αποδυναμωμένη απόκριση οδηγεί σε επιμονή του ιού και σοβαρή ασθένεια. Προς υποστήριξη των παραπάνω, οι ασθενείς με COVID-19 που υποβλήθηκαν σε πρώιμη θεραπεία με IFN-α2b εμφανίζουν μειωμένη ενδονοσοκομειακή θνητότητα, ενώ η καθυστερημένη εφαρμογή της θεραπείας οδηγεί σε αυξημένη θνητότητα και καθυστερημένη ανάρρωση. Αυτή η παρατήρηση υπογραμμίζει την κρίσιμη σημασία του χρόνου παραγωγής IFN στο COVID-19(51).

Απορρύθμιση Κυτταροκινών

Η μειωμένη απόκριση της ιντερφερόνης οδηγεί σε αναποτελεσματική ιική κάθαρση και απορυθμισμένη ενεργοποίηση της επίκτητης ανοσίας, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε ενισχυμένη ενεργοποίηση της φυσικής ανοσίας ως αντισταθμιστικού μηχανισμού. Αυτή η επικίνδυνη ισορροπία οδηγεί περαιτέρω σε μια ανεξέλεγκτη φλεγμονώδη απόκριση και την απελευθέρωση μεγάλης ποσότητας προφλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών που προκαλούν βλάβες σε διαφορετικά όργανα/συστήματα. Οι κυτταροκίνες IL-6, IL-18, IFN-γ, IL-15, TNFα, IL-1α, IL-1β, IL-2, G-CSF, IP-10 (ή CXCL10), MCP1 (ή CCL2), MCP3 (CCL7) και MIP-1α (CCL3) υπερεκφράζονται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή COVID-19(52). Πολλές μελέτες έχουν προτείνει μια άμεση συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων διαφόρων κυτταροκινών και της σοβαρότητας της πνευμονικής προσβολής, της πολυοργανικής ανεπάρκειας και μιας δυσμενούς πρόγνωσης (θάνατος)(53). Μέχρι στιγμής, καμία συγκεκριμένη κυτταροκίνη ή κύτταρο δεν έχει αναγνωριστεί ως κυρίαρχος

οδηγός αυτής της διαδικασίας. Αυτή η κατάσταση έχει αναφερθεί, από ορισμένους ερευνητές, ως «καταιγίδα κυτταροκινών». Ωστόσο, αυτός ο όρος έχει αμφισβητηθεί επειδή ο υπερφλεγμονώδης φαινότυπος που παρατηρείται στη σοβαρή COVID-19 είναι διαφορετικός από άλλες υπερφλεγμονώδεις καταστάσεις, καθώς τα επίπεδα κυτταροκινών δεν αυξάνονται ιδιαίτερα(54).

Διάφορες εγγενείς ή επίκτητες παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων φυλετικών διαφορών (άνδρες), ανοσοκαταστολή και η εξάντληση του ανοσοποιητικού είναι πρόσθετοι παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν αυτή τη λεπτή ισορροπία. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η φλεγμονή (inflammaging) – μια χρόνια χαμηλού βαθμού στείρα φλεγμονή που χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα CRP και κυτταροκινών όπως η IL-6 και η IL-8 – μαζί με τη φλεγμονή που προκαλείται από το SARS-CoV-2, μπορεί να οδηγήσει σε υπερέκφραση συγκεκριμένων διαμεμβρανικών μορίων. Τέτοια μόρια όπως το Κύριο Σύμπλοκο Ιστοσυμβατότητας κατηγορίας I που σχετίζεται με την Πρωτεΐνη που σχετίζεται με την αλυσίδα A (MICA) και B (MICB) εκφράζονται επίσης από γηρασμένα κύτταρα που βρίσκονται φυσιολογικά στο αναπνευστικό επιθήλιο. Ως αποτέλεσμα, τα διαφοροποιημένα γηρασμένα T-κύτταρα με φαινότυπο που μοιάζει με NK και εκφράζει NK-υποδοχείς (NKG2D) έλκονται οδηγώντας στην επακόλουθη καταστροφή των επιθηλιακών κυττάρων.

Λαμβάνοντας όλα αυτά τα δεδομένα μαζί και με βάση προκαταρκτικά δεδομένα και την κλινική εμπειρία, οι γιατροί έχουν χρησιμοποιήσει ανοσοτροποποιητικές θεραπείες όπως ανταγωνιστές ιντερλευκίνης (IL)-6 και IL-1, που συνήθως συνταγογραφούνται σε άτομα με αυτοάνοσα και φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα. Τα πιο συχνά βιολογικά/μικρά μόρια που χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με σοβαρό COVID-19 φαίνονται παρακάτω.

Βιολογικές θεραπείες στον COVID-19

Αναστολείς Janus κινάσης

Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα οι συγκεντρώσεις στον ορό προφλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών—συμπεριλαμβανομένων των IFN- γ , TNF α , IP-10, G-CSF, IL-2, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10 και IL-17— βρέθηκαν αυξημένες σε ασθενείς με σοβαρό COVID-19 και συσχετίστηκαν ισχυρά με τη δυσμενή έκβαση της νόσου(56). Η οδός JAK/STAT ρυθμίζει έναν μεγάλο αριθμό φλεγμονωδών κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων μεταφέροντας σήματα από τους υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης στον πυρήνα, οδηγώντας σε αιμοποίηση, γαλουχία και ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος και του μαστικού αδένα. Οι JAK είναι κινάσες τυροσίνης που συνδέονται με τις κυτταροπλασματικές περιοχές των υποδοχέων τύπου I και τύπου II. Όταν οι συνδέτες δεσμεύονται με τους υποδοχείς τους, το ενδοκυτταρικό τμήμα των JAKs ενεργοποιείται, στρατολογώντας και φωσφορυλιώνοντας τις πρωτεΐνες STAT(57). Αφού φωσφορυλιωθούν μετατοπίζονται στον πυρήνα, αυξάνοντας την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων. Αυτές οι κυτταροκίνες είναι εξαιρετικά σημαντικές για την πυροδότηση και την ενορχήστρωση της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας, αλλά μπορεί επίσης να είναι πηγή ανεξέλεγκτης φλεγμονώδους αντίδρασης και βλάβης ιστών σε ασθενείς με COVID-19(58). Η σημασία της οδού JAK/STAT σε κακοήθειες και αυτοάνοσες ασθένειες έχει αναφερθεί πολλαπλώς(59). Επομένως, η αναστολή της οδού JAK/STAT είναι μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων ακόμα και των λοιμώξεων.

Οι αναστολείς JAK μπορούν να συνδεθούν ανταγωνιστικά στη θέση δέσμευσης της τριφωσφορικής αδενοσίνης παρεμβαίνοντας στη φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών STAT, αναστέλλοντας έτσι την έκφραση φλεγμονωδών γονιδίων και αυξητικών παραγόντων(60). Επί του παρόντος, οι αναστολείς JAK έχουν επιτύχει αποτελεσματικότητα σε ένα ευρύ φάσμα φλεγμονωδών νόσων που προκαλούνται από το ανοσοποιητικό σύστημα, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA), η μυελοϊνωση και η αληθής πολυκυτταραιμία(61). Οι αναστολείς JAK έχουν διπλά αντιφλεγμονώδη και αντιικά αποτελέσματα στον COVID-19. Αναστέλλουν τη σηματοδότηση πολλών προφλεγμονωδών κυτταροκινών που εμπλέκονται στην καταιγίδα κυτταροκινών όπως η IL-6, και επίσης εμποδίζουν την είσοδο του SARS-CoV-2 στα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα τύπου 2(62). Η σοβαρότητα του COVID-19 συνδέεται στενά με την καταιγίδα κυτταροκινών και τη φλεγμονή που προκαλείται από τον SARS-CoV-2. Μέχρι τώρα, ορισμένα JAKi (όπως η Μπαριστινίμπη,

η Ρουξολιτινίμπη, η Τοφασιτινίμπη και η Νεζουλοσιτινίμπη) είχαν σημαντικές κλινικές επιπτώσεις στη βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων των νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19(63). Αυτοί οι αναστολείς κινάσης χρησιμοποιούνται ως θεραπείες για το COVID-19 επειδή αναστέλλουν την επαγόμενη από τον ιό ανοσοενεργοποίηση και τη διαιώνισή της φλεγμονής.

Μπαρισιτινίμπη

Η μπαρισιτινίμπη είναι ένας αναστολέας JAK1/JAK2. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Απορροφάται αξιόπιστα όταν χορηγείται από το στόμα και επομένως είναι εξαιρετικά βιοδιαθέσιμος και καλά ανεκτός σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τα μονοπάτια σηματοδότησης κυτταροκίνης που ενεργοποιούνται από τη μόλυνση από COVID-19 - συμπεριλαμβανομένων των IL-6, IL-2, IL-10, IFN-γ και GM-CSF – αποτελούν στόχο της μπαρισιτινίμπης(65). Επιπλέον, μπορεί να έχει άμεση δράση κατά του SARS-CoV-2 παρεμβαίνοντας στην ιική ενδοκυττάρωση, εμποδίζοντας δηλαδή την είσοδο του SARS-CoV-2 και τη μόλυνση των ευαίσθητων κυττάρων(66).

Πολυάριθμες μελέτες έχουν τεκμηριώσει την ισχύ της μπαρισιτινίμπης σε ασθενείς που νοσηλεύονται με COVID-19. Βελτιωμένη οξυγόνωση και μειωμένα επίπεδα συστηματικών φλεγμονωδών κυτταροκινών έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με COVID-19 που έλαβαν θεραπεία με μπαρισιτινίμπη. Μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών δείχνει ότι η θεραπεία με αναστολείς JAK (συμπεριλαμβανομένου της μπαρισιτινίμπης) σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο θανάτου κατά 43%, ενώ οδήγησε σε σημαντική μείωση του κινδύνου για μηχανικό αερισμό ή έναρξη ECMO κατά 36%(67). Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι μαζί με την προτεινόμενη περίθαλψη, η οποία συμπεριλαμβάνει και τα κορτικοστεροειδή, η μπαρισιτινίμπη μείωσε τη θνητότητα και στις 28 και στις 60 ημέρες μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Συνολικά, η θνητότητα στις 28 ημέρες ήταν 58% μεταξύ αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και 39% μεταξύ των συμμετεχόντων που

έλαβαν μπαριστινίμπη. Η θνητότητα στις εξήντα ημέρες ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα παρέμβασης σε σύγκριση με αυτή του εικονικού φαρμάκου (45% έναντι 62%, αντίστοιχα)(68). Επιπλέον, άλλες δύο μελέτες ανέδειξαν ότι η μπαριστινίμπη μπορεί να μειώσει τη θνητότητα σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ή σοβαρή COVID-19 λοίμωξη(69, 70). Μια άλλη μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της μπαριστινίμπης σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 και έδειξε ότι η μπαριστινίμπη θα μπορούσε να οδηγήσει σε καλύτερα κλινικά αποτελέσματα για νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19(71).

Λόγω των επιτυχιών της μπαριστινίμπης στις κλινικές μελέτες για τον COVID-19, ο FDA εξέδωσε την πρώτη επείγουσα έγκριση (EUA) για τη μπαριστινίμπη σε συνδυασμό με ρεμντεσιβίρη για τη θεραπεία νοσηλευόμενων ενηλίκων με COVID-19 και παιδιατρικών ασθενών 2 ετών και άνω που χρειάζονται υποβοηθούμενο επεμβατικό μηχανικό αερισμό ή ECMO. Η επείγουσα έγκριση, η οποία αναθεωρήθηκε στις 28 Ιουλίου 2021, για την αντιμετώπιση διάφορων ανησυχιών για την ασφάλεια και την προστασία της δημόσιας υγείας, ενέκρινε τη μπαριστινίμπη ως αυτόνομη θεραπεία. Τον Μάιο του 2022, εγκρίθηκε από τον FDA για τη θεραπεία νοσηλευόμενων ενηλίκων με COVID-19 που χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο, μηχανικό αερισμό ή ECMO.

Τοφαστινίμπη

Η τοφαστινίμπη, είναι ένας από του στόματος διαθέσιμος αναστολέας JAK, ο οποίος μπορεί να αναστείλει φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως η IL-2, η IL-4, η IL-6 και η IL-7 μέσω της αναστολής του JAK3 και του JAK1. Πολλές μελέτες υποδεικνύουν ότι η θεραπεία με τοφαστινίμπη μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε ασθενείς με COVID-19.

Μια διπλά-τυφλή, επεμβατική δοκιμή φάσης 3 (NCT04469114) που περιλάμβανε 289 ασθενείς αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της τοφαστινίμπης σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 πνευμονία(72). Η αθροιστική συχνότητα θανάτου ή αναπνευστικής ανεπάρκειας μέχρι την ημέρα 28 ήταν 18,1% στην ομάδα

ελέγχου και 29,0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Συγκεκριμένα, η θνητότητα από όλες τις αιτίες στις 28 ημέρες ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα της τοφασιτινίμπης σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (2,8% έναντι 5,5%, αντίστοιχα). Σε μια άλλη μελέτη από τον Roman και τους συνεργάτες του σε 62 ασθενείς με σοβαρό COVID-19, η ομάδα της τοφασιτινίμπης εμφάνισε χαμηλότερη θνητότητα και συχνότητα εισαγωγής στην εντατική από την ομάδα ελέγχου (16,6% έναντι 40,0% και 15,6% έναντι 50,0 %, αντίστοιχα)(73). Επιπλέον, μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 2 η οποία ακόμα δεν έχει ολοκληρωθεί που αναπτύχθηκε από το Πανεπιστήμιο Yale αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του σε 60 νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 (18–99 ετών) που χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο και έχουν ορολογικούς δείκτες φλεγμονής αλλά δεν χρειάζονται μηχανικό αερισμό (NCT04415151). Η ανάλυση αυτών των τυχαιοποιημένων μελετών κατέδειξε την πολλά υποσχόμενη αποτελεσματικότητα του τοφασιτινίμπης στην προστασία ασθενών Covid-19 από το θάνατο και την ανάγκη για επεμβατικό μηχανικό αερισμό.

Ρουξολιτινίμπη

Η Ρουξολιτινίμπη, είναι ένας αναστολέας της πρωτεϊνικής κινάσης JAK1 και JAK2, έχοντας της ικανότητα να καταστέλλει την παραγωγή κυτταροκινών που σχετίζεται με τη μυελοϊνώση, την αληθή πολυκυτταραιμία και την οξεία νόσο μοσχεύματος έναντι του ξενιστή, η οποία εμφανίζει ομοιότητες με τη μόλυνση από τον ιό SARS-COV2(74, 75). Η αντιακή δράση της Ρουξολιτινίμπης έχει αναδείξει την αποτελεσματικότητα της έναντι της λοίμωξης από τον ιό HIV και τον ιό Epstein-Barr. Δεδομένου ότι έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για τη θεραπεία ασθενειών που σχετίζονται με υπερέκκριση κυτταροκινών, έχει χρησιμοποιηθεί και σε ασθενείς με COVID-19(76).

Διεξάγονται αρκετές μελέτες με τη Ρουξολιτινίμπη σε διάφορες κλινικές συνθήκες. Σε μια παγκόσμια, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική δοκιμή φάσης 3, 432 νοσηλευόμενοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν Ρουξολιτινίμπη (n = 287) ή

εικονικό φάρμακο (n = 145). Σε αυτή τη μελέτη, το πρωτογενές καταληκτικό σημείο δεν ήταν σαφές: το σύνθετο τελικό σημείο ήταν 12% τόσο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ρουξολιτινίμπη όσο και σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό θνητότητας την ημέρα 29 ήταν 3% στους ασθενείς που λάμβαναν Ρουξολιτινίμπη, σε σύγκριση με 2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, το 8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ρουξολιτινίμπη είχαν λάβει επεμβατικό αερισμό σε σύγκριση με το 7% των 145 ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και το 11% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ρουξολιτινίμπη είχαν εισαχθεί στη ΜΕΘ σε σύγκριση με το 12% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο(77). Μια άλλη μελέτη φάσης 3 διεξήχθη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της Ρουξολιτινίμπης είτε με 5 mg ημερησίως ή 15 mg ημερησίως σε ασθενείς με ARDS που σχετίζεται με τον COVID-19 και χρειάζονται μέχρι και μηχανικό αερισμό. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη θνητότητα στην ομάδα ελέγχου την ημέρα 29 σε σύγκριση με εκείνη στο εικονικό φάρμακο(78). Επιπλέον, μια ευεργετική επίδραση αναφέρθηκε σε μια πολυκεντρική μελέτη με 43 συμμετέχοντες. Σε αυτή τη μελέτη, το 90% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ρουξολιτινίμπη παρουσίασαν βελτίωση στην αξονική τομογραφία την ημέρα 14 σε σύγκριση με το 61,9% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τρεις ασθενείς στην ομάδα ελέγχου πέθαναν από αναπνευστική ανεπάρκεια, με συνολικό ποσοστό θνητότητας 14,3% την 28η ημέρα. Κανένας ασθενής στην ομάδα της Ρουξολιτινίμπης δεν κατέληξε(79).

Νεζουλιτινίμπη

Η Νεζουλιτινίμπη, είναι ένας εισπνεόμενος, εκλεκτικός για τους πνεύμονες, αναστολέας rap-JAK, ο οποίος έχει δείξει ισχυρή, ευρεία αναστολή της σηματοδότησης JAK/STAT στην αναπνευστική οδό σε πειραματικά μοντέλα ποντικών. Επομένως αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία σε περιπτώσεις υπερβολικής ανοσολογικής απόκρισης με εστία το αναπνευστικό. Επομένως, η Νεζουλιτινίμπη, το οποίο χορηγείται με νεφελοποίηση, μπορεί να παρέχει μια νέα θεραπευτική επιλογή για την αναστολή της απελευθέρωσης κυτταροκινών και τη μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας σε

ασθενείς με COVID-19 πνευμονία. Μια κλινική δοκιμή φάσης 2 με εισπνεόμενες δόσεις νεζουλιπινίμπης (1, 3 και 10 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες) διερεύνησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του σε 25 ασθενείς με σοβαρή COVID-19 λοίμωξη. Τα πρώτα αποτελέσματα εμφάνισαν μια εικόνα βελτίωσης της κλινικής κατάστασης και μείωση της θνητότητας σε ασθενείς που χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο(80). Το χαμηλότερο ποσοστό θνητότητας και η πρωιμότερη κλινική ανάκαμψη σε ασθενείς που λαμβάνουν νεζουλιπινίμπη σε σύγκριση με εκείνους που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο υποδηλώνει ότι είναι μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία για την ανοσολογικά επαγώμενη φλεγμονή των πνευμόνων.

Αναστολείς της IL-1

Το Ανακίρα είναι ένας ανασυνδυασμένος ανταγωνιστής του υποδοχέα της ιντερλευκίνης (IL)-1, που δρα αποτρέποντας την προσκόλληση των IL-1α και IL-1β στους τύπου I υποδοχείς, εξουδετερώνοντας έτσι τη δραστηριότητά και τις επαγόμενες ανοσολογικές ή/και αυτοφλεγμονώδεις επακόλουθες διεργασίες. Το Ανακίρα έχει σύντομο χρόνο ημιζωής. Αυτό επιτρέπει στον ιατρό να το διακόψει γρήγορα σε περίπτωση δευτερογενών λοιμώξεων ή ανεπιθύμητων ενέργειων, καθιστώντας το ιδανικό για βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Η IL-1 είναι μια προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που είναι απορυθμισμένη σε ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη από SARS-CoV-2 και σχετίζεται με την κλινική εξέλιξη στον COVID-19. Επιπλέον, η αναστολή της IL-1 σχετίζεται με τη μείωση της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και της βλάβης των αγγείων της μικροκυκλοφορίας, κάτι που θα μπορούσε να είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε θρομβοεμβολικά συμβάματα που σχετίζονται με τον COVID-19. Το Ανακίρα είναι μια εγκεκριμένη θεραπεία για τα σύνδρομα καταιγίδας κυτταροκινών και τις υπερφλεγμονώδεις καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, του συνδρόμου ενεργοποίησης των μακροφάγων και της νόσου του Still(81). Αναστέλλοντας ανταγωνιστικά τη δέσμευση κυτταροκινών, το Ανακίρα έχει τη δυνατότητα να ελέγχει την ενεργό φλεγμονή και μπορεί ενδεχομένως να διακόψει την αυτοφλεγμονή. Πρόσφατα, η αποτελεσματικότητά του Ανακίρα σε ασθενείς με σοβαρό COVID-19 έχει διερευνηθεί σε αρκετές μελέτες. Σε μια

μεγάλη μελέτη κοοστής παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην απαίτηση για επεμβατικό αερισμό και στο ποσοστό θνητότητας σε ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19, οι οποίοι έλαβαν Ανακίναρα (82).

Αυτά τα αποτελέσματα παρείχαν το σκεπτικό για τη διενέργεια μιας διπλά τυφλής τυχαιοποιημένης δοκιμή φάσης 3, στην οποία 594 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή πνευμονία COVID-19 (ΠΟΥ κλίμακα 3–5) και suPAR 6mg ή περισσότερο τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με καθιερωμένη φροντίδα και εικονικό φάρμακο (n = 189) ή καθιερωμένη φροντίδα και ανακίναρα (n = 405). Η θεραπεία με Ανακίναρα παρείχε 2,78 φορές υψηλότερες πιθανότητες κλινικής βελτίωσης με βάση την Κλίμακα κλινικής προόδου 11 σημείων του ΠΟΥ τόσο προς την πλήρη επίλυση όσο και προς την σοβαρή νόσηση ή το θάνατο μετά από 28 ημέρες. Η θνητότητα των 28 ημερών ήταν χαμηλότερη μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ανακίναρα (6,9% στην ομάδα ελέγχου έναντι 3,2% που έλαβαν θεραπεία με ανακίναρα). Συνολικά, στο 85,9% των ασθενών συγχορηγήθηκε δεξαμεθαζόνη, αλλά το ανακίναρα βελτίωσε τα αποτελέσματα ακόμα και υπό αυτές τις συνθήκες. Στα τέλη Δεκεμβρίου 2021, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) επέκτεινε την έγκρισή του για τον ανασυνδυασμένο ανταγωνιστή των υποδοχέων ανθρώπινης ιντερλευκίνης-1 (IL-1) Ανακίναρα. Το Ανακίναρα έλαβε έγκριση για τη θεραπεία ασθενών με COVID-19 με αυξημένο soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR). Παρά την έγκριση για ασθενείς με αυξημένο suPAR, ο ρόλος και η θεραπευτική αποτελεσματικότητα της αναστολής της IL-1 στον COVID-19 παραμένει αναπάντητη, ειδικά σε ασθενείς που λαμβάνουν διαφορετικές μορφές αναπνευστικής υποστήριξης, σε συνδυασμό ή ακόμη και σε σύγκριση με άλλες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες(84). Η μελέτη CORIMUNO-ANA τυχαιοποίησε 116 ασθενείς με ήπια έως μέτρια πνευμονία COVID-19 σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή ανακίναρα, με το μόνο σχετιζόμενο κριτήριο να είναι C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) υψηλότερη από 25. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση με το ανακίναρα στο ποσοστό των ασθενών που πέθαναν ή χρειάστηκαν μη επεμβατικό ή μηχανικό αερισμό την ημέρα 4 ή την ημέρα 14 (85). Παρομοίως, το ανακίναρα δεν είχε καμία επίδραση στην επιβίωση στη μελέτη

REMAP-CAP, στην οποία 378 ασθενείς με COVID-19 χρειάστηκαν υποστήριξη οργάνων (χωρίς κανένα ανοσολογικό κριτήριο επιλογής) στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ).

Μέχρι σήμερα έχουν διενεργηθεί δύο τυχαιοποιημένες μελέτες που εξετάζουν την επίδραση του κανακίνουμαμπ στο σοβαρό Covid-19(87-89). Το κανακίνουμαμπ (Ilaris) είναι ένα πλήρες ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που στρέφεται εναντίον της IL-1β και αναπτύχθηκε από τη Novartis. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής της 26 ημέρες. Ο τρόπος δράσης του βασίζεται στην εξουδετέρωση της σηματοδότησης 1β, με αποτέλεσμα την καταστολή της φλεγμονής σε ασθενείς με αυτοφλεγμονώδη νοσήματα(90, 91). Τον Ιούνιο του 2009 το φάρμακο εγκρίθηκε από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) για τη θεραπεία του familial cold auto-inflammatory syndrome και του συνδρόμου Muckle-wells, που είναι φλεγμονώδεις ασθένειες που σχετίζονται με περιοδικά σύνδρομα που σχετίζονται με την κρυσταλλίνη. Καμία από τις δύο μελέτες δεν ανέδειξε θετικά αποτελέσματα στη θεραπεία της Covid 19 λοίμωξης. Ωστόσο τα δεδομένα δεν επαρκούν ώστε τελεσίδικα να καταδικάσουν τη χρήση του στο πλαίσιο ενός ιογενούς υπερφλεγμονώδους συνδρόμου.

Το ριλόνασεπτ είναι μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη που αποτελείται από το εξωκυτταρικό τμήμα του ανθρώπινου υποδοχέα της IL-1 τύπου I και τη βοηθητική πρωτεΐνη του υποδοχέα IL-1 συντηγμένη με το Fc τμήμα του ανθρώπινου IgG1. Οι εξωκυτταρικές περιοχές των συστατικών του IL-1R έχουν ισχυρές συγγένειες τόσο για την IL-1α όσο και για την IL-1β, εξουδετερώνοντας έτσι τις δραστηριότητές τους και λειτουργώντας ως «παγίδα της IL-1». Το ριλόνασεπτ έχει εγκριθεί για τη θεραπεία του CAPS από τον FDA. Ένα άλλο μοναδικό χαρακτηριστικό του ριλόνασεπτ είναι ότι μπορεί επίσης επιπλέον να συνδεθεί με την IL-1Ra. Επιπλέον, το ριλόνασεπτ έχει μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής περίπου 6 με ημέρες. Επομένως, το διάστημα των ενέσεων μπορεί να επεκταθεί σε μία την εβδομάδα(92). Το ριλόνασεπτ δεν έχει χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της Covid-19 λοίμωξης.

Αναστολείς της IL-6

Οι ιδιαιτέρως αυξημένοι δείκτες φλεγμονής (π.χ. D-διμερές, φερριτίνη) και οι αυξημένες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (συμπεριλαμβανομένης της ιντερλευκίνης [IL]-6) σχετίζονται με σοβαρή ή και θανατηφόρο έκβαση της COVID-19 λοίμωξης. Επομένως, διάφοροι παράγοντες που στοχεύουν την οδό της IL-6 έχουν αξιολογηθεί σε τυχαίοποιημένες δοκιμές για τη θεραπεία του COVID-19. Αυτοί περιλαμβάνουν τους αναστολείς των υποδοχέων IL-6 τοσιλιζουμάμπη και σαριλουμάμπη και τον άμεσο αναστολέα IL-6 σιλτουξιμάμπη.

Τοσιλιζουμάμπη

Η Τοσιλιζουμάμπη είναι ένας εξανθρωπισμένος μονοκλωνικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της IL-6, εγκεκριμένος από τον FDA για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και την γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα. Η ρύθμιση των επιπέδων της προφλεγμονώδους IL-6 μπορεί να μειώσει τη διάρκεια και τη σοβαρότητα της COVID-19 λοίμωξης. Οι ασθενείς με COVID-19 μπορεί να εμφανίσουν καταιγίδα κυτταροκινών ή σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκίνης (CRS). Η υπερβολική απελευθέρωση κυτταροκινών ενεργοποιεί τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος απελευθερώνοντας ελεύθερες ρίζες, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ARDS, πολυοργανικής ανεπάρκειας οδηγώντας ακόμα και στον θάνατο. Αυξημένοι δείκτες φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένης της IL-6, της φερριτίνης, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), του D-διμερούς και της γαλακτικής αφυδρογονάσης, που υποδηλώνουν επιπλοκές με CRS, έχουν παρατηρηθεί σε σοβαρό COVID-19(49). Συνολικά, τα δεδομένα για τους αναστολείς της IL-6 υποδηλώνουν όφελος όσον αφορά τη θνητότητα των ασθενών με Covid-19(93, 94). Οι περισσότερες βέβαια μελέτες αξιολογούν μόνο την τοσιλιζουμάμπη . Σε μια μετα-ανάλυση 27 τυχαίοποιημένων δοκιμών με περισσότερους από 10.000 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με COVID-19, η θνητότητα από όλες τις αιτίες ήταν χαμηλότερη μεταξύ εκείνων που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο ή καθιερωμένη φροντίδα (odds ratio 0,83, 95% CI 0,74-0,92). Οι δύο μεγαλύτερες δοκιμές σε αυτήν την ανάλυση διεξήχθησαν σε ασθενείς με σοβαρό COVID-19. Επιπλέον, σε μία ανοιχτή μελέτη που διεξήχθη στο Ηνωμένο Βασίλειο (RECOVERY STUDY) και περιλάμβανε 4116 ασθενείς με ύποπτο ή

επιβεβαιωμένο COVID-19, υποξαιμία (κορεσμός οξυγόνου <92 τοις εκατό στον αέρα ή ανάγκη οξυγόνωσης οποιουδήποτε είδους) και επίπεδο CRP ≥ 75 mg/L , η προσθήκη μίας έως δύο δόσεων τοσιλιζουμάμπης με βάση το βάρος μείωσε το ποσοστό θνητότητας στις 28 ημέρες σε σύγκριση με τη καθιερωμένη φροντίδα (31 έναντι 35 τοις εκατό, σχετικός κίνδυνος 0,85, 95% CI 0,76-0,94)(95). Μεταξύ εκείνων που δεν υποβλήθηκαν σε μηχανικό αερισμό, η τοσιλιζουμάμπη μείωσε παρομοίως το συνδυασμένο πρωτογενές καταληκτικό σημείο. Δεν φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση του κινδύνου θνητότητας ανά επίπεδο αρχικής αναπνευστικής υποστήριξης. Οι περισσότεροι από τους συμμετέχοντες στη δοκιμή (82 τοις εκατό) χρησιμοποιούσαν επίσης γλυκοκορτικοειδή, κυρίως δεξαμεθαζόνη, και η ανάλυση αυτής της υποομάδας έδειξε ότι ήταν πιο πιθανό να ωφεληθούν από την τοσιλιζουμάμπη τα άτομα εκείνα που δεν έλαβαν γλυκοκορτικοειδή. Τέλος μια άλλη ανοιχτού τύπου διεθνής τυχαίοποιημένη δοκιμή (REMAP-CAP) πρότεινε ένα μακροπρόθεσμο όφελος στην επιβίωση ασθενών με σοβαρό COVID-19 που χρειάστηκαν εισαγωγή στη μονάδα εντατικής θεραπείας λόγω ανάγκη έναρξης είτε αναπνευστικής είτε καρδιαγγειακής υποστήριξης. Η τοσιλιζουμάμπη (n = 353) και η σαριλουμάμπη (n = 48) μείωσαν το καθένα την ενδονοσοκομειακή θνητότητα σε σύγκριση με την καθιερωμένη φροντίδα (28 και 22 έναντι 36 τοις εκατό· προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων για επιβίωση στο νοσοκομείο 1,64, 95% [CrI] 1,14-2,3 για την τοσιλιζουμάμπη και 2,01, 95% CrI 1,18-4,71 για τη σαριλουμάμπη)(96).

Βέβαια αρκετές άλλες κλινικές δοκιμές απέτυχαν να προσδιορίσουν ένα σημαντικό όφελος με τη χρήση της τοσιλιζουμάμπης (97-101). Για παράδειγμα, μια διπλά-τυφλή, τυχαίοποιημένη δοκιμή που περιλάμβανε 243 ασθενείς με σοβαρό COVID-19 που δεν ήταν διασωληνωμένοι όμως, αλλά είχαν ενδείξεις προφλεγμονώδους κατάστασης (αύξηση CRP, φερριτίνης, D-διμερών ή της γαλακτικής αφυδρογονάσης) δεν ανίχνευσε διαφορά στο ποσοστό διασωλήνωσης ή θανάτου με μία μόνο δόση τοσιλιζουμάμπης σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (10,6 έναντι 12,5 τοις εκατό, HR 0,83, 95% CI 0,38-1,81)(98). Αν και υπήρχαν περισσότερα άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών στο σκέλος της τοσιλιζουμάμπης, η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική μετά την προσαρμογή για την ηλικία και τα άλλα κλινικά χαρακτηριστικά. Η τοσιλιζουμάμπη επίσης δεν μείωσε τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου (π.χ. επιδείνωση των απαιτήσεων σε οξυγόνο).

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στις ανωτέρω δοκιμές δεν ήταν μεγαλύτερες με τους αναστολείς της IL-6 σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Αν και η χρήση αναστολέων της οδού της IL-6 μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο δευτερογενών λοιμώξεων, αυτός ο κίνδυνος δεν παρατηρήθηκε στις περισσότερες τυχαίοποιημένες δοκιμές για τον COVID(102, 103). Ωστόσο, ασθενείς με λοιμώξεις εκτός του COVID-19 αποκλείονταν από τη συμμετοχή στις δοκιμές αυτές.

Σαριλουμάμπη

Τυχαίοποιημένες τυφλές μελέτες με τη χρήση της σαριλουμάμπης σε ασθενείς με Covid-19 (200 ή 400 mg μία φορά την ημέρα) δεν έδειξαν βελτίωση στην επιβίωση. Μια ανοιχτού τύπου τυχαίοποιημένη δοκιμή (CORIMUNO-SARI-1), η οποία περιλάμβανε 115 ασθενείς που είχαν ανάγκη παροχής οξυγόνου, χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικές δόσεις σαριλουμάμπης (200 ή 400 mg μία φορά), δεν ανέδειξε κανένα όφελος ή διαφορά στην επιβίωση(104). Μια άλλη προοπτική, τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 201 ασθενείς (SARTRE Study), επίσης δεν ανέδειξε σημαντικό όφελος με τη χορήγηση της σαριλουμάμπης σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια όσον αφορά τον κίνδυνο εισαγωγής στη ΜΕΘ ή το θάνατο(105). Παρομοίως, μια πολύ πρόσφατη τυχαίοποιημένη δοκιμή φάσης II/III (ESCAPE study) που περιλάμβανε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση (που ορίζεται από την απαίτηση χαμηλής ροής οξυγόνου με μάσκα, ή με υψηλή ροή ρινικού οξυγόνου ή μηχανικό αερισμό) δεν ανέδειξε καμία βελτίωση στην επιβίωση, ανεξάρτητα από τη δόση της σαριλουμάμπης (200 mg, 400 mg ή 800 mg)(106). Αυτά τα αποτελέσματα έρχονται σε αντίθεση με εκείνα της μελέτης REMAP-CAP, το οποίο εξέτασε τη σαριλουμάμπη ή τη τοσιλιζουμάμπη και έδειξε ένα πιθανό όφελος. Πιο πρόσφατα, δύο γαλλικές ανοιχτές τυχαίοποιημένες μελέτες από την ερευνητική ομάδα CORIMMUNO-19 δεν έδειξαν κανένα όφελος επιβίωσης για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νόσο.

Όσον αφορά την αξιολόγηση της σαριλουμάμπης σε επίπεδο μετα-ανάλυσης, μεγάλη σημασία έχει η ερμηνεία της μελέτης REMAP-CAP. Αυτή η δοκιμή έχει

προεκτυπωθεί (preprint) από τον Ιούνιο του 2021, αλλά δεν έχει ακόμη αξιολογηθεί από ανεξάρτητους ερευνητές και για αυτό υπάρχουν σοβαρές επιφυλάξεις(107). Πρώτον, αυτή η δοκιμή περιορίστηκε σε ασθενείς που ήταν βαρέως πάσχοντες και η επέκταση των συμπερασμάτων σε άλλους ασθενείς μικρότερης βαρύτητας είναι αυθαίρετη. Επιπλέον, δεν ήταν σαφές εάν οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τοσιλιζουμάμπη ή σαριλουμάμπη ταυτόχρονα σε κάθε γεωγραφική περιοχή ή εάν αυτές οι συγκρίσεις έγιναν έμμεσα μέσω σύγκρισης με ανακίνρα ή ασθενείς ελέγχου σε διαφορετικά σημεία και χρονικές περιόδους. Εάν ένας ασθενής δεν είχε ποτέ την ευκαιρία να λάβει τοσιλιζουμάμπη ή σαριλουμάμπη, δεν είναι σαφές ότι τα δεδομένα που προέρχονται από αυτούς μπορούν πραγματικά να χρησιμοποιηθούν για μία άμεση σύγκριση της τοσιλιζουμάμπης με τη σαριλουμάμπη στο επίπεδο που απαιτείται για μια μελέτη μη παρατήρησης. Ωστόσο, εάν η άμεση σύγκριση στο REMAP-CAP ήταν έγκυρη, υπάρχει μεγάλη πιθανότητα μη κατωτερότητας της σαριλουμάμπης έναντι της τοσιλιζουμάμπης.

Σε αντίθετη περίπτωση, η απουσία ενός «class effect» που πηγάζει από την αποτυχία πολλών μελετών για τη σαριλουμάμπη να αποδείξουν μια ευεργετική επίδραση δημιουργεί ερωτήματα. Η σαριλουμάμπη είναι ένας αναμφίβολα αποτελεσματικός αναστολέας του υποδοχέα IL-6 με 20 φορές υψηλότερη συγγένεια για την αλυσίδα άλφα του υποδοχέα της IL-6 από τη τοσιλιζουμάμπη και για αυτό χρησιμοποιείται ευρέως. Η διαφορά στην κατάληψη του IL-6R μεταξύ σαριλουμάμπης και τοσιλιζουμάμπης μπορεί να συμβάλει στην παρατηρούμενη απόκλιση των κλινικών αποτελεσμάτων. Ωστόσο, η υψηλότερη συγγένεια και η παρατεταμένη αποτελεσματικότητα της σαριλουμάμπης θα έπρεπε θεωρητικά να συσχετιστεί με καλύτερη κλινική αποτελεσματικότητα. Υπάρχουν πολλές άλλες πιθανές εξηγήσεις για την αποτυχία να αποδειχθεί η κλινική του επίδραση σε αυτό το συγκεκριμένο πρότυπο οξείας ιογενούς λοίμωξης. Ωστόσο, αυτοί οι περιορισμοί θα έπρεπε να είναι οι ίδιοι και για τη τοσιλιζουμάμπη. Μια υπόθεση είναι ότι υπάρχει μια πιθανή ειδική ανασταλτική δράση του τοσιλιζουμάμπη που περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση άλλων υποδοχέων κυτταροκίνης, όπως η IL-27.

Στοχεύοντας το συμπλήρωμα: αντι-C5a

Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος φαίνεται να συμβάλλει ιδιαίτερα στην παθοφυσιολογία της σοβαρής COVID-19 λοίμωξης. Οι αυτοψίες ασθενών με σοβαρό COVID-19 έδειξαν σημαντική ενεργοποίηση του συμπληρώματος τόσο στον πνεύμονα όσο και τους νεφρούς(108). Η ισχυρή αναφυλατοξίνη C5a αυξάνει την προσκόλληση και τη μετανάστευση των ουδετερόφιλων και των μονοκυττάρων στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων. Αυτό προκαλεί βλάβη στον ιστό με το σχηματισμό οξειδωτικών ριζών και ελεύθερου οξυγόνου, αλλά επίσης προκαλεί απελευθέρωση ιστικού παράγοντα από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα ουδετερόφιλα, ενεργοποιώντας έτσι το σύστημα πήξης(109, 110). Σε ασθενείς με σοβαρό COVID-19, οι υψηλές συγκεντρώσεις C5a σχετίζονται με κακή έκβαση(111). Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις, οι θεραπείες εναντίον του συμπληρώματος έχουν διερευνηθεί σε σοβαρό COVID-19. Μια τυχαίοποιημένη μη τυφλή δοκιμή φάσης 2 (n = 30) διερεύνησε τον αποκλεισμό του C5a χρησιμοποιώντας ένα χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα IgG4 (βιλομπελιμάμπη) που συνδέεται ειδικά και με υψηλή συγγένεια στη διαλυτή μορφή του ανθρώπινου C5a. Αποδείχθηκε ασφαλές σε ασθενείς με σοβαρή COVID -19 λοίμωξη. Σε αυτή τη μελέτη, σε τρεις (20%) ασθενείς αναφέρθηκαν σοβαρές λοιμώξεις που έλαβαν άμεση αναστολή του C5a, έναντι πέντε (33%) ασθενών στην ομάδα ελέγχου(112). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής πνευμονικής εμβολής και της θνητότητας, ήταν υπέρ της θεραπείας με αντι-C5a.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: Μη τυφλή δοκιμή του ανακίνρα για την πρόληψη της αναπνευστικής ανεπάρκειας στον COVID-19

Εισαγωγή

Οι ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη που προκαλείται από τον νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2 (γνωστός ως COVID-19) εμφανίζουν υψηλές συγκεντρώσεις προφλεγμονωδών κυτταροκινών στην κυκλοφορία. Παρόλο που οι συγκεντρώσεις αυτές συχνά δεν είναι τόσο υψηλές όσο σε ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) ή σηπτικό σοκ (54), η συστηματική φλεγμονή παραμένει ένα σημαντικό χαρακτηριστικό της σοβαρής COVID-19 λοίμωξης. Έχει αποδειχθεί ότι όταν εμφανίζεται σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια (SRF) που απαιτεί μηχανικό αερισμό (MV), δύο ξεχωριστά ανοσολογικά φαινόμενα κυριαρχούν στον ξενιστή: (i) το σύνδρομο ενεργοποίησης των μακροφάγων που περιλαμβάνει 25% των ασθενών ή (ii) η πολύπλοκη ανοσολογική απορρύθμιση με μείωση της ρύθμισης του ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου (HLA) DR στα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα, λεμφοπενία και υπερπαραγωγή ιντερλευκίνης (IL)-6 από μονοκύτταρα που εμφανίζεται σε 75% των ασθενών (113).

Υποθετικά αυτές οι ανοσολογικές αντιδράσεις ξεκινούν νωρίς σε ασθενείς με λοίμωξη της κατώτερης αναπνευστικής οδού (LRTI) από τον SARS-CoV-2 και ενισχύονται προοδευτικά ώστε να οδηγήσουν σε SRF. Έχει προταθεί ότι αυτό οφείλεται στην πρώιμη απελευθέρωση της IL-1 από τα επιθηλιακά κύτταρα του πνεύμονα που έχουν μολυνθεί από τον ιό. Η IL-1 διεγείρει περαιτέρω παραγωγή κυτταροκίνης από τα κυψελιδικά μακροφάγα (114).

Κατά συνέπεια, θεωρείται ότι η πρώιμη έναρξη της αντιφλεγμονώδους θεραπείας με αντι-IL-1 μπορεί να αποτρέψει το SRF (115). Ωστόσο, πιθανότατα δεν χρειάζονται όλοι οι ασθενείς με LRTI από SARS-CoV-2 έγκαιρη βιολογική θεραπεία. Επομένως ένα εργαλείο διαλογής για την επιλογή εκείνων που είναι πιθανό να προχωρήσουν σε SRF είναι απαραίτητο. Ο διαλυτός υποδοχέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου ουροκινάσης (suPAR)

φαίνεται να είναι ένα τέτοιο εργαλείο διαλογής. Πρόσφατα φάνηκε ότι οι συγκεντρώσεις suPAR πάνω από 6 ng/ml προαναγγέλλουν επιδείνωση σε SRF 14 ημέρες νωρίτερα (116, 117). Η θετική προγνωστική αξία για την πρώιμη πρόβλεψη του SRF ήταν τόσο υψηλή που άγγιζε το 85,9%. Το uPAR βρίσκεται καθηλωμένο στις κυτταρικές μεμβράνες των ενδοθηλιακών κυττάρων του πνεύμονα. Ως αποτέλεσμα της ενεργοποίησης της καλλικρεΐνης, το uPAR διασπάται και εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία ως το διαλυτό αντίστοιχο suPAR (118).

Ως τμήμα της δοκιμής SAVE (suPAR-guided Ανακίνρα treatment for Validation of the risk and Early management of SRF by COVID-19) διερευνήσαμε εάν η πρώιμη χορήγηση ανακίνρα σε ασθενείς με LRTI λόγω SARS-CoV-2 και suPAR πάνω από 6 μπορεί να αποτρέψει την ανάπτυξη SRF. Το Ανακίνρα είναι ο ανασυνδυασμένος διαλυτός ανταγωνιστής του υποδοχέα IL-1 που αναστέλλει τόσο την IL-1α όσο και την IL-1β. Αναφέρουμε εδώ τα αποτελέσματα της ενδιάμεσης ανάλυσης στους πρώτους 130 εγγεγραμμένους ασθενείς και συγκρίνουμε την αποτελεσματικότητα του ανακίνρα με ασθενείς που λαμβάνουν καθιερωμένη φροντίδα.

Μέθοδοι

Η μελέτη SAVE είναι μια μη τυχαιοποιημένη μη τυφλή δοκιμή που διεξάγεται σε έξι κέντρα μελέτης στην Ελλάδα (αριθμός EudraCT 2020-001466-11; έγκριση Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας 38/20; Έγκριση Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων ISO 28/20; Εγγραφή ClinicalTrials.gov NCT04357366). Παράλληλοι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καθιερωμένη φροντίδα νοσηλεύτηκαν την ίδια χρονική περίοδο σε επτά τμήματα Παθολογίας σε τριτοβάθμια νοσοκομεία της Ελλάδας που συμμετείχαν στο μητρώο της Ελληνικής Ομάδας Μελέτης Σήψης (HSSG) χωρίς να συμμετάσχουν στη δοκιμή SAVE (<http://www.sepsis.gr>). Όλες οι διαδοχικές εισαγωγές στα έξι κέντρα μελέτης όπου διεξήχθη η δοκιμή SAVE και στις επτά περιοχές μελέτης όπου νοσηλεύονταν παράλληλα ασθενείς καθιερωμένης φροντίδας υποβλήθηκαν σε έλεγχο. Η δοκιμή διεξήχθη από το Ελληνικό Ινστιτούτο για τη Μελέτη της Σήψης (HISS) και χρηματοδοτήθηκε εν μέρει από

το HISS, από την Technomar Shipping Inc, από τη Swedish Orphan Biovitrum AB και από επιχορήγηση Horizon 2020 RISKinCOVID. Οι χρηματοδότες δεν είχαν κανένα ρόλο στο σχεδιασμό, τη διεξαγωγή, την ανάλυση και την ερμηνεία των δεδομένων. Ως κεντρικό εργαστήριο για τη μελέτη λειτούργησε το εργαστήριο Ανοσολογίας Λοιμωδών Νοσημάτων της Δ' Εσωτερικής Παθολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου ΑΤΤΙΚΟΝ.

Ασθενείς

Οι συμμετέχοντες ασθενείς ήταν ενήλικες που νοσηλεύτηκαν με επιβεβαιωμένη μόλυνση (θετική PCR) από τον ιό SARS-CoV-2 καθώς και ακτινολογικά ευρήματα συμβατά με LRTI και επίπεδο suPAR στο πλάσμα ≥ 6 $\mu\text{g/l}$ χρησιμοποιώντας το kit suPARnostic Quick Triage (Virogates S/A, Blokken 45, 3460 Birkerød, Δανία). Τα κριτήρια αποκλεισμού είναι: οποιαδήποτε κακοήθεια σταδίου IV, οποιαδήποτε πρόθεση για μη αναζωογόνηση, αναλογία μερικής πίεσης οξυγόνου προς το κλάσμα του εισπνεόμενου οξυγόνου (pO_2/FiO_2) μικρότερο από 150 mmHg, ανάγκη για MV ή μη επεμβατικό αερισμό υπό θετική πίεση (NIV), οποιαδήποτε πρωτοπαθή ανοσοανεπάρκεια, ουδετεροπενία ($<1500/\text{mm}^3$), οποιαδήποτε πρόσληψη κορτικοστεροειδών σε ημερήσια δόση $\geq 0,4$ mg/kg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο τις τελευταίες 15 ημέρες, οποιαδήποτε βιολογική αγωγή κατά κυτταροκινών τον τελευταίο μήνα, και εγκυμοσύνη ή γαλουχία. Η διαδικασία για τον εντοπισμό κατάλληλων ασθενών που έλαβαν θεραπεία παράλληλα με καθιερωμένη φροντίδα ήταν η εξής: (α) ασθενείς που έλαβαν καθιερωμένη φροντίδα νοσηλεύονταν σε επτά ιατρικά τμήματα που συμμετέχουν στο HSSG (<http://www.sepsis.gr>). Τα τμήματα αυτά δραστηριοποιούνται στο ερευνητικό δίκτυο της HSSG από το 2006 όπου συνεργάζονται με τα έξι ιατρικά τμήματα που συμμετέχουν στη δοκιμή SAVE. Είναι τριτοβάθμια τμήματα που α) παρέχουν θεραπεία σε ασθενείς με σοβαρό COVID-19 και ενημερώνονται τακτικά με τις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές, (β) η περίοδος νοσηλείας είναι ακριβώς η ίδια με την περίοδο νοσηλείας των συμμετεχόντων στη δοκιμή SAVE, (γ) η επιλογή απαιτούσε ότι οι ασθενείς πληρούσαν όλα τα κριτήρια ένταξης της δοκιμής SAVE, και (δ) η επιλογή απαιτούσε ότι οι ασθενείς δεν πληρούσαν κανένα από τα κριτήρια αποκλεισμού της δοκιμής SAVE. Τα κλινικά δεδομένα αυτών των ασθενών

την ημέρα εισαγωγής στο νοσοκομείο και την έναρξη της θεραπείας με καθιερωμένη φροντίδα χρησιμοποιήθηκαν για σύγκριση με τα βασικά δεδομένα των συμμετεχόντων στη δοκιμή SAVE. Στον ασθενή ή τον νόμιμο εκπρόσωπό του παρασχέθηκε γραπτή ενημερωμένη και συγκατάθεση πριν από τη διαλογή.

Παρεμβάσεις της μελέτης

Οι ασθενείς έλαβαν 100 mg ανακίπρα υποδορίως μία φορά την ημέρα για 10 ημέρες. Όλα τα άλλα φάρμακα επιτρέπονταν.

Το κόστος νοσηλείας υπολογίστηκε ανά ασθενή σε Ευρώ ως το άθροισμα όλων των χορηγούμενων φαρμάκων και η προσθήκη του ονομαστικού κόστους ημερήσιας παραμονής στην εντατική ή στο γενικό θάλαμο. Η τιμή μονάδας για τα καταμετρημένα είδη προέρχεται από τον επίσημο τιμοκατάλογο όπως ορίζεται από το ελληνικό δημόσιο (ΚΥΑ 4α/οικ.13740/27.03.2012· ΦΕΚ 4898 τΒ/01.1.2018). Δεν υπολογίστηκε το κόστος ανθρώπινου δυναμικού (μισθοί νοσηλευτικού και ιατρικού προσωπικού).

Αποτελέσματα

Η συχνότητα εμφάνισης SRF μέχρι την ημέρα 14 ήταν το κύριο καταληκτικό σημείο. Ο SRF ορίστηκε ως οποιαδήποτε μείωση του pO_2/FiO_2 κάτω από 150 που απαιτεί MV ή NIV (Giamarellos-Bourboulis et al., 2020). Οι ασθενείς που πέθαναν πριν από την ημέρα 14 θεωρήθηκαν ότι πληρούσαν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Τα δευτερεύοντα ήταν η θνητότητα 30 ημερών; Οι αλλαγές της βαθμολογίας των αναπνευστικών συμπτωμάτων (Ramirez et al., 2019; Stets et al., 2019; Barrera et al., 2016) και της βαθμολογίας SOFA. Ημέρες χωρίς την ανάγκη διασωλήνωσης την ημέρα 28, το WHO-CPS 28 ημερών, η θνητότητα 90 ημερών και το κόστος νοσηλείας ήταν διερευνητικά τελικά σημεία.

Καταγράφηκαν ΑΕ (Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητα Συμβάντα, έκδοση 4.03) και SAE.

Στατιστική ανάλυση

Το μέγεθος του δείγματος υπολογίστηκε υποθέτοντας ότι η συχνότητα εμφάνισης SRF θα μειωνόταν από 60% σε 45% με τη θεραπεία με ανακίνρα. Για να επιτευχθεί αυτό με ισχύ 90% και επίπεδο σημαντικότητας 5%, χρειάστηκαν 260 ασθενείς. Σχεδιάστηκε μια ενδιάμεση ανάλυση με τους πρώτους 130 ασθενείς. Η ανάλυση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου έγινε με την αρχή ITT(intention to treat).

Τα ποιοτικά δεδομένα παρουσιάστηκαν ως ποσοστά με διαστήματα εμπιστοσύνης (CI) και τα ποσοτικά δεδομένα ως διάμεσοι με τεταρτημόρια. Μεταξύ όλων των παράλληλων ασθενών που έλαβαν μόνο θεραπεία καθιερωμένης φροντίδας, επιλέχθηκαν 130 ασθενείς με propensity matching 1:1 που ταιριάζουν με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ανακίνρα και με καθιερωμένη φροντίδα. Τα κριτήρια αντιστοίχισης ήταν: ηλικία; δείκτης συννοσηρότητας του Charlson (CCI); βαθμολογίες σοβαρότητας εισαγωγής, δηλαδή βαθμολογία PSI, βαθμολογία APACHE II, βαθμολογία SOFA και ταξινόμηση σοβαρότητας του ΠΟΥ για τον COVID-19· και θεραπεία καθιερωμένης φροντίδας με αζιθρομυκίνη, υδροξυχλωροκίνη και δεξαμεθαζόνη. Η σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ανακίνρα πραγματοποιήθηκε με το Fisher's exact test, χρησιμοποιώντας confirmatory forward stepwise Cox analysis (IBM SPSS Statistics v. 25.0). Οι συγκρίσεις των κυτταροκινών και των μεσολαβητών της φλεγμονής μεταξύ των ομάδων έγιναν με το Student's 't-test' για παραμετρικές μεταβλητές και με το Mann-Whitney U-test για μη παραμετρικές μεταβλητές. Οι μη παραμετρικές συσχετίσεις έγιναν σύμφωνα με το Spearman correlation. Οι συγκρίσεις κόστους έγιναν με το U-test Mann-Whitney. Οποιαδήποτε αμφίπλευρη τιμή $p < 0,05$ ήταν στατιστικά σημαντική.

Αποτελέσματα

Η ενδιάμεση ανάλυση πραγματοποιήθηκε όταν ολοκληρώθηκε η παρακολούθηση 30 ημερών των πρώτων 130 ασθενών. Ο πρώτος ασθενής εγγράφηκε στις 16 Απριλίου 2020 και ο τελευταίος στις 12 Σεπτεμβρίου 2020. Η εγγραφή στο ΕΕ EudraCT πραγματοποιήθηκε στις 31 Μαρτίου 2020 πριν από την υποβολή για ρυθμιστική έγκριση. Παρουσιάζουμε τα αποτελέσματα της προσχεδιασμένης ενδιάμεσης ανάλυσης που περιγράφεται στην τροποποίηση της δοκιμής SAVE στις 15 Οκτωβρίου 2020 προς τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων της Ελλάδος. Η συμπερίληψη 179 ασθενών καθιερωμένης φροντίδας έγινε εντός του ίδιου χρονικού πλαισίου. Οι βασικές τιμές της βαθμολογίας (APACHE) II, της βαθμολογίας Διαδοχικής Οργανικής Ανεπάρκειας (SOFA), του δείκτη σοβαρότητας πνευμονίας (PSI), των λευκών αιμοσφαιρίων και της φερριτίνης όλων των ασθενών που έλαβαν μόνο καθιερωμένη φροντίδα ήταν διαφορετικές από τους 130 συμμετέχοντες της μελέτης SAVE. Για την αντιστοίχιση αυτών των διαφορών, έγινε propensity score-matching και επιλέχθηκαν 130 πλήρως αντιστοιχισμένοι παράλληλοι ασθενείς καθιερωμένης φροντίδας (Πίνακας 1). Συνολικά, 211 ασθενείς αποκλείστηκαν επειδή είχαν suPAR λιγότερο από 6 ng/ml. Τα βασικά δημογραφικά στοιχεία των ασθενών που λαμβάνουν ανακίνρα με θεραπεία καθιερωμένης φροντίδας και των ασθενών που λαμβάνουν μόνο θεραπεία καθιερωμένης φροντίδας παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Το επίπεδο της φροντίδας που προσφέρθηκε στις δύο ομάδες ήταν επίσης παρόμοιο.

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

	Καθιερωμένη φροντίδα + ανακίνρα (N = 130)	Καθιερωμένη φροντίδα μόνο (N = 179)	Τιμή p *	Καθιερωμένη φροντίδα μετά από αντιστοίχιση (N = 130)	Τιμή p**
Ηλικία, χρόνια, μέση τιμή (SD)	63 (14)	66 (14)	0.094	64 (14)	0.839
Άνδρες, Νο. (%)	81 (62.3)	116 (64.8)	0.719	84 (64.6)	0.797

	Καθιερωμένη φροντίδα + ανακίνρα (N = 130)	Καθιερωμένη φροντίδα μόνο (N = 179)	Τιμή p *	Καθιερωμένη φροντίδα μετά από αντιστοίχιση (N = 130)	Τιμή p**
Ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων έως την έναρξη της θεραπείας, διάμεσος (εύρος)	8 (1–23)	6 (4–9)	0.012	7 (1–12)	0.143
Δείκτες σοβαρότητας, μέσος όρος (SD)					
Charlson's comorbidity index	3 (2)	3 (2)	0.123	3 (2)	0.927
APACHE II score	7 (3)	8 (5)	0.002	7 (3)	0.957
SOFA score	2 (1)	3 (2)	0.001	2 (1)	0.813
Δείκτης σοβαρότητας πνευμονίας	69 (22)	80 (28)	<0.0001	70 (20)	0.709
Κατάταξη σοβαρότητας WHO COVID-19, Αρ. (%)					
Μέτρια πνευμονία, χωρίς οξυγόνο	61 (46.9)	68 (38.0)	0.158	57 (43.8)	0.709
Σοβαρή πνευμονία	69 (53.1)	111 (62.0)		73 (56.2)	
Συννοσηρότητες, Αρ. (%)					
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2	41 (31.5)	45 (25.1)	0.248	32 (24.6)	0.270
Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια	11 (8.5)	19 (10.6)	0.565	10 (7.7)	1.000
Χρόνια νεφρική νόσο	1 (0.8)	12 (6.7)	0.009	4 (3.1)	0.370
Στεφανιαία νόσος	10 (7.7)	24 (13.4)	0.141	14 (10.8)	0.521
Αρτηριακή υπέρταση	68 (52.3)	87 (48.6)	0.565	57 (43.8)	0.214
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	12 (9.2)	14 (7.8)	0.682	6 (4.6)	0.221
Κακοήθης συμπαγής όγκος	8 (6.2)	14 (7.8)	0.658	9 (6.9)	1.000
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	7 (5.4)	13 (7.3)	0.641	4 (3.1)	0.540

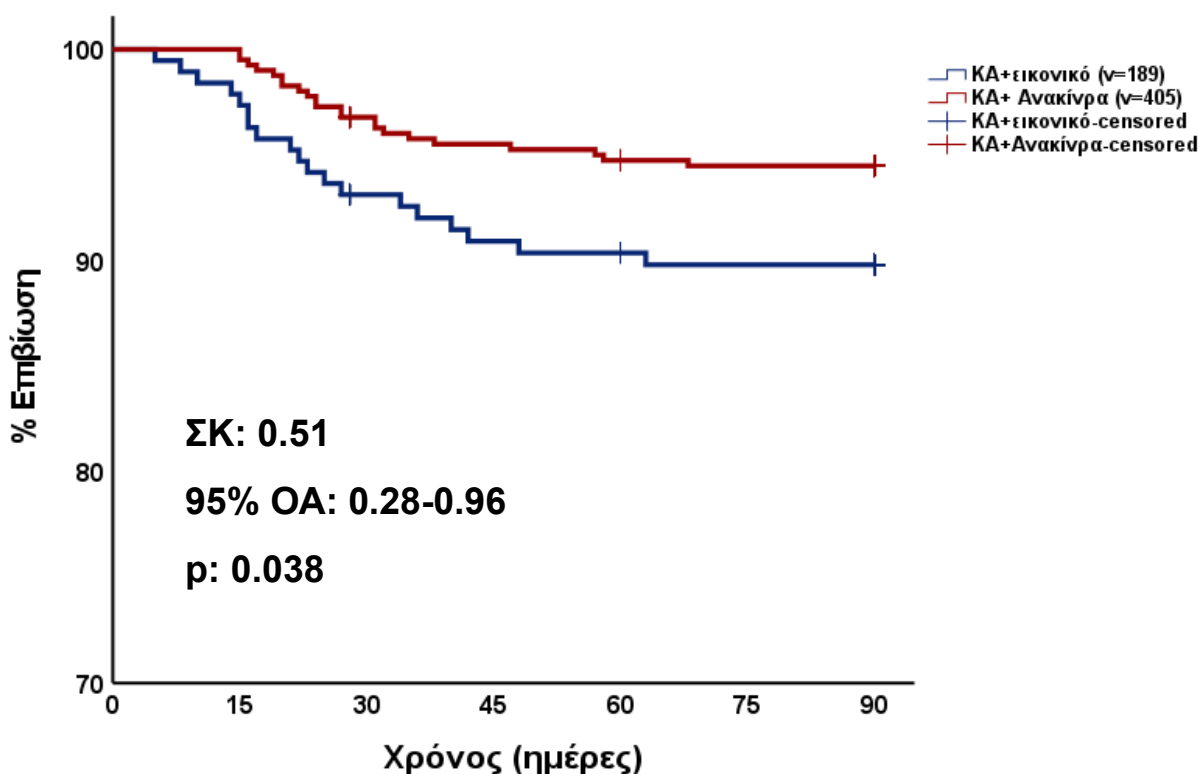
	Καθιερωμένη φροντίδα + ανακίνρα (N = 130)	Καθιερωμένη φροντίδα μόνο (N = 179)	Τιμή p *	Καθιερωμένη φροντίδα μετά από αντιστοίχιση (N = 130)	Τιμή p**
Βακτηριακή συλλοίμωση, Αρ. (%)	1 (0.8)	5 (2.8)	0.407	3 (2.3)	0.622
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0 (0.0)	2 (1.1)	0.511	2 (1.5)	0.498
<i>Escherichia coli</i>	0 (0.0)	1 (0.6)	1.000	1 (0.8)	1.000
Εργαστηριακές τιμές, διάμεσος (Q1–Q3)					
Λευκά αιμοσφαίρια, cells/mm ³	5400 (4390– 6830)	6215 (4805– 9013)	0.005	5879 (4760– 7800)	0.106
Λεμφοκύτταρα, cells/mm ³	950 (722– 1252)	961 (615– 1271)	0.307	977 (587–1318)	0.382
Αιμοπετάλια, cells/mm ³	184,000 (137,000– 246,000)	202,000 (150,000– 270,000)	0.121	204,400 (150,450– 271,625)	0.107
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, mg/l	47.4 (14.3– 105.5)	64.7 (18.3– 140.0)	0.179	68.8 (19.7– 141.8)	0.117
Προκαλσιτονίνη, ng/ml	0.14 (0.08– 0.31)	0.23 (0.10– 0.71)	0.149	0.13 (0.08– 0.41)	0.841
Φερριτίνη, ng/ml	536.5 (280.0– 898.5)	629.5 (375.0– 1277.0)	<0.001	607.5 (367.8– 1196.0)	0.107
Serum soluble uPAR, ng/ml	8.9 (7.0–12.2)	9.2 (7.0–13.8)	0.344	9.0 (7.0–11.7)	0.973
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	293.3 (195.7– 371.2)	262.0 (182.0– 350.3)	0.090	285.7 (208.5– 371.7)	0.917
Ταυτόχρονη θεραπεία, Αρ. (%)					
Νοσηλεία σε τριτοβάθμια ακαδημαϊκά νοσοκομεία	127 (97.7)	156 (87.2)	0.191	120 (92.3)	0.167

	Καθιερωμένη φροντίδα + ανακίνρα (N = 130)	Καθιερωμένη φροντίδα μόνο (N = 179)	Τιμή p *	Καθιερωμένη φροντίδα μετά από αντιστοίχιση (N = 130)	Τιμή p**
Αναστολείς β-λακταμάσης	18 (13.8)	16 (8.9)	0.199	13 (10)	0.444
Κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς	60 (46.2)	66 (36.9)	0.127	43 (33.1)	0.042
Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη	37 (28.7)	61 (34.1)	0.323	42 (32.3)	0.590
Κεφταρολίνη	38 (29.2)	50 (27.9)	0.800	42 (32.3)	0.687
Καρβαπενέμη	11 (8.5)	23 (12.8)	0.271	15 (11.5)	0.536
Μοξιφλοξασίνη/λεβοφλοξασίνη	27 (20.9)	26 (14.5)	0.170	17 (13.2)	0.136
Γλυκοπεπτιδία	2 (1.5)	6 (3.4)	0.475	5 (3.8)	0.447
Αζιθρομυκίνη	96 (73.8)	145 (81.0)	0.164	104 (80.0)	0.303
Ρεμντεσιβίρη	8 (6.2)	12 (6.7)	1.000	11 (8.5)	0.635
Υδροξυχλωροκίνη	56 (43.1)	92 (51.4)	0.066	68 (52.3)	0.172
Δεξαμεθαζόνη	52 (40.0)	65 (36.3)	0.553	47 (36.2)	0.610
Προβλεπόμενη πιθανότητα	0.488 (0.386–0.571)	–	–	0.488 (0.391–0.556)	0.629

Καταληκτικά σημεία της μελέτης

Είκοσι εννέα ασθενείς (22,3%· 95% CI, 16,0–30,2%) μεταξύ του πληθυσμού intention to treat (ITT) που λάμβανε ανακίνρα και καθιερωμένη φροντίδα προχώρησαν σε SRF μέχρι την ημέρα 14. Η συχνότητα εμφάνισης SRF μεταξύ των 130 που έλαβαν μόνο καθιερωμένη φροντίδα ήταν 59,2% (n = 77) (95% CI, 50,6–67,3%, p<0,0001) (αναλογία κινδύνου 0,30, 95% CI, 0,20–0,46) (Πίνακας 2). Η ανωτερότητα της θεραπείας με ανακίνρα τεκμηριώθηκε επίσης σε σχέση με το σύνολο των 179 διαθέσιμων παράλληλων ασθενών που έλαβαν καθιερωμένη φροντίδα. Ωστόσο, οι βασικές διαφορές μεταξύ των συνολικών παράλληλων ασθενών καθιερωμένης φροντίδας και των συμμετεχόντων στη

δοκιμή SAVE οδήγησαν στον περιορισμό της υπόλοιπης ανάλυσης μεταξύ των 130 συμμετεχόντων που έλαβαν θεραπεία με ανακίνρα της δοκιμής SAVE και των 130 πλήρως αντιστοιχισμένων ασθενών υπό καθιερωμένη φροντίδα. Η Multivariate step-wise Cox για μεταβλητές έδειξε ότι η θεραπεία με ανακίνρα ήταν η μόνη ανεξάρτητη μεταβλητή προστατευτική από SRF (αναλογία κινδύνου 0,28; 95% CI, 0,18-0,44; $p < 0,0001$) (Πίνακας 3). Η αναφερόμενη υψηλότερη συχνότητα πρόσληψης δεξαμεθαζόνης μεταξύ ασθενών που ανέπτυξαν SRF δεν θα πρέπει να ερμηνεύεται ως αιτιότητα. Αντικατοπτρίζει απλώς το ότι η συνταγογράφηση δεξαμεθαζόνης ήταν μεγαλύτερη μεταξύ των ασθενών που θεωρήθηκαν πιο σοβαροί από τους θεράποντες ιατρούς. Μία ξεχωριστή multivariate step-wise Cox regression μεταξύ ασθενών που έλαβαν δεξαμεθαζόνη έδειξε ότι το ανακίνρα είναι η μόνη ανεξάρτητη μεταβλητή προστατευτική από SRF.



Εικόνα 1. Αποτελέσματα ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ανακίνρα.

Η θεραπεία με Ανακίνρα ήταν ωφέλιμη στα περισσότερα από τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία της μελέτης, δηλαδή στη θνητότητα 30 ημερών, απόλυτη αλλαγή της βαθμολογίας

SOFA την ημέρα 14 και την απόλυτη αλλαγή της βαθμολογίας των αναπνευστικών συμπτωμάτων κατά τις ημέρες 7 και 14 (Πίνακας 2). Η θνητότητα των συμμετεχόντων στη δοκιμή SAVE που έλαβαν θεραπεία με ανακίνηρα μετά από 30 ημέρες ήταν 11,5% (95% CI, 7,1–18,2%) σε σχέση με 22,3% (95% CI, 16,0–30,2%) σε παράλληλους ασθενείς που έλαβαν την καθιερωμένη φροντίδα (Εικόνα 1). Η Multivariate step-wise Cox regression για τις μεταβλητές έδειξε ότι η θεραπεία με ανακίνηρα ήταν η μόνη ανεξάρτητη μεταβλητή προστατευτική από τη θνητότητα 30 ημερών (αναλογία κινδύνου 0,49; 95% CI 0,25-0,97; p: 0,041).

Πίνακας 2. Αποτελέσματα πρωτογενούς, δευτερογενούς και διερευνητικής μελέτης.

	Καθιερωμένη φροντίδα μετά από αντιστοίχιση (N = 130)	Καθιερωμένη φροντίδα + ανακίνηρα (N = 130)	OR (95% CI)	Τιμή p**
Σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια την ημέρα 14, Αρ. (%)	77 (59.2)	29 (22.3)	0.19 (0.12–0.34)	<0.0001
Μηχανικός αερισμός (MV) την ημέρα 14, Αρ. (%)	65 (50.0)	25 (19.2)	0.24 (0.14–0.42)	<0.0001
Μη επεμβατική MV κατά την ημέρα 14, Αρ. (%)	9 (6.9)	6 (4.6)	0.65 (0.23–1.88)	0.596
Θνητότητα 14 ημερών, Αρ. (%)	16 (12.3)	6 (4.6)	0.35 (0.13–0.91)	0.043
Βαθμολογία SOFA την 7η ημέρα, διάμεσος (Q1–Q3)	2 (0 to 3)	1 (0 to 3)	NA	0.540
Βαθμολογία SOFA την ημέρα 14, διάμεσος (Q1–Q3)	2 (0–9)	1 (0–3)	NA	0.191
Απόλυτη αλλαγή της βαθμολογίας SOFA την ημέρα	0 (–1 to 1)	0 (–1 to 0)	NA	0.356

	Καθιερωμένη φροντίδα μετά από αντιστοίχιση (N = 130)	Καθιερωμένη φροντίδα + ανακίνρα (N = 130)	OR (95% CI)	Τιμή p**
7 σε σύγκριση με την αρχική τιμή, διάμεσος (Q1–Q3)				
Απόλυτη αλλαγή της βαθμολογίας SOFA κατά την ημέρα 14 σε σύγκριση με τη μέση τιμή αναφοράς (Q1–Q3)	0 (-1 to 6)	-2 (-1 to 0)	NA	0.004
Απόλυτη μεταβολή της βαθμολογίας των αναπνευστικών συμπτωμάτων την ημέρα 7 σε σύγκριση με την αρχική τιμή, διάμεσος (Q1–Q3)	0 (0 to 0.75)	-1 (-3 to 0)	NA	0.019
Απόλυτη μεταβολή της βαθμολογίας των αναπνευστικών συμπτωμάτων την ημέρα 14 σε σύγκριση με την αρχική τιμή, διάμεσος (Q1–Q3)	0 (-0.75 to 0)	-2 (-4 to -1)	NA	0.016
Μέρες χωρίς αναπνευστήρα, μέση τιμή (SD)	18 (11)	25 (8)	NA	<0.0001
Θνητότητα 30 ημερών, Αρ. (%)	29 (22.3)	15 (11.5)	0.45 (0.23–0.90)	0.031
Θνητότητα 90 ημερών, Αρ. (%)	40 (30.8)	22 (16.9)	0.46 (0.25–0.83)	0.013

Πίνακας 3. Το ανακίνα ως ανεξάρτητος προστατευτικός παράγοντας από την ανάπτυξη σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας (SRF) μέχρι την ημέρα 14.

Μεταβλητή, Αρ. (%)	SRF (-) (N = 154)	SRF (+) (N = 106)	Μονομεταβλητή ανάλυση		Πολυμεταβλητή ανάλυση	
			HR (95% CI)	Τιμή p	HR (95% CI)	Τιμή p
Ανακίνα θεραπεία, n (%)	101 (65.6)	29 (27.4)	0.30 (0.20– 0.47)	<0.0001	0.28 (0.18– 0.44)	<0.0001
APACHE II, μέσος όρος (SD)	6 (3)	8 (3)	1.12 (1.07– 1.19)	<0.0001		
SOFA score, μέσος όρος (SD)	2 (1)	3 (1)	1.58 (1.38– 1.82)	<0.0001	1.41 (1.21– 1.65)	<0.0001
Δείκτης βαρύτητας πνευμονίας, μέσος όρος (SD)	66 (22)	73 (19)	1.01 (1.00– 1.02)	0.017		

Μεταβλητή, Αρ. (%)	SRF (-) (N = 154)	SRF (+) (N = 106)	Μονομεταβλητή ανάλυση		Πολυμεταβλητή ανάλυση	
			HR (95% CI)	Τιμή p	HR (95% CI)	Τιμή p
Κατάταξη σοβαρότητας WHO COVID-19, Αρ. (%)	65 (42.2)	77 (72.6)	2.78 (1.81– 4.27)	<0.0001	1.74 (1.09– 2.79)	0.020
Soluble uPAR, ng/ml, median (Q ₁ –Q ₃)	8.3 (6.7– 11.0)	10.0 (8.0– 13.9)	1.10 (1.04– 1.17)	0.001	1.07 (1.01– 1.14)	0.022
Λεμφοκύτταρα /mm ³ , median (Q ₁ –Q ₃)	1000 (733– 1315)	930 (579– 1197)	0.99 (0.99– 1.00)	0.026		
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, mg/l, median (Q ₁ –Q ₃)	41.1 (12.7– 95.2)	73.4 (30.6– 153.1)	1.00 (1.00– 1.00)	<0.0001		
Φερριτίνη, ng/ml, median (Q ₁ –Q ₃)	525.0 (280.0– 804.5)	641.5 (451.3– 1556.8)	1.00 (1.00– 1.00)	<0.0001		
ΡαΟ ₂ /FiO ₂ , mmHg, διάμεση τιμή (Q ₁ –Q ₃)	330.8 (231.9– 386.7)	244.4 (161.7– 305.8)	0.99 (0.99– 0.99)	<0.0001		
Θεραπεία με κεφαλοσπορίνη τρίτης γενιάς, αρ (%)	73 (47.4)	30 (28.3)	0.53 (0.35– 0.82)	0.004		
Θεραπεία με πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, αρ (%)	37 (24.0)	42 (39.6)	1.60 (1.08– 2.38)	0.019		

Μεταβλητή, Αρ. (%)	SRF (-) (N = 154)	SRF (+) (N = 106)	Μονομεταβλητή ανάλυση		Πολυμεταβλητή ανάλυση	
			HR (95% CI)	Τιμή p	HR (95% CI)	Τιμή p
Θεραπεία με καρβαπενέμη, αρ (%)	7 (4.5)	19 (17.9)	2.79 (1.69– 4.60)	<0.0001	2.19 (1.26– 3.83)	0.006
Θεραπεία με γλυκοπεπτίδιο, αρ (%)	1 (0.6)	6 (5.7)	2.60 (1.14– 5.95)	0.023		
Θεραπεία με δεξαμεθαζόνη, αρ (%)	46 (29.9)	53 (50.0)	1.73 (1.19– 2.54)	0.005		

Συζήτηση

Η θεραπεία με Ανακίρα ασθενών με COVID-19 που εισήχθησαν με LRTI και suPAR μεγαλύτερες ή ίσες από 6 µg/l συσχετίστηκε με σχετική μείωση της συχνότητας εμφάνισης SRF κατά 70%. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ανακίρα και τελικά εισήχθησαν στη ΜΕΘ είχαν μικρότερη διάρκεια παραμονής από εκείνους που δεν έλαβαν ανακίρα. Έτσι, προφανώς το όφελος από την προηγούμενη θεραπεία με ανακίρα παρέμεινε. Αυτό αντικατοπτρίζεται επίσης από τη συνολική μείωση της θνητότητας την ημέρα 30 και την ημέρα 90. Ένα σημαντικό σημείο της μελέτης SAVE είναι η στρατηγική επιλογής των ασθενών για πρώιμη θεραπεία ανακίρα χρησιμοποιώντας τον προγνωστικό βιοδείκτη suPAR. Σε προηγούμενες μελέτες στον COVID-19 και στη σήψη, αυτός ο δείκτης αποδείχθηκε ότι μπορεί να προβλέψει την πιθανότητα για δυσμενή έκβαση (116, 117, 119, 120).

Άλλες μελέτες έχουν αναφέρει επίσης ευνοϊκές επιδράσεις της θεραπείας με ανακίνρα στην πνευμονία COVID-19. Σε μια αναδρομική ανάλυση από τους Cavalli et al., 29 ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια υποβλήθηκαν σε θεραπεία με υψηλή δόση ανακίνρα ενδοφλεβίως (5 mg/kg δύο φορές την ημέρα). Η θεραπεία συσχετίστηκε με κλινική βελτίωση στο 72% και αξιοσημείωτα υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης (121). Στην προοπτική μελέτη Ana-COVID, 52 ασθενείς με επιβεβαιωμένη COVID-19 και αμφοτερόπλευρα πνευμονικά διηθήματα και κορεσμό οξυγόνου μικρότερο από 93% υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 100 mg ανακίνρα υποδορίως δύο φορές την ημέρα για 3 ημέρες, ακολουθούμενα από 100 mg υποδορίως μία φορά την ημέρα για άλλες 7 ημέρες. Η μελέτη είχε ένα σύνθετο καταληκτικό σημείο παρόμοιο με το τελικό σημείο της μελέτης SAVE (δηλαδή MV ή/και θάνατος). Η θεραπεία με Ανακίνρα πέτυχε μείωση 78% αυτού του σύνθετου καταληκτικού σημείου σε σύγκριση με 44% σε ιστορικούς ασθενείς. Ωστόσο, οι ασθενείς που μελετήθηκαν δεν ταιριάστηκαν για συγχρηγούμενα φάρμακα όπως η αζιθρομυκίνη και η υδροξυχλωροκίνη (122). Σε μια αναδρομική μελέτη, 12 ασθενείς με πνευμονία COVID και αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υποβλήθηκαν σε ενδοφλέβια θεραπεία με ανακίνρα 300 mg/ημέρα. Κανένας δεν κατέληξε(123).

Είναι δύσκολο να συγκριθούν αυτές οι τρεις μελέτες καθώς οι ασθενείς είχαν διαφορετικά στάδια COVID και μεταβλητή βαρύτητα της νόσου. Ως εκ τούτου, το κλινικό δίλημμα είναι ποιοι ασθενείς θα ωφεληθούν από το ανακίνρα, σε ποιο στάδιο του COVID και σε ποιο δοσολογικό σχήμα. Από αυτή την άποψη, η μελέτη SAVE παρέχει καθοδήγηση: οι καλύτεροι υποψήφιοι είναι ασθενείς με υψηλή πιθανότητα SRF όπως καθορίζεται από το αυξημένο suPAR. Το ανακίνρα παρουσίασε ένα καλά αποδεκτό προφίλ ασφάλειας στην τυπική υποδόρια ημερήσια δόση των 100 mg.

Η έλλειψη τυχαιοποιημένου σχεδιασμού αναγνωρίζεται ως περιορισμός στο σχεδιασμό της συγκεκριμένης μελέτης. Ο μη τυχαιοποιημένος σχεδιασμός οδήγησε σε δύο ακόμη περιορισμούς: τη χρήση παράλληλων ασθενών καθιερωμένης φροντίδας και την έλλειψη διαθεσιμότητας δειγμάτων την ημέρα 7. Η δοκιμή SAVE σχεδιάστηκε στα μέσα Μαρτίου 2020 στην αρχή της πανδημίας στην Ελλάδα. Επιλέχθηκε για να προσαρμόσει ένα σχεδιασμός μη τυφλός σε μια προσπάθεια να βοηθήσει όσο το δυνατόν περισσότερους ασθενείς, καθώς δεν είχε πλαισιωθεί στην καθιερωμένη φροντίδα εκείνη τη χρονική

περίοδο. Οι παράλληλοι ασθενείς καθιερωμένης φροντίδας αντιστοιχίστηκαν βέλτιστα, καθώς η αντιστοίχιση βασίστηκε σε ομοιότητες ως προς το χρονικό πλαίσιο εγγραφής, το επίπεδο περίθαλψης, τη βασική σοβαρότητα και τη συγχορηγούμενη θεραπεία. Όταν ξεκίνησε η μελέτη, η θεραπεία με δεξαμεθαζόνη δεν ήταν ακόμη μέρος της θεραπείας καθιερωμένης φροντίδας, αλλά τους επόμενους μήνες πολλοί ασθενείς έλαβαν δεξαμεθαζόνη. Δεδομένου ότι η δεξαμεθαζόνη δρα ως παράγοντας αναστολής των κυτταροκινών, είναι σημαντικό ερώτημα πόσο ισχυρή θα ήταν η επίδραση του ανακίνρα όταν οι ασθενείς λαμβάνουν επίσης δεξαμεθαζόνη. Αν και αυτό δεν είναι ένα προκαθορισμένο τελικό σημείο, η εκ των υστέρων ανάλυση δείχνει ότι το ανακίνρα είναι επίσης προστατευτικό σε ασθενείς που λαμβάνουν δεξαμεθαζόνη. Πολλές συναντήσεις που πραγματοποιήθηκαν μεταξύ των ερευνητών εξέτασαν την ανάγκη προσαρμογής ενός σκέλους θεραπείας σύγκρισης με εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα του ανακίνρα δεν οδήγησαν στη λήψη της απόφασης ενσωμάτωσης εικονικού φαρμάκου.

Αυτή η ενδιάμεση ανάλυση παρουσιάστηκε στην Ειδική Ομάδα Έκτακτης Ανάγκης για τον COVID-19 του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Ιατρικής. Οι παρεχόμενες συμβουλές οδήγησαν στον σχεδιασμό της κεντρικής, επιβεβαιωτικής φάσης III τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής με το ακρωνύμιο SAVE-MORE (αριθμός EudraCT: 2020-005828-11; Clinicaltrial.gov NCT04680949) που εκτελείται στην πραγματικότητα σε 40 τοποθεσίες μελέτης (32 τοποθεσίες στην Ελλάδα και οκτώ τοποθεσίες στην Ιταλία).

Συμπερασματικά, προτείνουμε μια νέα στρατηγική χρησιμοποιώντας το suPAR ως πρώιμο βιοδείκτη που μπορεί να εντοπίσει αποτελεσματικά εκείνους τους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για SRF. Σε αυτούς τους ασθενείς, η προφυλακτική θεραπεία με τακτικές δόσεις ανακίνρα σχετίζεται με την πρόληψη της συχνότητας εμφάνισης SRF. Η αποκατάσταση της προφλεγμονώδους/αντιφλεγμονώδους ισορροπίας προτείνεται ως μηχανισμός δράσης του ανακίνρα.

Βιβλιογραφίες

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2020;91(1):157-60.
2. Abbasi J. Fourth COVID-19 Vaccine Dose Increases Low Antibodies. *Jama*. 2022;327(6):517.
3. Altmann DM, Boyton RJ. COVID-19 vaccination: The road ahead. *Science (New York, NY)*. 2022;375(6585):1127-32.
4. Abebe EC, Dejenie TA, Shiferaw MY, Malik T. The newly emerged COVID-19 disease: a systemic review. *Virology journal*. 2020;17(1):96.
5. Niknam Z, Jafari A, Golchin A, Danesh Pouya F, Nemati M, Rezaei-Tavirani M, et al. Potential therapeutic options for COVID-19: an update on current evidence. *European journal of medical research*. 2022;27(1):6.
6. Drożdżal S, Rosik J, Lechowicz K, Machaj F, Szostak B, Przybyciński J, et al. An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment. *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy*. 2021;59:100794.
7. Gerotziafas GT, Catalano M, Colgan MP, Pecsvarady Z, Wautrecht JC, Fazeli B, et al. Guidance for the Management of Patients with Vascular Disease or Cardiovascular Risk Factors and COVID-19: Position Paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine. *Thrombosis and haemostasis*. 2020;120(12):1597-628.
8. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastiris E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *American journal of hematology*. 2020;95(7):834-47.
9. Zhong P, Xu J, Yang D, Shen Y, Wang L, Feng Y, et al. COVID-19-associated gastrointestinal and liver injury: clinical features and potential mechanisms. *Signal transduction and targeted therapy*. 2020;5(1):256.
10. Bar-On YM, Flamholz A, Phillips R, Milo R. SARS-CoV-2 (COVID-19) by the numbers. *eLife*. 2020;9.

11. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of advanced research*. 2020;24:91-8.
12. Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, Martinez DR, Asakura T, Dinnon KH, 3rd, et al. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. *Cell*. 2020;182(2):429-46.e14.
13. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circulation research*. 2020;126(10):1456-74.
14. Evangelou K, Veroutis D, Paschalaki K, Foukas PG, Lagopati N, Dimitriou M, et al. Pulmonary infection by SARS-CoV-2 induces senescence accompanied by an inflammatory phenotype in severe COVID-19: possible implications for viral mutagenesis. *The European respiratory journal*. 2022;60(2).
15. Ferreira AC, Soares VC, de Azevedo-Quintanilha IG, Dias S, Fintelman-Rodrigues N, Sacramento CQ, et al. SARS-CoV-2 engages inflammasome and pyroptosis in human primary monocytes. *Cell death discovery*. 2021;7(1):43.
16. Li S, Zhang Y, Guan Z, Li H, Ye M, Chen X, et al. SARS-CoV-2 triggers inflammatory responses and cell death through caspase-8 activation. *Signal transduction and targeted therapy*. 2020;5(1):235.
17. Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, Williams EP, Zalduondo L, Samir P, et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. *Cell*. 2021;184(1):149-68.e17.
18. Kaklamanos A, Belogiannis K, Skendros P, Gorgoulis VG, Vlachoyiannopoulos PG, Tzioufas AG. COVID-19 Immunobiology: Lessons Learned, New Questions Arise. *Front Immunol*. 2021;12:719023.
19. Amor S, Fernández Blanco L, Baker D. Innate immunity during SARS-CoV-2: evasion strategies and activation trigger hypoxia and vascular damage. *Clinical and experimental immunology*. 2020;202(2):193-209.

20. McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, Wack A, O'Garra A. Type I interferons in infectious disease. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(2):87-103.
21. Acharya D, Liu G, Gack MU. Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(7):397-8.
22. Sa Ribero M, Jouvenet N, Dreux M, Nisole S. Interplay between SARS-CoV-2 and the type I interferon response. *PLoS Pathog*. 2020;16(7):e1008737.
23. Taefehshokr N, Taefehshokr S, Hemmat N, Heit B. Covid-19: Perspectives on Innate Immune Evasion. *Front Immunol*. 2020;11:580641.
24. Wilk AJ, Rustagi A, Zhao NQ, Roque J, Martinez-Colon GJ, McKechnie JL, et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response to severe COVID-19. *medRxiv* : the preprint server for health sciences. 2020.
25. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. 2020;583(7816):459-68.
26. Zhang Y, Chen Y, Li Y, Huang F, Luo B, Yuan Y, et al. The ORF8 protein of SARS-CoV-2 mediates immune evasion through down-regulating MHC-I. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(23).
27. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*. 2021;184(4):861-80.
28. Shibabaw T, Molla MD, Teferi B, Ayelign B. Role of IFN and Complements System: Innate Immunity in SARS-CoV-2. *Journal of inflammation research*. 2020;13:507-18.
29. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet*. 2020;396(10262):1595-606.
30. Wack A. Monocyte and dendritic cell defects in COVID-19. *Nature cell biology*. 2021;23(5):445-7.
31. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin JB, Olsson A, et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell*. 2020;183(1):158-68.e14.

32. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-8.
33. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):363-74.
34. Boppa S, Qin K, Files JK, Russell RM, Stoltz R, Bibollet-Ruche F, et al. SARS-CoV-2-specific circulating T follicular helper cells correlate with neutralizing antibodies and increase during early convalescence. *PLoS Pathog.* 2021;17(7):e1009761.
35. Deenick EK, Ma CS. The regulation and role of T follicular helper cells in immunity. *Immunology.* 2011;134(4):361-7.
36. Xu QY, Xue JH, Xiao Y, Jia ZJ, Wu MJ, Liu YY, et al. Response and Duration of Serum Anti-SARS-CoV-2 Antibodies After Inactivated Vaccination Within 160 Days. *Front Immunol.* 2021;12:786554.
37. Belogiannis K, Florou VA, Fragkou PC, Feros S, Chatzis L, Polyzou A, et al. SARS-CoV-2 Antigenemia as a Confounding Factor in Immunodiagnostic Assays: A Case Study. *Viruses.* 2021;13(6).
38. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science (New York, NY).* 2020;370(6515).
39. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science (New York, NY).* 2020;370(6515).
40. Karaderi T, Bareke H, Kunter I, Seytanoglu A, Cagnan I, Balci D, et al. Host Genetics at the Intersection of Autoimmunity and COVID-19: A Potential Key for Heterogeneous COVID-19 Severity. *Front Immunol.* 2020;11:586111.
41. Su Y, Chen D, Yuan D, Lausted C, Choi J, Dai CL, et al. Multi-Omics Resolves a Sharp Disease-State Shift between Mild and Moderate COVID-19. *Cell.* 2020;183(6):1479-95.e20.
42. Overmyer KA, Shishkova E, Miller IJ, Balnis J, Bernstein MN, Peters-Clarke TM, et al. Large-Scale Multi-omic Analysis of COVID-19 Severity. *Cell systems.* 2021;12(1):23-40.e7.

43. Schulte-Schrepping J, Reusch N, Paclik D, Baßler K, Schlickeiser S, Zhang B, et al. Severe COVID-19 Is Marked by a Dysregulated Myeloid Cell Compartment. *Cell*. 2020;182(6):1419-40.e23.
44. Silvin A, Chapuis N, Dunsmore G, Goubet AG, Dubuisson A, Derosa L, et al. Elevated Calprotectin and Abnormal Myeloid Cell Subsets Discriminate Severe from Mild COVID-19. *Cell*. 2020;182(6):1401-18.e18.
45. Chevrier S, Zurbuchen Y, Cervia C, Adamo S, Raeber ME, de Souza N, et al. A distinct innate immune signature marks progression from mild to severe COVID-19. *Cell reports Medicine*. 2021;2(1):100166.
46. Daamen AR, Bachali P, Owen KA, Kingsmore KM, Hubbard EL, Labonte AC, et al. Comprehensive transcriptomic analysis of COVID-19 blood, lung, and airway. *Sci Rep*. 2021;11(1):7052.
47. Ravichandran S, Lee Y, Grubbs G, Coyle EM, Klenow L, Akasaka O, et al. Longitudinal antibody repertoire in "mild" versus "severe" COVID-19 patients reveals immune markers associated with disease severity and resolution. *Science advances*. 2021;7(10).
48. Gómez-Rial J, Rivero-Calle I, Salas A, Martínón-Torres F. Role of Monocytes/Macrophages in Covid-19 Pathogenesis: Implications for Therapy. *Infection and drug resistance*. 2020;13:2485-93.
49. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
50. Damsky W, Peterson D, King B. When interferon tiptoes through COVID-19: Pernio-like lesions and their prognostic implications during SARS-CoV-2 infection. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;83(3):e269-e70.
51. Wang N, Zhan Y, Zhu L, Hou Z, Liu F, Song P, et al. Retrospective Multicenter Cohort Study Shows Early Interferon Therapy Is Associated with Favorable Clinical Responses in COVID-19 Patients. *Cell host & microbe*. 2020;28(3):455-64.e2.
52. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nature reviews Nephrology*. 2021;17(1):46-64.

53. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, Sundaram M, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*. 2020;584(7821):463-9.
54. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19? *JAMA internal medicine*. 2020;180(9):1152-4.
55. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020;53(1):19-25.
56. Hoang TN, Pino M, Boddapati AK, Viox EG, Starke CE, Upadhyay AA, et al. Baricitinib treatment resolves lower-airway macrophage inflammation and neutrophil recruitment in SARS-CoV-2-infected rhesus macaques. *Cell*. 2021;184(2):460-75.e21.
57. Hu X, Li J, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal transduction and targeted therapy*. 2021;6(1):402.
58. Villarino AV, Gadina M, O'Shea JJ, Kanno Y. SnapShot: Jak-STAT Signaling II. *Cell*. 2020;181(7):1696-.e1.
59. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annual review of medicine*. 2015;66:311-28.
60. Lin CM, Cooles FA, Isaacs JD. Basic Mechanisms of JAK Inhibition. *Mediterranean journal of rheumatology*. 2020;31(Suppl 1):100-4.
61. Baldini C, Moriconi FR, Galimberti S, Libby P, De Caterina R. The JAK-STAT pathway: an emerging target for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis and myeloproliferative neoplasms. *European heart journal*. 2021;42(42):4389-400.
62. Mehta P, Ciurtin C, Scully M, Levi M, Chambers RC. JAK inhibitors in COVID-19: the need for vigilance regarding increased inherent thrombotic risk. *The European respiratory journal*. 2020;56(3).
63. Carvalho T, Krammer F, Iwasaki A. The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(4):245-56.
64. Roskoski R, Jr. Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatment of inflammatory and neoplastic diseases. *Pharmacol Res*. 2016;111:784-803.
65. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid

arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(6):685-99.

66. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *The Lancet Infectious diseases*. 2020;20(4):400-2.

67. Patoulis D, Doumas M, Papadopoulos C, Karagiannis A. Janus kinase inhibitors and major COVID-19 outcomes: time to forget the two faces of Janus! A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical rheumatology*. 2021;40(11):4671-4.

68. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, et al. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2022;10(4):327-36.

69. Stebbing J, Sánchez Nieves G, Falcone M, Youhanna S, Richardson P, Ottaviani S, et al. JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality. *Science advances*. 2021;7(1).

70. Abizanda P, Calbo Mayo JM, Mas Romero M, Cortés Zamora EB, Tabernero Sahuquillo MT, Romero Rizo L, et al. Baricitinib reduces 30-day mortality in older adults with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2021;69(10):2752-8.

71. Chen CY, Chen WC, Hsu CK, Chao CM, Lai CC. Clinical efficacy and safety of Janus kinase inhibitors for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International immunopharmacology*. 2021;99:108027.

72. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;385(5):406-15.

73. Maslennikov R, Ivashkin V, Vasilieva E, Chipurik M, Semikova P, Semenets V, et al. Tofacitinib reduces mortality in coronavirus disease 2019 Tofacitinib in COVID-19. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2021;69:102039.

74. Yan B, Freiwald T, Chauss D, Wang L, West E, Mirabelli C, et al. SARS-CoV-2 drives JAK1/2-dependent local complement hyperactivation. *Science immunology*. 2021;6(58).
75. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(9):799-807.
76. Marconi VC, Moser C, Gavegnano C, Deeks SG, Lederman MM, Overton ET, et al. Randomized Trial of Ruxolitinib in Antiretroviral-Treated Adults With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 2022;74(1):95-104.
77. Han MK, Antila M, Ficker JH, Gordeev I, Guerreros A, Bernus AL, et al. Ruxolitinib in addition to standard of care for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (RUXCOVID): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Rheumatology*. 2022;4(5):e351-e61.
78. Levy G, Guglielmelli P, Langmuir P, Constantinescu SN. JAK inhibitors and COVID-19. *J Immunother Cancer*. 2022;10(4).
79. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2020;146(1):137-46.e3.
80. Singh D, Bogus M, Moskalenko V, Lord R, Moran EJ, Crater GD, et al. A phase 2 multiple ascending dose study of the inhaled pan-JAK inhibitor nezulcitinib (TD-0903) in severe COVID-19. *The European respiratory journal*. 2021;58(4).
81. Castañeda S, Atienza-Mateo B, Martín-Varillas JL, Serra López-Matencio JM, González-Gay MA. Anakinra for the treatment of adult-onset Still's disease. *Expert review of clinical immunology*. 2018;14(12):979-92.
82. 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;10.
83. Atagündüz P, Keser G, Soy M. Interleukin-1 Inhibitors and Vaccination Including COVID-19 in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Nonsystematic Review. *Front Immunol*. 2021;12:734279.

84. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, 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*. 2021;27(10):1752-60.
85. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2021;9(3):295-304.
86. Dahms K, Mikolajewska A, Ansems K, Metzendorf MI, Benstoem C, Stegemann M. Anakinra for the treatment of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *European journal of medical research*. 2023;28(1):100.
87. Davidson M, Menon S, Chaimani A, Evrenoglou T, Ghosh L, Graña C, et al. Interleukin-1 blocking agents for treating COVID-19. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2022;1(1):Cd015308.
88. Caricchio R, Abbate A, Gordeev I, Meng J, Hsue PY, Neogi T, et al. Effect of Canakinumab vs Placebo on Survival Without Invasive Mechanical Ventilation in Patients Hospitalized With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2021;326(3):230-9.
89. Hepprich M, Mudry JM, Gregoriano C, Jornayvaz FR, Carballo S, Wojtuszczyzn A, et al. Canakinumab in patients with COVID-19 and type 2 diabetes - A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2022;53:101649.
90. Brunner HI, Quartier P, Alexeeva E, Constantin T, Koné-Paut I, Marzan K, et al. Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis With and Without Fever at Baseline: Results From an Open-Label, Active-Treatment Extension Study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2020;72(12):2147-58.
91. Kacar M, Savic S, van der Hilst JCH. The Efficacy, Safety and Tolerability of Canakinumab in the Treatment of Familial Mediterranean Fever: A Systematic Review of the Literature. *Journal of inflammation research*. 2020;13:141-9.
92. Fenini G, Contassot E, French LE. Potential of IL-1, IL-18 and Inflammasome Inhibition for the Treatment of Inflammatory Skin Diseases. *Frontiers in pharmacology*. 2017;8:278.

93. Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, Davidson M, Graña C, Schmucker C, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2021;3(3):Cd013881.
94. Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT, Spiga F, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *Jama*. 2021;326(6):499-518.
95. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637-45.
96. Higgins AM, Berry LR, Lorenzi E, Murthy S, McQuilten Z, Mouncey PR, et al. Long-term (180-Day) Outcomes in Critically Ill Patients With COVID-19 in the REMAP-CAP Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2023;329(1):39-51.
97. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1503-16.
98. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2333-44.
99. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*. 2021;181(1):32-40.
100. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*. 2021;181(1):24-31.
101. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(1):20-30.
102. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2020;2(8):e474-e84.

103. Busani S, Bedini A, Biagioni E, Serio L, Tonelli R, Meschiari M, et al. Two Fatal Cases of Acute Liver Failure Due to HSV-1 Infection in COVID-19 Patients Following Immunomodulatory Therapies. *Clin Infect Dis*. 2021;73(1):e252-e5.
104. Sarilumab in adults hospitalised with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia (CORIMUNO-SARI-1): An open-label randomised controlled trial. *The Lancet Rheumatology*. 2022;4(1):e24-e32.
105. Sancho-López A, Caballero-Bermejo AF, Ruiz-Antorán B, Múñez Rubio E, García Gasalla M, Buades J, et al. Efficacy and Safety of Sarilumab in patients with COVID19 Pneumonia: A Randomized, Phase III Clinical Trial (SARTRE Study). *Infectious diseases and therapy*. 2021;10(4):2735-48.
106. Mastroianni I, Gagliardini R, Segala FV, Mondini A, Lorenzini P, Cerva C, et al. Sarilumab plus standard of care vs standard of care for the treatment of severe COVID-19: a phase 3, randomized, open-labeled, multi-center study (ESCAPE study). *EClinicalMedicine*. 2023;57:101895.
107. Albuquerque AM, Eckert I, Tramuja L, Butler-Laporte G, McDonald EG, Brophy JM, et al. Effect of tocilizumab, sarilumab, and baricitinib on mortality among patients hospitalized for COVID-19 treated with corticosteroids: a systematic review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2023;29(1):13-21.
108. Schurink B, Roos E, Radonic T, Barbe E, Bouman CSC, de Boer HH, et al. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *The Lancet Microbe*. 2020;1(7):e290-e9.
109. Seshan SV, Franzke CW, Redecha P, Monestier M, Mackman N, Girardi G. Role of tissue factor in a mouse model of thrombotic microangiopathy induced by antiphospholipid antibodies. *Blood*. 2009;114(8):1675-83.
110. Kambas K, Markiewski MM, Pneumatikos IA, Rafail SS, Theodorou V, Konstantonis D, et al. C5a and TNF-alpha up-regulate the expression of tissue factor in intra-alveolar neutrophils of patients with the acute respiratory distress syndrome. *J Immunol*. 2008;180(11):7368-75.

111. de Bruin S, Bos LD, van Roon MA, Tuip-de Boer AM, Schuurman AR, Koel-Simmelinck MJA, et al. Clinical features and prognostic factors in Covid-19: A prospective cohort study. *EBioMedicine*. 2021;67:103378.
112. Vlaar APJ, de Bruin S, Busch M, Timmermans S, van Zeggeren IE, Koning R, et al. Anti-C5a antibody IFX-1 (vilobelimab) treatment versus best supportive care for patients with severe COVID-19 (PANAMO): an exploratory, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet Rheumatology*. 2020;2(12):e764-e73.
113. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell host & microbe*. 2020;27(6):992-1000.e3.
114. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, 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. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. 2020;34(2):327-31.
115. van de Veerdonk FL, Netea MG. Blocking IL-1 to prevent respiratory failure in COVID-19. *Critical care (London, England)*. 2020;24(1):445.
116. 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. *Critical care (London, England)*. 2020;24(1):187.
117. Azam TU, Shadid HR, Blakely P, O'Hayer P, Berlin H, Pan M, et al. Soluble Urokinase Receptor (SuPAR) in COVID-19-Related AKI. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2020;31(11):2725-35.
118. 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). *Thrombosis and haemostasis*. 2011;105(6):1053-9.
119. Hayek SS, Leaf DE, Samman Tahhan A, Raad M, Sharma S, Waikar SS, et al. Soluble Urokinase Receptor and Acute Kidney Injury. *N Engl J Med*. 2020;382(5):416-26.

120. 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. *Critical care* (London, England). 2012;16(4):R149.
121. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2020;2(6):e325-e31.
122. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2020;2(7):e393-e400.
123. Cauchois R, Koubi M, Delarbre D, Manet C, Carvelli J, Blasco VB, et al. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(32):18951-3.
124. McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, Carroll TP, Murphy MP, Dunlea DM, et al. Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020;202(6):812-21.
125. Bleesing J, Prada A, Siegel DM, Villanueva J, Olson J, Ilowite NT, et al. The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor alpha-chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(3):965-71.
126. Rubin LA, Nelson DL. The soluble interleukin-2 receptor: biology, function, and clinical application. *Annals of internal medicine*. 1990;113(8):619-27.
127. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
128. Rodrigues TS, de Sá KSG, Ishimoto AY, Becerra A, Oliveira S, Almeida L, et al. Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. *J Exp Med*. 2021;218(3).

129. Dinarello CA, Ikejima T, Warner SJ, Orencole SF, Lonemann G, Cannon JG, et al. Interleukin 1 induces interleukin 1. I. Induction of circulating interleukin 1 in rabbits in vivo and in human mononuclear cells in vitro. *J Immunol.* 1987;139(6):1902-10.
130. Cavalli G, Colafrancesco S, Emmi G, Imazio M, Lopalco G, Maggio MC, et al. Interleukin 1 α : a comprehensive review on the role of IL-1 α in the pathogenesis and treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmunity reviews.* 2021;20(3):102763.