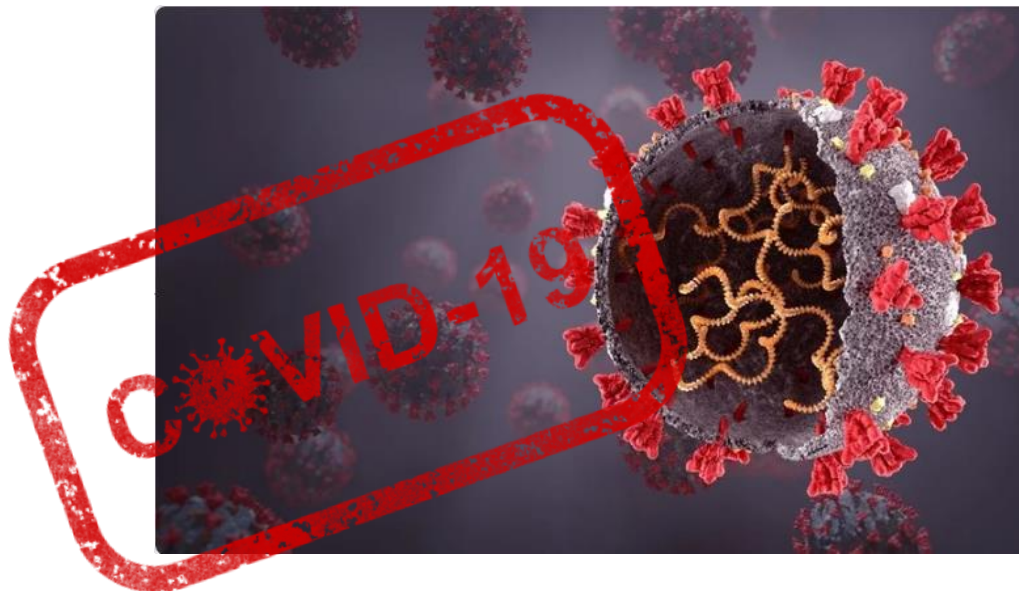




ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:
ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΘΕΜΑ:

**“ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΤΟ ΑΝΑΚΙΝΡΑ ΣΤΗΝ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ COVID-19 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ
ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΦΑΣΕΩΣ III SAVE-MORE.”**

Εκπονήθηκε από τη μεταπτυχιακή φοιτήτρια: Έλενα Φλώρου

Επιβλέπων καθηγητής: Αναπλ. Καθηγητής Αριστείδης Δοκουμετζίδης

ΑΘΗΝΑ 2022

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	1
ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ	3
I. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
II. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	10
III. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	11
IIIα. Η ΝΟΣΟΣ COVID-19	11
IIIα ₁ . ΙΙΚΗ ΔΟΜΗ	11
IIIα ₂ . ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ	12
IIIα ₃ . ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΕΠΩΑΣΗ	13
IIIα ₄ . ΜΕΤΑΔΟΣΗ	13
IIIα ₅ . ΠΡΟΛΗΨΗ.....	14
IIIα ₆ . ΔΙΑΓΝΩΣΗ	15
IIIα ₇ . ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗ.....	15
IIIα _B . ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΚΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ.....	15
IIIα ₉ . ΠΡΟΓΝΩΣΗ.....	20
IIIα ₁₀ . ΘΕΡΑΠΕΙΑ	21
IIIβ. Η ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ – 1 ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ	22
IIIγ. ΤΟ ΑΝΑΚΙΝΡΑ	25
IVγ ₁ . ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ.....	27
IIIδ. Ο ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ sUPAR.....	30
IIIε. Η ΜΕΛΕΤΗ SAVE.....	31
IIIστ. Η ΜΕΛΕΤΗ SAVE-MORE.....	32
IV. ΜΕΘΟΔΟΙ	36
V. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	37
Vα. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	37
Vβ. ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΚΑΘΑΡΣΗ ΤΟΥ ΑΝΑΚΙΝΡΑ.....	42
Vβ ₁ . ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ	42
Vβ ₂ . ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ	43
Vβ ₃ . ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ	47
Vβ ₅ . ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΩΝ	47
Vγ. ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΚΑΘΑΡΣΗ ΤΟΥ ΑΝΑΚΙΝΡΑ ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ	50

Υγ ₁ . ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΚΑΘΑΡΣΗΣ ΤΟΥ ΑΝΑΚΙΝΡΑ ΣΤΗ ΔΙΑΦΟΡΑ SOFA DAY 1 --- - SOFA DAY 7	50
Υγ ₂ . ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΚΑΘΑΡΣΗΣ ΤΟΥ ΑΝΑΚΙΝΡΑ ΣΤΟ ΕΝΔΕΧΟΜΕΝΟ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ SRF ΜΕΧΡΙ ΚΑΙ ΤΗΝ ΗΜΕΡΑ 14.....	54
VI. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	68
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	74

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

11-point WHO CPS: 11-point World Health Organization Clinical Progression Scale (CPS).

95% CI (95 % Confidence interval): 95% Διάστημα εμπιστοσύνης

AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome): νόσος επίκτητης ανοσοανεπάρκειας

AOSD (Adult-Onset Still's Disease): νόσος Still ενηλίκων

BW (body weight): σωματικό βάρος

CAPS (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes): σχετιζόμενα με την κρουπυρίνη περιοδικά σύνδρομα

CCI: Charlson Comorbidity Index

CHF (Chronic heart failure): χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

CINCA (Chronic Infantile Neurological Cutaneous, Articular Syndrome): Χρόνιο βρεφικό νευρο-δερμο-αρθρικό σύνδρομο

CKD (Chronic Kidney Disease – CKD): χρόνια νεφρική νόσος

CL (Clearance): κάθαρση

CL_{Cr} (Creatinine clearance): κάθαρση κρεατινίνης

COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease): χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

COVID-19 (Corona Virus Disease – 2019): νόσος από SARS-CoV-2

CRP (C-reactive protein): C αντιδρώσα πρωτεΐνη

CVA (Cerebrovascular accident): αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

DAMP (Damage-associated molecular pattern): μοριακό μοτίβο σχετιζόμενο με βλάβη

DIC (Disseminated Intravascular Coagulation): διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη

DM (Diabetes Mellitus – DM): σακχαρώδης διαβήτης

DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs): τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα

FCAS (**F**amilial **C**old **A**utoinflammatory **S**yndrome): Οικογενές αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο εκ ψύχους

FiO₂ (**F**raction of inspired **o**xxygen): κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου

FMF (**F**amilial **M**editerranean **F**ever): Οικογενής μεσογειακός πυρετός

GFR (**G**lomerular **F**iltration **R**ate): ρυθμός σπειραματικής διήθησης

IL-1 (**I**nterleukin-**1**): Ιντερλευκίνη-1

IL-1α (**I**nterleukin-**1 alpha**): Ιντερλευκίνη-1 άλφα

IL-1β (**I**nterleukin-**1 beta**): Ιντερλευκίνη-1 βήτα

IL-1Ra (**I**nterleukin-**1 Receptor antagonist** – **IL-1Ra**): ανταγωνιστή του υποδοχέα των IL-1

IL-6 (**I**nterleukin **6**): ιντερλευκίνη-6

kDa : kilodalton

LPS (**L**ipopolysaccharide): λιποπολυσακχαρίτης

LRTI (**L**ower respiratory tract infection): Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού

MV (**M**echanical **V**entilation): μηχανικός αερισμός

MWS (**M**uckle-**W**ells **S**ndrome): Σύνδρομο Muckle-Wells

NF-κB (**N**uclear **F**actor-**κB**): πυρηνικός παράγων κB

NIV (**N**on-invasive **V**entilation): μη επεμβατικός αερισμός

NKs (**N**atural **K**iller cells): κύτταρα φυσικοί φονείς

NOMID (**N**eonatal-**O**nset **M**ultisystem **I**nflammatory **D**isease): Πολυσυστηματική φλεγμονώδης νόσος νεογνικής εμφάνισης

NPV (**N**egative **P**rognostic **V**alue): αρνητική προγνωστική αξία

NSAIDs (**n**on-steroidal **a**nti-inflammatory **d**rugs): μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

OR (**o**dds **r**atio): λόγος απόδοσης

PRRs (**P**attern recognition receptors – **PRRs**): ειδικοί υποδοχείς αναγνώρισης μοτίβων

RA (**R**heumatoid arthritis): ρευματοειδής αρθρίτιδα

SARS-CoV-2 (**S**evere **A**cute **R**espiratory **S**ndrome – **C**oronavirus **2**): Κορονοϊός τύπου 2 που προκαλεί σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο

sc inj (**s**ubcutaneous **i**njection): υποδόρια ένεση

SJIA (Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis): νεανική συστηματική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Sn (Sensitivity): Ευαισθησία

SOC (Standard-of-care): Καθιερωμένη θεραπεία

SOFA score (Sequential Organ Failure Assessment score): σκορ σειριακής αξιολόγησης οργανικής ανεπάρκειας

Sp (Specificity): Ειδικότητα

SRF (Severe Respiratory Failure): Σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια

sUPAR (Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor): Διαλυτός υποδοχέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης

TIE (Transient Ischemic Episode): παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο

TLR4: Toll-like receptor 4

WHO (World Health Organization): Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΤΕΠ: Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών

I. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στο πλαίσιο του πρωτοκόλλου της διπλά τυφλής τυχαιοποιημένης μελέτης φάσεως III SAVE-MORE, 405 πάσχοντες από COVID-19 που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του Anakinra έλαβαν 100 mg φαρμάκου υποδορίως άπαξ ημερησίως για χρονικό διάστημα 7 – 10 ημερών. Παρά τη σταθερά της δόσης των 100 mg ημερησίως, κάθε ασθενής εμφάνισε διαφορετικό ρυθμό κάθαρσης του Anakinra και κατά συνέπεια εκτέθηκε σε διαφορετική ποσότητα φαρμάκου. Η διατομική μεταβλητότητα του ρυθμού απέκκρισης του Anakinra καθορίστηκε από την ταυτόχρονη επίδραση πολλών παραγόντων μεταξύ των οποίων η βαρύτητα της νόσου κατά την έναρξη της θεραπείας, αλλά και κλινικών παραμέτρων που επηρεάζουν το ρυθμό νεφρικής κάθαρσης (π.χ. φύλο, ηλικία, συννοσηρότητες κλπ.). Βασικό σκοπό της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτελέσει η ανάλυση της άμεσης και έμμεσης επίδρασης της κάθαρσης του φαρμάκου στην κλινική έκβαση των ασθενών και του μηχανισμού επίδρασης παραγόντων που επιδρούν στην ίδια την κάθαρση. Η κλινική έκβαση των ασθενών εκφράστηκε ως η εμφάνιση ή όχι σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας μέχρι και την ημέρα 14 από την έναρξη του φαρμάκου μελέτης.

Το εύρος των τιμών κάθαρσης του Anakinra ήταν: 5.10 (L/h) – 9,20 (L/h) (mean: 6.83 L/h, τυπική απόκλιση: 0.64). Για τους ασθενείς με υψηλότερη κάθαρση του φαρμάκου ($CL/F \geq 6.5$ L/h), ο λόγος των ασθενών που εμφάνισαν SRF ως την ημέρα 14 προς αυτούς που δεν εμφάνισαν, ήταν 2.8 φορές (OR = 2.80, 95% CI: 1.50 - 5.40, $p < 0.001$) μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο λόγο για τους ασθενείς με χαμηλότερη κάθαρση του φαρμάκου ($CL/F < 6.5$ L/h). Παράλληλα, εξετάστηκε η επίδραση διαφορετικών παραγόντων στην κάθαρση του Anakinra και στην κλινική έκβαση των ασθενών. Το φύλο, η ηλικία και οι συννοσηρότητες φάνηκε ότι επιδρούν στατιστικά σημαντικά στην κάθαρση του φαρμάκου, όμως τα δύο τελευταία δε φάνηκε να επιδρούν στατιστικά σημαντικά στην κλινική έκβαση των ασθενών.

Ο έλεγχος της επίδρασης της κάθαρσης του Anakinra στην εξέλιξη της νόσου την ημέρα 7 υπέδειξε ότι για τους ασθενείς που παρουσίασαν υψηλότερη κάθαρση του Anakinra, ο λόγος εκείνων που παρουσίασαν σταθερότητα ή επιδείνωση της κλινικής τους κατάστασης την ημέρα 7 προς εκείνους που

παρουσίασαν βελτίωση ήταν περίπου 1.68 φορές μεγαλύτερος (OR: 1.68, CI: 1.06 – 2.66) από τον αντίστοιχο λόγο για τους ασθενείς που παρουσίασαν χαμηλότερη κάθαρση του Anakinra. Η ανάλυση της συσχέτισης της εξέλιξης της νόσου την ημέρα 7 με την κλινική έκβαση του ασθενούς απέδειξε ότι για τους ασθενείς που εμφάνισαν σταθερή ή επιδεινωμένη εικόνα την ημέρα 7 συγκριτικά με τη baseline κλινική εικόνα τους, ο λόγος εκείνων που εμφάνισαν SRF μέχρι και την ημέρα 14 προς αυτούς που δεν εμφάνισαν, ήταν 4.95 φορές μεγαλύτερος (OR = 4.95, CI: 2.91 – 8.41, $p < 0.001$) από τον αντίστοιχο λόγο για τους ασθενείς που σημείωσαν βελτίωση την ημέρα 7 συγκριτικά με τη baseline κλινική εικόνα τους.

Τέλος, κεντρικό εύρημα απετέλεσε ότι οι δύο παράγοντες κινδύνου α) υψηλή κάθαρση του Anakinra ($CL/F \geq 6.5$ L/h) και β) απουσία βελτίωσης της κλινικής κατάστασης την ημέρα 7 συγκριτικά με τη baseline κατάσταση των ασθενών ($SOFA1 - SOFA7 \leq 0$), επιδεικνύουν μηχανισμό συνεργιστικής δράσης, όταν συνυπάρχουν, ως προς το ενδεχόμενο εμφάνισης SRF την ημέρα 14.

English Title

Study of the effect of exposure to anakinra to clinical outcome of COVID-19 patients who participated in the SAVE-MORE phase III clinical trial.

Key words

Anakinra, Clearance, Renal clearance, Anakinra clearance, COVID-19, SAVE-MORE, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Dose – Exposure – Response, SOFA score, Severe Respiratory Failure, Synergistic effect

SUMMARY

405 COVID-19 patients were randomized to the anakinra arm in the context of their participation in the double blind randomized phase III clinical trial SAVE-MORE. These patients received daily one subcutaneous injection containing 100 mg of anakinra for 7 – 10 days (depending on how many days they were hospitalized). Even if all patients received the same daily dose of study drug, i.e. 100 mg, anakinra clearance appeared to be different among different patients. As a result, each patient was exposed to different amount of study drug. Multiple factors, such as disease severity at the timepoint of start of study treatment and clinical covariates which affect renal excretion rate (i.e. gender, age, commorbidities, etc.) contributed to intersubject variability of anakinra clearance. It is important that the mechanism of this interaction is investigated more.

This bachelor thesis aims to primarily assess if the clearance of anakinra exhibited statistically significant effect on the clinical outcome of the patients treated with that, and if yes in which manner and secondarily to examine the contribution of the covariates that affected renal excretion of anakinra to the clinical outcome. Clinical outcome was expressed as the event of appearance of severe respiratory failure (SRF) or the absence of it until Day 14 after the start of treatment with the study drug.

Clearance of anakinra values ranged between 5.10 (L/h) – 9,20 (L/h) (mean: 6.83 L/h, SD: 0.64). For patients with a higher clearance of anakinra ($CL/F \geq 6.5$ L/h), the ratio of patients who presented with SRF until Day 14 to patients who did not was 2.8 times greater (OR = 2.80, 95% CI: 1.50 - 5.40, $p < 0.001$) to the same ratio for the patients with a lower clearance of anakinra ($CL/F < 6.5$ L/h).

Effect of various factors to both anakinra clearance and clinical outcome was studied too. It seems that gender, age and commorbidities may affect anakinra clearance but they were not statistically significantly correlated to clinical outcome.

When anakinra clearance effect on disease progress on Day 7 was examined, it was shown that for the patients with higher excretion rate, the ratio of patients that did not appear with improved clinical condition on Day 7 to those who appeared with clinical improvement on Day 7 was 1.68 times greater (OR: 1.68, CI: 1.06 – 2.66) than the same ratio for the patients with lower anakinra clearance. Correlation analysis between progress disease on Day 7 and clinical outcome on Day 14 indicated that for patients who were not clinically improved on Day 7 the ratio of patients who presented with SRF until Day 14 to those who did not is 4.95 times greater (OR = 4.95, CI: 2.91 – 8.41, $p < 0.001$) than the same ratio for the patients who were indeed clinically improved on Day 7. Clinical improvement comparatively to baseline state was expressed as a positive difference of SOFA scores for the Days 1 and 7 ($\text{SOFA}_1 - \text{SOFA}_7 \leq 0$)

Finally, an interesting finding that was extracted by the statistical analyses was that the two risk factors, that is to say higher anakinra clearance ($\text{CL/F} \geq 6.5$ L/h) and absence of clinical improvement on Day 7, exhibit a possible synergistic effect to the event of SRF appearance until Day 14. This statement was supported by the finding that for the patients who were exposed to both risk factors, i.e. higher anakinra clearance ($\text{CL/F} \geq 6.5$ L/h) and absence of clinical improvement on Day 7, the ratio of patients who presented with SRF until Day 14 to those who did not was 8.06 times greater than the same ratio for the patients who were not exposed to any of these two conditions.

II. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι περισσότεροι πάσχοντες από τη νόσο COVID-19 εμφανίζουν ήπια, μη ειδική συμπτωματολογία, η οποία συνήθως περιορίζεται στα εξής: αίσθημα κακουχίας, πυρετός και ξηρός βήχας. ^[1] Δεν είναι λίγοι, ωστόσο, οι ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν σοβαρά συμπτώματα, όπως δύσπνοια και υποξία, που σχετίζονται με εκτεταμένη φλεγμονώδη αντίδραση. ^{[1], [2]} Αυτοί οι ασθενείς συχνά χρήζουν νοσηλείας και η υποτροπή της νόσου ενδέχεται να οδηγήσει σε σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια (**Severe Respiratory Failure – SRF**). Η τελευταία συσχετίζεται με κατάσταση υπερφλεγμονώδους αντίδρασης η οποία χαρακτηρίζεται από πρωτοφανώς αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών, χημειοκινών και άλλων φλεγμονωδών μορίων συμπεριλαμβανομένων δεικτών διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης (**Disseminated Intravascular Coagulation – DIC**) όπως τα D-dimers. ^[2]

Γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι η ανάγκη για έγκαιρη έναρξη στοχευμένης θεραπευτικής παρέμβασης με σκοπό τη μείωση της θνητότητας επιτάσσει τον έγκαιρο εντοπισμό εκείνων των ασθενών που εμφανίζουν την κλινική σημειολογία που συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νόσου ή και θάνατο. Η ανάγκη αυτή έστρεψε το ερευνητικό ενδιαφέρον στην αναζήτηση βιοδεικτών που να επιδεικνύουν ευαισθησία και ειδικότητα ικανές να προβλέψουν τόσο την εξέλιξη της νόσου όσο αυτή βρίσκεται σε πρώιμα στάδια ακόμη, όσο και την ανταπόκριση σε στοχευμένες θεραπευτικές γραμμές.

Ο προβληματισμός της χορήγησης της σταθερής δόσης των 100 mg σε έναν κατά τα άλλα ετερογενή πληθυσμό, τόσο ως προς τη σοβαρότητα της νόσου, όσο και ως προς κλινικές παραμέτρους που ενδέχεται να επηρεάζουν το ρυθμό κάθαρσης του Anakinra (π.χ. φύλο, ηλικία, συννοσηρότητες κλπ.) και κατά συνέπεια την ποσότητα του φαρμάκου στην οποία εκτέθηκαν οι ασθενείς, δημιούργησε το θεματικό πυρήνα γύρω από τον οποίο κινήθηκε η παρούσα διπλωματική εργασία.

III. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

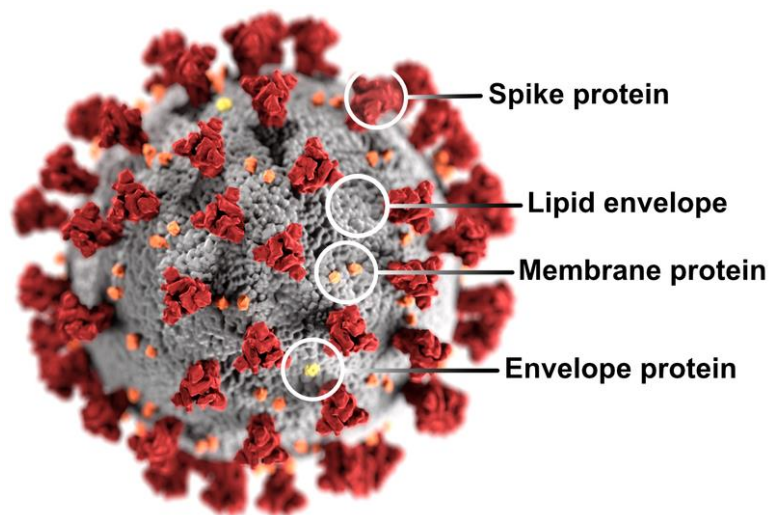
IIIα. Η νόσος COVID-19

Η νόσος από κορονοϊό (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) είναι μία μολυσματική ασθένεια που προκαλείται από τον κορονοϊό SARS-CoV-2. Τόσο ο ιός, όσο και η ασθένεια κατεγράφησαν για πρώτη φορά στην πόλη Γουχάν της Κίνας στα τέλη του 2019 και γνωστοποιήθηκαν από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας στις 31 Δεκεμβρίου 2019. Στις 30 Ιανουαρίου 2020, η έξαρση της νόσου από κορονοϊό ορίστηκε από τον ΠΟΥ ως επείγουσα κατάσταση για τη δημόσια υγεία διεθνούς εμβέλειας, ενώ στις 11 Μαρτίου 2020, η νόσος ανακηρύχθηκε σε πανδημία. Πράγματι, η COVID-19 έχει διασπαρεί σε όλον τον πλανήτη κι έχει εξελιχθεί σε πανδημία, η οποία βρίσκεται εν εξελίξει μέχρι και σήμερα. Μέχρι τις 25 Σεπτεμβρίου 2022, είχαν καταγραφεί παραπάνω από 615 εκατομμύρια κρούσματα, ενώ στη νόσο από κορονοϊό αποδίδονται πάνω από 6.53 εκατομμύρια επιβεβαιωμένοι θάνατοι, καθιστώντας την μία από τις περισσότερο θανατηφόρες πανδημίες στην ιστορία.^[19]

IIIα₁. ΙΙΚΗ ΔΟΜΗ

Τα δομικά χαρακτηριστικά του νέου στελέχους είναι παρόμοια με την υπόλοιπη οικογένεια των κορονοϊών που απαντώνται στην φύση.^[21]

Η ανάλυση της γενετικής ακολουθίας του Sars-Cov-2 έδειξε ότι υπάρχει στενή συσχέτισή του με το στέλεχος κορονοϊού



Εικόνα 1: Βασική δομή του ιού Sars-Cov-2.

σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου (Sars-Cov).^[20] Ο Sars-Cov-2 ανήκει στο γένος βήτα των κορονοϊών και εμφανίζει γενετική συσχέτιση κατά 96% με κορονοϊούς που έχουν σαν φυσική δεξαμενή τις νυχτερίδες.^[20]

Οι δομικές πρωτεΐνες του Sars-Cov-2 αποτελούνται από την γλυκοπρωτεΐνη της μεμβράνης (M – Membrane), την πρωτεΐνη του φακέλου του ιοσωμάτιου (E – Envelope), την πρωτεΐνη του νουκλεοκαψίδιου (N - Nucleocapsid) και την πρωτεΐνη από την ακίδα του ιού (S – Spike). [22]

Ο ιός χρησιμοποιεί την γλυκοπρωτεϊνική του ακίδα (S) για να συνδεθεί με το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγιοτενσίνης 2 (**Angiotensin Converting Enzyme Type 2 – ACE2**) και να εισέλθει στο κύτταρο [23] και γι' αυτό η πυκνότητα του ACE2 σε κάθε ιστό και όργανο σχετίζεται με το πόσο η νόσος πλήττει το συγκεκριμένο όργανο. [24],[25] Λόγω αυτής της συμπεριφοράς της, η πρωτεΐνη S βρίσκεται στο κέντρο των φαρμακευτικών ερευνών για την ανάπτυξη θεραπειών και εμβολίων κατά του Sars-Cov-2. [22]

IIIα2. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Η συμπτωματολογία της COVID-19 ποικίλει από μη ανιχνεύσιμα συμπτώματα μέχρι θανατηφόρα, με τα πιο συχνά συμπτώματα να είναι ο πυρετός, ο ξηρός βήχας και η σωματική εξάντληση. Λιγότερο συχνά συμπτώματα είναι η απώλεια γεύσης ή όσφρησης, η ρινική

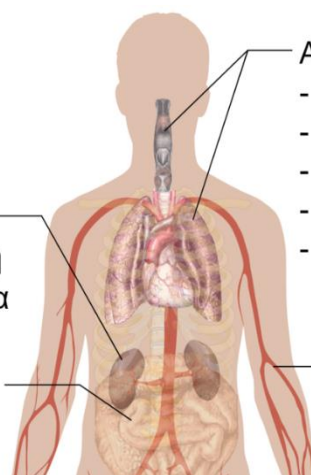
Συστημικά
- Πυρετός
- Κόπωση

Νεφρά:
- Μειωμένη
λειτουργία

Γαστρικά:
- Διάρροια

Αναπνευστικό:
- Φτάρνισμα
- Καταρροή
- Πονόλαιμος
- Ξηρός βήχας
- Δύσπνοια

Κυκλοφορικό:
- Μειωμένα λευκά
αιμοσφαίρια



Εικόνα 3: Συμπτώματα της νόσου COVID-19.

συμφόρηση, η επιπεφυκίτιδα, ο πονόλαιμος, ο πονοκέφαλος, ο μυϊκός πόνος, ο πόνος στις αρθρώσεις, τα δερματικά εξανθήματα, η ναυτία, ο εμετός και γενικά οι γαστρεντερικές ενοχλήσεις όπως η διάρροια, τα ρίγη και η ζάλη. Σε περίπτωση σοβαρής εξέλιξης της νόσου, τα συμπτώματα περιλαμβάνουν σοβαρή δύσπνοια, απώλεια όρεξης, σύγχυση, επίμονο πόνο ή αίσθημα βάρους στο στήθος και υψηλό πυρετό, άνω των 38°C. Λιγότερο συχνές εκδηλώσεις της σοβαρής νόσου είναι η σύγχυση, η μειωμένη συνείδηση, η κατάθλιψη, οι διαταραχές ύπνου κι ακόμα πιο σπάνια οι νευρολογικές επιπλοκές. [19]

Το 80% περίπου των συμπτωματικών ασθενών θα ιαθεί χωρίς καν να χρειαστεί νοσηλεία. Το υπόλοιπο 15% των ασθενών θα χρειαστεί νοσηλεία και θα

χρειαστεί συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου, ενώ για ένα 5% η ασθένεια θα εξελιχθεί σοβαρά και ίσως οδηγηθεί στη μονάδα εντατικής θεραπείας. ^[19]

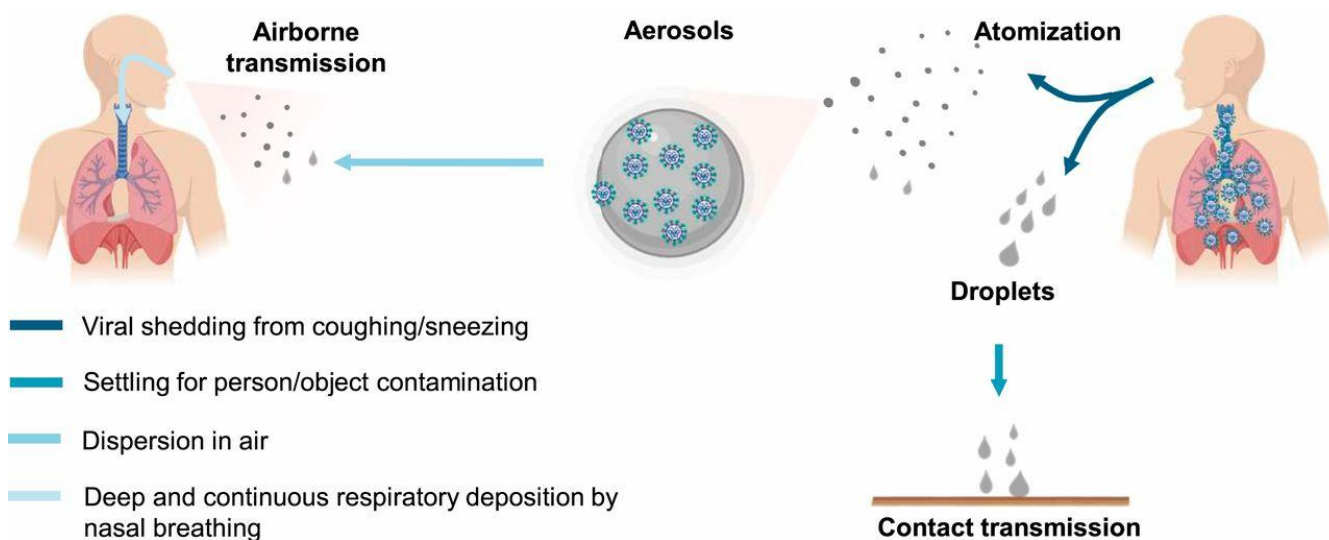
IIIα₃. ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΕΠΩΑΣΗΣ

Η περίοδος επώασης του ιού, μέχρι την εμφάνιση της ασθένειας, κυμαίνεται έως και τις 14 ημέρες, με διάμεσο χρόνο τις 5,1 ημέρες. Το 97.5% των συμπτωματικών ασθενών, θα εμφανίσουν συμπτώματα έως και 11,5 ημέρες από την μόλυνση. Σε σπάνιες περιπτώσεις, ενδέχεται να εμφανιστούν συμπτώματα και μετά τις 14 ημέρες από τη μόλυνση. ^[26] Ο βαθμός στον οποίο ο ιός είναι μολυσματικός κατά τη διάρκεια της περιόδου επώασης είναι αβέβαιος, αλλά έρευνα έδειξε ότι στο φάρυγγα το μέγιστο ιικό φορτίο εντοπίζεται περίπου τέσσερις ημέρες μετά τη μόλυνση ή την πρώτη εβδομάδα των συμπτωμάτων και στην συνέχεια μειώνεται. ^{[48] [49]} Οι ασθενείς υπάρχει πιθανότητα να παραμείνουν μεταδοτικοί έως και 10 ημέρες ύστερα από την εκδήλωση συμπτωμάτων, στην ήπια εξέλιξη της νόσου και στις σοβαρές έως 20 ημέρες. ^[27] Κατά τη μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο, πιστεύεται ότι κατά μέσο όρο 1,000 μολυσματικά ισωμάτια SARS-CoV-2 αρκούν για να ξεκινήσουν μια νέα λοίμωξη. ^{[52] [53]} Μελέτη από ομάδα ερευνητών στο Πανεπιστήμιο της Βόρειας Καρολίνας διαπίστωσε ότι η ρινική κοιλότητα είναι φαινομενικά η κυρίαρχη αρχική θέση για μόλυνση, με επακόλουθη την εισπνοή του ιού που προκαλεί στους πνεύμονες την αναπνευστική λοίμωξη που ονομάστηκε COVID-19. ^[50] Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις μετάδοσης του SARS-CoV-2 από άνθρωπο σε ζώα, όπως τα αιλουρίδη ^[54] κι ως εκ τούτου ρισμένοι οργανισμοί υγείας συμβουλεύουν όσους έχουν μολυνθεί με SARS-CoV-2 να περιορίσουν την επαφή τους με τα ζώα. ^[55]

IIIα₄. ΜΕΤΑΔΟΣΗ

Η ασθένεια μεταδίδεται κυρίως με τη στενή επαφή με μολυσμένο άτομο. Ο ιός μπορεί να εξαπλωθεί από το στόμα ή τη μύτη ενός μολυσμένου ατόμου μέσω υγρών σωματιδίων, τα οποία μεγαλύτερα εκ των οποίων ονομάζονται «αναπνευστικά σταγονίδια», ενώ τα μικρότερα «αερολύματα». Ο κίνδυνος εισπνοής αυτών μπορεί να αυξηθεί κατακόρυφα ακόμα και σε μεγαλύτερες αποστάσεις, ιδιαίτερα σε εσωτερικούς, κλειστούς χώρους. ^{[19] [27]} Ο ιός μπορεί επίσης να μεταδοθεί μέσω της αφής αντικειμένων ή επιφανειών, καθώς

ισωμάτια τα οποία έχουν μολύνει αυτές τις επιφάνειες, δύνανται να εισέλθουν στο ανθρώπινο σώμα από σημεία εισόδου του ιού στο σώμα. Έρευνα υπέδειξε ότι ο ιός μπορεί να παραμείνει ζωντανός σε πλαστικό και ανοξείδωτο χάλυβα για χρονικό διάστημα έως και τρεις ημέρες, αλλά δεν επιβιώνει στο χαρτόνι για περισσότερο από μία ημέρα ή σε χαλκό για περισσότερες από τέσσερις ώρες. [20] Επιπλέον, ο ιός καταστρέφεται από το σαπούνι, το οποίο αποσταθεροποιεί τη λιπιδική διπλοστιβάδα του. [51]



Εικόνα 3: Τρόποι μετάδοσης της νόσου COVID-19.

IIIα₅. ΠΡΟΛΗΨΗ

Κύριο μέτρο πρόληψης έναντι της νόσου συνιστά ο εμβολιασμός με ένα από τα διαθέσιμα εμβόλια για την COVID-19. Άλλα μέτρα πρόληψης περιλαμβάνουν τη κοινωνική απομόνωση, τον αερισμό των εσωτερικών χώρων, την κάλυψη του προσώπου κατά το βήχα και το φτέρνισμα, το πλύσιμο των χεριών και την αποφυγή της επαφής με το πρόσωπο χωρίς να έχει προηγηθεί πλύσιμο των χεριών. Σε δημόσιους χώρους συνιστάται η υποχρεωτική χρήση μάσκας προσώπου για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μετάδοσης. Σε εξέλιξη βρίσκονται κλινικές έρευνες για την ανάπτυξη φαρμακευτικής αγωγής που αναστέλλει την αναπαραγωγή του ιού και μάλιστα πρόσφατα εγκρίθηκε φαρμακευτικό σκεύασμα από το Ηνωμένο Βασίλειο. [29] Ωστόσο, αυτή τη στιγμή, η κύρια θεραπεία παραμένει να είναι συμπτωματική, η οποία

περιλαμβάνει διαχείριση των συμπτωμάτων, υποστηρικτική φροντίδα και απομόνωση. [27]

IIIα₆. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Οι κύριες μέθοδοι για την διάγνωση της COVID-19 είναι η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (**Polymerase Chain Reaction – PCR**) και ο αντιγονικός έλεγχος για την παρουσία ενός συγκεκριμένου αντιγόνου του ιού (Rapid tests). Τα τεστ αντισωμάτων έναντι του ιού μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για να ανιχνεύσουν μία προγενέστερη λοίμωξη. [28]

IIIα₇. ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗ

Η σοβαρότητα της φλεγμονής από την COVID-19 μπορεί να αποδοθεί στην αύξηση των συγκεντρώσεων των κυτταροκινών η οποία παρατηρείται κατά τη διάρκεια της λοίμωξης και συνιστά μια από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας από τον SARS-CoV-2. [30] Η φλεγμονώδης απόκριση είναι υπεύθυνη για την νοσηρότητα πολλών ασθενειών, όμως στην COVID-19, η φλεγμονώδης απόκριση συσχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση και αυξημένη θνητότητα. Η υπερκυτταροκιναιμία προκαλεί σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (SRF) και επάγει την εμφάνιση συμβάντων που συνδέονται με υπερπηκτικότητα του αίματος όπως εγκεφαλικά επεισόδια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλίτιδα, οξεία νεφρική βλάβη και αγγειίτιδα. Τα κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος, τα μικρογλοιακά κύτταρα, οι νευρώνες και τα αστροκύτταρα, εμπλέκονται επίσης στην απελευθέρωση των κυτταροκινών που επηρεάζουν το κεντρικό νευρικό σύστημα. [22]

IIIα₈. ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ

Συνήθως ένας στους έξι ασθενείς θα παρουσιάσει επιδείνωση της υγείας του, εμφανίζοντας επιδεινούμενη δύσπνοια και σημεία λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος, τόσο ακτινολογικά όσο και εργαστηριακά. Η εξέλιξη της νόσου μπορεί να χωριστεί σε τρεις διαφορετικές φάσεις οι οποίες, όμως, μπορεί να διαφέρουν και να υπάρχει επικάλυψή τους σε κάθε ασθενή: η φάση της πρώιμης λοίμωξης, η πνευμονική φάση και η φάση της σοβαρής υπερφλεγμονής που περιλαμβάνει και φλεγμονή δευτερογενών οργάνων. [13] Θανατηφόρες επιπλοκές της νόσου μπορεί να είναι η αναπνευστική

ανεπάρκεια, το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (**Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS**), η σήψη και το σηπτικό σοκ, η θρομβοεμβολική νόσος και η πολυοργανική ανεπάρκεια (**Multiple Organ Dysfunction Syndrome – MODS**).^[19] Η θνητότητα των ασθενών που θα χρειαστούν νοσηλεία στη μονάδα εντατικής θεραπείας κυμαίνεται, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά των ασθενών, μεταξύ 39% και 72%. Ο μέσος χρόνος νοσηλείας των ιαθέντων κυμαίνεται από 10 έως 13 ημέρες.^[27] Η πρώιμη φάση της μόλυνσης υποχωρεί χωρίς έντονες ενοχλήσεις, όπως κάθε άλλη ίωση που προκαλεί κοινό κρυολόγημα ή άλλη λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού. Ο ιός διεισδύει στους πνεύμονες και αρχίζει να πολλαπλασιάζεται. Αυτό το στάδιο χαρακτηρίζεται από ήπια συμπτώματα και σηματοδοτεί τα αρχικά στάδια της επίκτητης ανοσίας.^[31] Κατά μέσο όρο, η πλειοψηφία των εισαγωγών στο νοσοκομείο πραγματοποιείται ύστερα από περίπου μία εβδομάδα συμπτωμάτων, λόγω επιδείνωσης της κατάστασης και η εντατική ιατρική θεραπεία κρίνεται απαραίτητη περίπου δέκα ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων.^[14] Ακτινολογικά, η συχνότερη ένδειξη είναι η εικόνα θαμβής υάλου κατά την αξονική τομογραφία που διενεργείται την ώρα της εισαγωγής στο νοσοκομείο.^[15]^[16] Η λεμφοκυτταροπενία, δηλαδή ο ελαττωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων στο αίμα, είναι ένα βασικό εργαστηριακό εύρημα σε αυτό το στάδιο και παρουσιάζεται στο 83% των ασθενών.^[31]^[17] Η ασθένεια εξελίσσεται στην πνευμονική φάση, που χαρακτηρίζεται από αναπνευστική δυσκολία. Η τρίτη και πιο επικίνδυνη εξέλιξη, είναι η ταχεία εξέλιξη προς το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (**ARDS**), το οποίο είναι απειλητικό για την ζωή.^[18] Η υπερβολική συστηματική φλεγμονή ή η υπερκυτταροκιναιμία μπορεί να συσχετιστεί με τη λεμφοκυτταροπενία και αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της σοβαρής νόσου και παρατηρείται πολυοργανική ανεπάρκεια.^[13] Η εμπλοκή του νευρικού συστήματος στην εξέλιξη και μετάδοση της νόσου δεν έχει μελετηθεί κλινικά εκτενώς, αναμένεται όμως να είναι σημαντική με βάση τις γνώσεις μας στην νευροανατομία και νευροφυσιολογία.^[19] Έχει παρατηρηθεί ότι σε παιδιά και νέους, η συμπτωματολογία είναι ηπιότερη.^[20]

Η σοβαρότητα της νόσου σχετίζεται με την πυκνότητα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης 2 (**Angiotensin Converting Enzyme Type 2 – ACE2**)

σε κάθε ιστό σχετίζεται με την σοβαρότητα της νόσου. [27] Η γνώση αυτού του μηχανισμού, έχει οδηγήσει στη διεξαγωγή ερευνών για την πιθανή αξιοποίηση φαρμακευτικών σκευασμάτων που να αποκλείουν αυτούς τους υποδοχείς, ώστε να δρουν προστατευτικά απέναντι στη μόλυνση και τη σοβαρή νόσο. [28]

Η λοίμωξη COVID-19 επηρεάζει το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα που αποτελείται από τη μύτη, το ρινοφάρυγγα και το λάρυγγα. Επειδή ο κορονοϊός SARS-CoV-2 μεταίδεται κυρίως με τα αναπνευστικά σταγονίδια, η ρινική κοιλότητα είναι συνήθως η πρώτη οδός εισόδου. Στα αναπνευστικά επιθηλιακά κύτταρα, μεταξύ των κυττάρων που επενδύουν τη ρινική κοιλότητα, στα εδράζεται το ένζυμο ACE2 που είναι υπεύθυνο για την προσκόλληση του ιού. Έτσι, τα κύτταρα αυτά συμβάλουν ενεργά στην αναπαραγωγή του ιού και γι' αυτό εκεί ανιχνεύεται υψηλό ιικό φορτίο. Επίσης, αυτά τα κύτταρα αποτελούν πιθανή δεξαμενή του ιού κατά τη διάρκεια της μετάδοσής του κι ως εκ τούτου, το ρινοφαρυγγικό επίχρισμα χρησιμοποιείται ως κατάλληλο διαγνωστικό υλικό. [29]

Η λοίμωξη της ρινικής κοιλότητας συσχετίζεται με οσφρητικές και γευστικές ανωμαλίες, οι οποίες παρατηρούνται σε περισσότερο από το 50% των ασθενών ως συμπτώματα της λοίμωξης. Το ένζυμο ACE2 παρατηρείται και σε αυτά τα κύτταρα. Η λοίμωξη, η οποία προκαλεί τοπική φλεγμονή αγγειακών και υποστηρικτικών κυττάρων του οσφρητικού βολβού, οδηγεί σε προβλήματα όσφρησης, ενώ η βλάβη στα υποστηρικτικά κύτταρα μπορεί να επηρεάσει τους οσφρητικούς νευρώνες. [29]

Το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα που απαρτίζεται από την τραχεία, τους βρόγχους και τους πνεύμονες είναι το σύστημα οργάνων που πλήττεται περισσότερο από τη λοίμωξη από SARS-CoV-2, επειδή ο ιός εισέρχεται στα κύτταρα του ξενιστή μέσω του ACE2, το οποίο βρίσκεται σε αφθονία στα τύπου 2 κυψελιδικά κύτταρα των πνευμόνων. Η λοίμωξη μπορεί να εξελιχθεί σε πνευμονία και σε ακόμα πιο σοβαρές περιπτώσεις σε αναπνευστική ανεπάρκεια, η οποία συνιστά την κύρια αιτία θανάτου. [30] Στο πλαίσιο της λοίμωξης από SARS-CoV-2, παρατηρούνται διαφορετικά παθολογικά σχήματα οξείας πνευμονικής βλάβης, όπως η διάχυτη κυψελιδική βλάβη (**Diffuse Alveolar Damage – DAD**), η οποία σχετίζεται στενά με το ARDS, η οξεία ινώδης

και οργανωμένη πνευμονία (**A**cute **F**ibrinous and **O**rganized **P**neumonia – **AFOP**) και τη λεμφοκυτταρική πνευμονία. ^[29]

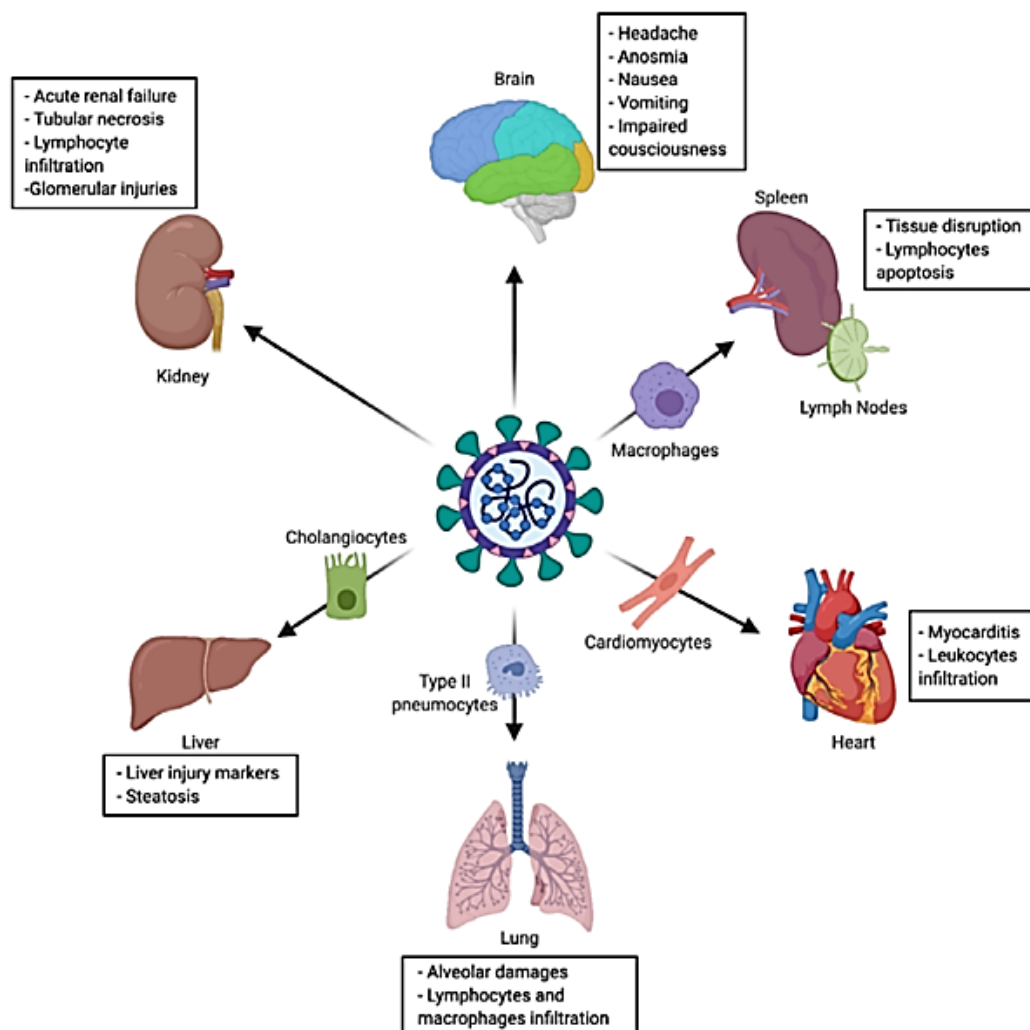
Καθώς το ένζυμο ACE2 εδράζεται σε αφθονία στα αδενικά κύτταρα του γαστρικού συστήματος, του δωδεκαδακτύλου και του ορθικού επιθηλίου, καθώς και στα ενδοθηλιακά κύτταρα του λεπτού εντέρου, ο ιός επηρεάζει και τα γαστρεντερικά όργανα. ^[31] Ιικό RNA έχει ανιχνευθεί στα κόπρανα ορισμένων ασθενών ακόμη και μετά την υποχώρηση των αναπνευστικών συμπτωμάτων έως και 35 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, οδηγώντας σε μια παρατεταμένη μορφή ασθένειας που χαρακτηρίζεται από συμπτώματα γαστρεντερίτιδας. ^[29]

Κατά την διάρκεια της COVID-19 έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων ασπαρτικής τρανσαμινάσης (**A**spartate Aminotransferase – **AST**), τρανσαμινάσης αλανίνης (**A**lanine Aminotransferase – **ALT**) και χολερυθρίνης, δείκτες μαρτυρούν ηπατική βλάβη, η οποία είναι συνήθως ήπια και παροδική. Έχει αποδειχθεί ότι ο SARS-CoV-2 είναι ικανός να στοχεύσει τα χολαγγειοκύτταρα. ^[29]

Παραμένει ακόμα άγνωστο το εάν ο SARS-CoV-2 μπορεί να εισβάλει στο νευρικό σύστημα. Πολλά άτομα που έχουν νοσήσει παρουσιάζουν νευρολογικά ή ψυχικά προβλήματα, ωστόσο ο ιός δεν ανιχνεύεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα της πλειοψηφίας των ατόμων με COVID-19 που παρουσιάζουν νευρολογικά προβλήματα. Από την άλλη, ο SARS-CoV-2 έχει ανιχνευθεί σε χαμηλά επίπεδα στον εγκέφαλο όσων έχουν χάσει την ζωή τους από την λοίμωξη. ^[11] Καθώς και άλλοι κορονοϊοί έχει αποδειχθεί ότι έχουν την δυνατότητα να εισβάλουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα, εικάζεται ότι ο SARS-CoV-2 θα μπορούσε να προκαλέσει αναπνευστική ανεπάρκεια μέσω επίδρασής του στον εγκέφαλο. Ο ιός έχει εντοπιστεί στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό αυτοψιών, όμως ο ακριβής μηχανισμός εισβολής στο κεντρικό νευρικό σύστημα παραμένει ασαφή μιας και υπάρχει χαμηλό επίπεδο ενζύμων ACE2 στον εγκέφαλο. ^[35] Ο ιός έχει την δυνατότητα να εισχωρήσει στην κυκλοφορία του αίματος από τους πνεύμονες, πιθανώς μέσω ενός μολυσμένου λευκού αιμοσφαιρίου, ώστε ακολούθως να είναι σε θέση να μολύνει τον εγκέφαλο. ^[11]

Μία ακόμα αιτία θανάτου που έχει αποδοθεί στην COVID-19 είναι επιπλοκές των νεφρών. Εκθέσεις δείχνουν ότι έως και το 30% των νοσηλευόμενων ασθενών, τόσο στην Κίνα, όσο και στην Νέα Υόρκη, έχουν εμφανίσει κάποια νεφρική βλάβη στο πλαίσιο της νόσησής τους, συμπεριλαμβανομένων ατόμων, τα οποία δεν είχαν προηγουμένως νεφρικά προβλήματα. [37] Ο SARS-CoV-2 φαίνεται να είναι ικανός να στοχεύσει τους νεφρούς καθώς ιικά σωματίδια ήταν ορατά στο νεφρό με ηλεκτρονική μικροσκοπία και η ανοσοϊστοχημεία έδειξε συσσώρευση του αντιγόνου SARS-CoV-2 σε νεφρικά σωληνάκια. [29]

Η παχυσαρκία φαίνεται ότι αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την επιδείνωση της COVID-19. Σχεδόν οι μισοί ασθενείς που εισήχθησαν σε μονάδα εντατικής θεραπείας είχαν δείκτη μάζας σώματος μεγαλύτερο από 30, ανεξάρτητα από την ύπαρξη διαβήτη, υπέρτασης, το φύλο και την ηλικία. Αυτό δεν αποτελεί εξαίρεση, καθώς η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για



Εικόνα 4: Όργανα που προσβάλλονται από τον Sars-Cov-2.

την νοσηρότητα και από άλλες ιογενείς λοιμώξεις όπως η γρίπη H₁N₁. Ο λιπώδης ιστός βρίσκεται στον στόχο του SARS-CoV-2 καθώς το ένζυμο ACE2 εντοπίζεται στα λιποκύτταρα του λιπώδους ιστού. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις ότι ο λιπώδης ιστός δρα ως δεξαμενή του ιού. [29]

Ο SARS-CoV-2 φαίνεται ότι στοχεύει και το ανοσοποιητικό σύστημα καθώς το ένζυμο ACE2 παρουσιάζεται στα μακροφάγα και στον σπλήνα. Επιπλέον, αν και τα T και B κύτταρα δε στοχεύονται άμεσα από τον κορονοϊό, η μόλυνση προκαλεί θάνατο των λεμφοκυττάρων, η οποία μπορεί να εξηγήσει την λεμφοπενία που παρατηρείται σε μολυσμένους ασθενείς και σχετίζονται με φαινόμενα που προκαλούνται από κυτοκίνες. [29]

Το ACE2 εκφράζεται σε χαμηλά επίπεδα στον μυϊκό ιστό κι αυτό έχει ως συνέπεια να επηρεαστούν και οι αναπνευστικοί μύες. Η μυαλγία και η κόπωση έχουν αναφερθεί ως συμπτώματα σε ασθενείς της COVID-19, αλλά δεν έχει καταγραφεί κάποιο πρόβλημα με τις αρθρώσεις και τα οστά. [29]

IIIα₉. ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Το **CDC** (**C**enters for **D**isease **C**ontrol and **P**revention), έχει καταργήσει τα ηλικιακά όρια ως μοναδική παράμετρο επικινδυνότητας της λοίμωξης η οποία όμως αυξάνεται σταθερά σε ενήλικες άνω των 65 λόγω των υποκείμενων νοσημάτων που μπορούν να εμφανίζουν. Έχει διαπιστωθεί, ωστόσο, ότι, ανεξάρτητα από την ηλικία, προγνωστικοί παράγοντες για τη σοβαρή εξέλιξη της νόσου είναι [20] η χρόνια νεφρική νόσος, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η παχυσαρκία με BMI > 30, η ανοσοκαταστολή ύστερα από μεταμόσχευση, οι σοβαρές καρδιακές παθήσεις όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, η στεφανιαία νόσος ή οι καρδιομυοπάθειες, η δρεπανοκυτταραιμία κι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2. Παράλληλα, με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής εξέλιξης της νόσου συσχετίζονται και καταστάσεις όπως το άσθμα, η υψηλή αρτηριακή πίεση, οι νευρολογικές καταστάσεις όπως η άνοια και το εγκεφαλικό επεισόδιο. Τέλος οι έγκυες γυναίκες έχουν συσχετιστεί με σοβαρά υψηλότερη πιθανότητα νοσηλείας από τις μη έγκυες, χωρίς ωστόσο να εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο θανάτου από την COVID-19. [21]

IIIα₁₀. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι περισσότερες περιπτώσεις COVID-19 είναι ήπιες. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η υποστηρικτική φροντίδα περιλαμβάνει φάρμακα όπως παρακεταμόλη για την ανακούφιση των συμπτωμάτων όπως ο πυρετός, οι πόνοι στο σώμα, ο βήχας, την σωστή ενυδάτωση και την ανάπαυση, ^[32] καθώς και καλή προσωπική υγιεινή και υγιεινή διατροφή. ^[33] Ασθενείς στους οποίους η λοίμωξη εξελίσσεται πιο σοβαρά πιθανώς να χρειαστούν νοσηλεία σε νοσοκομείο. Σε άτομα με χαμηλά επίπεδα οξυγόνου συνιστάται η χρήση τουγλυκοκορτικοειδούς δεξαμεθαζόνης, ^[34] η οποία μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο θανάτου, όπως και η παροχή οξυγόνου είτε με απλή μάσκα παροχής, είτε μηχανικά με διασωλήνωση και εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας. ^[35]

Αρκετές θεραπείες βρίσκονται ακόμη στα στάδια κλινικών μελετών, ^[36] όμως παρά τη συνεχιζόμενη έρευνα, δεν υπάρχουν ακόμη αρκετά υψηλής ποιότητας στοιχεία που να προτείνουν τη λεγόμενη πρώιμη θεραπεία. ^[37] Αρκετά φαρμακευτικά σκευάσματα υποστηριζόταν ότι προσέφεραν όφελος αναφορικά με την αποτροπή της εξέλιξης της ασθένειας COVID-19, όπως η υδροξυχλωροκίνη, η λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, η ρεμντεσιβίρη και η ιβερμεκτίνη. Στη συνέχεια, ωστόσο, οι θεραπείες αυτές αποδείχτηκαν αναποτελεσματικές ή ακόμα και επιβλαβείς. ^{[36], [38], [39]}

Την εμφάνισή τους έχουν κάνει θεραπείες που βασίζονται σε μονοκλωνικά αντισώματα και των οποίων η χρήση συνιστάται στα πρώιμα στάδια της ασθένειας σε περιπτώσεις που πιστεύεται ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για σοβαρή επιδείνωση της λοίμωξης. ^[40]

Μερικές πειραματικές θεραπείες περιλαμβάνουν την φλουοξετίνη, η οποία είναι μία φθηνή αντικαταθλιπτική φαρμακευτική ουσία, ^[42] το αντιικό φάρμακο μολνουπιραβίρη (Merck) που εγκρίθηκε από το Ηνωμένο Βασίλειο ^[5] και η φαρμακευτική ουσία με κωδική ονομασία PF-07321332 η οποία βρίσκεται ακόμη στο τελικό στάδιο των κλινικών δοκιμών από την Pfizer, η οποία υποστηρίζει ότι μειώνει την πρόγνωση σοβαρής νόσησης από την COVID-19 κατά 89%. ^[43]

IIIβ. Η Ιντερλευκίνη – 1 ως θεραπευτικός στόχος

Η οικογένεια των Ιντερλευκινών-1 (The Interleukin-1 family – IL-1 family) απαρτίζεται από 11 κυτταροκίνες οι οποίες έχουν ως ρόλο την επαγωγή ενός περίπλοκου δικτύου προφλεγμονωδών κυτταροκινών και την έναρξη και ρύθμιση των ανοσιακών και φλεγμονωδών αποκρίσεων μέσω διέγερσης ιντεγκρινών σε λευκοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα. ^{[5], [6]} Παράγονται εκτεταμένα από ιστικά μονοκύτταρα, ινοβλάστες και δενδριτικά κύτταρα, αλλά εκφράζονται και σε B-λεμφοκύτταρα, κύτταρα φυσικούς φονείς (Natural Killer cells – **NK** cells), μικρογλοία και επιθηλιακά κύτταρα. Αυτές οι κυτταροκίνες αυξάνουν την έκφραση παραγόντων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα επιτρέποντας τη μετανάστευση (transmigration) ή αλλιώς διαπίδυση (diapedesis) κυτάρων του ανοσιακού συστήματος όπως φαγοκύτταρα, λεμφοκύτταρα κ.α. στις θέσεις εκδήλωσης της φλεγμονής. Η IL-1 αποκαλείται και ενδογενές πυρετογόνο (endogenous pyrogen) επειδή επηρεάζει τη δραστηριότητα του υποθάλαμου και του κέντρου θερμορρύθμισης του εγκεφάλου, προκαλώντας αύξηση της θερμοκρασία σώματος. Επίσης, προκαλεί υπεραλγησία, αγγειοδιαστολή και υπόταση. ^[10]

Οι IL-1α και IL-1β, μόρια που επιδεικνύουν πολύ ισχυρή προφλεγμονώδη δράση, διαθέτουν έναν ενδογενή ανταγωνιστή του υποδοχέα τους (Interleukin-1 Receptor antagonist – **IL-1Ra**). Ο IL-1Ra ρυθμίζει τη προφλεγμονώδη δράση των ιντερλευκινών-1 άλφα (Interleukin-1 alpha – **IL-1α**) και ιντερλευκίνης-1 βήτα (Interleukin-1 beta – **IL-1β**) μέσω ανταγωνιστικής πρόσδεσης στον υποδοχέα τους. ^[5]

Η IL-1α είναι μία κυτταροκίνη με διπλή λειτουργία, καθώς η δράση της έχει επίδραση στον πυρήνα επηρεάζοντας τη διαδικασία της μεταγραφής, ενώ επιδεικνύει και εξωκυτταρική δράση, μεσολαβούμενη από υποδοχείς, ως κλασική κυτταροκίνη. ^[7] Συντίθεται ως πρόδρομη πρωτεΐνη που αποθηκεύεται στο κυτταρόπλασμα κυττάρων μεσεγχυματικής προέλευσης και στα επιθηλιακά κύτταρα. Αντιθέτως, στα μονοκύτταρα και στα μακροφάγα, γίνεται de novo σύνθεση της IL-1α. Η πρόδρομη μορφή της δρα ως μοριακό μοτίβο σχετιζόμενο με βλάβη (Damage-associated molecular pattern – **DAMP**), γνωστό και ως αλαρμίνη και αναγνωρίζεται από ενδογενή κύτταρα του ανοσοποιητικού

συστήματος μέσω ειδικών υποδοχέων αναγνώρισης μοτίβων (**Pattern recognition receptors – PRRs**) με αποτέλεσμα να λειτουργούν ως σήματα κινδύνου για το ανοσοποιητικό σύστημα. Τα DAMPs απελευθερώνονται από τα κύτταρα που βρίσκονται σε κατάσταση οξειδωτικού στρες και υποβάλλονται σε διαδικασία νέκρωσης ή πυρόπτωσης με αποτέλεσμα τα ενδοκυττάρια συστατικά τους να απελευθερώνονται στον εξωκυττάριο χώρο. Λόγω της ελαττωματικής αναδίπλωσής τους και άλλων οξειδωτικών αλλαγών που υφίστανται εξαιτίας του διαφοροποιημένου pH, αναγνωρίζονται από τα κύτταρα της εγγενούς ανοσίας ως μόρια που δε θα έπρεπε να εντοπίζονται στον εξωκυττάριο χώρο. ^[7] Η IL-1α ενεργοποιεί τη μεταγραφή και έκκριση της IL-1β από τα μονοκύτταρα. Συνεπώς, η έναρξη της ανοσιακής απόκρισης πιθανολογείται ότι είναι η ενεργοποίηση της IL-1α μέσω διήθησης των ουδετερόφιλων και η IL-1β ενισχύει το σήμα της φλεγμονής επιστρατεύοντας τα μακροφάγα στο πλαίσιο της στείρας φλεγμονής. ^{[7], [8], [9]}

Σε αντίθεση με την IL-1α, η IL-1β συντίθεται ως πρόδρομη μορφή πρωτεΐνης μόνο κατόπιν διέγερσης. Η έκφρασή της επάγεται από το μεταγραφικό παράγοντα NF-κΒ ύστερα από έκθεση κυττάρων της εγγενούς ανοσίας στις αλαρμίνες, π.χ. μετά από έκθεση των μακροφάγων και των δενδριτικών κυττάρων σε λιποπολυσακχαρίτες (**Lipopolysaccharide – LPS**), μία εναλλακτική κατηγορία αλαρμινών, που προσδένονται στον **Toll-like receptor 4 (TLR4)** και δρουν ως σχετιζόμενα με παθογόνα μοριακά μοτίβα (**pathogen-associated molecular pattern**). ^{[10], [11]}

Ο IL-1ra παράγεται από μακροφάγα, μονοκύτταρα, ουδετερόφλα, ινοβλάστες, επιθηλιακά κύτταρα, κύτταρα Sertoli, μικρογλοία και συντίθεται ως πρόδρομη μορφή που περιλαμβάνει μία αλληλουχία από 25 αμινοξέα που του επιτρέπει την έκκριση μέσω του ενδοπλασματικού δικτύου / συσκευής Golgi. ^[12] Ο IL-1ra εμφανίζει ομολογία περίπου 30% με την IL-1β. Έχουν εντοπιστεί διάφορες μορφές του όπως η διαλυτή, (**soluble IL-1ra – sIL-1ra**) ή αλλιώς IL-1ra1, με μοριακό βάρος 17 kilodalton (kDa), καθώς και άλλες δύο μορφές: ο icIL-1ra ή IL-1ra2 και ο IL-1ra3. ^[13] Οι τελευταίες δύο μορφές δε διαθέτουν τη σηματοδοτική αλληλουχία των 25 αμινοξέων και κατά συνέπεια δεν εκκρίνονται αλλά παραμένουν αυστηρά στον ενδοκυττάριο χώρο. ^[14] Η διαλυτή μορφή

παράγεται από ηπατοκύτταρα και ρυθμίζεται από προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL1-β και συνδυασμός IL1-β and IL-6) και άλλες πρωτεΐνες οξείας φάσεως. Οι ενδοκυττάρια μορφές εντοπίζονται σε ινοβλάστες, μονοκύτταρα, ουδετερόφιλα, κερατινοκύτταρα και κύτταρα βρογχικού επιθηλίου.

Ο IL-1ra, ως συναγωνιστικός αναστολέας του υποδοχέα της IL-1, είναι σημαντικός ρυθμιστής φυσιολογικών αποκρίσεων που επάγονται τόσο από την IL-1α όσο και από την IL-1β. Πρακτικά, αναστέλλει την απελευθέρωση των IL-1α και IL-1β, την έκκριση της IL-2, την έκφραση του επιφανειακού υποδοχέα της IL-2, τη σύνθεση της προσταγλανδίνης E2 στα κύτταρα του αρθρικού υμένα, τον πολλαπλασιασμό των θυμοκυττάρων, την απελευθέρωση των λευκοτριενίων B4 από τα μονοκύτταρα κατόπιν διέγερσής τους από βακτηριακούς λιποπολυσακχαρίτες και την έκκριση ινσουλίνης από μεμονωμένα παγκρεατικά κύτταρα.

IIIγ. Το Ανακίνρα

Το ανακίνρα είναι ένα ανασυνδυασμένο ανάλογο του διαλυτού ενδογενούς αναστολέα του υποδοχέα της IL-1, sIL-1ra. Το φάρμακο επιδεικνύει ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση, αναστέλλοντας τη δράση και της IL-1α και της IL-1β. Έχει ένδειξη χορήγησης στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Θεραπεία κλινικών σημείων και συμπτωμάτων ρευματοειδούς αρθρίτιδας (rheumatoid arthritis – **RA**) σε ενήλικες ασθενείς σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη όταν η τελευταία είναι ανεπαρκής ως μονοθεραπεία.
- COVID-19: Για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με πνευμονία που απαιτεί τη χορήγηση συμπληρωματικού (χαμηλής ή υψηλής ροής) οξυγόνου που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης SRF όπως αυτός καθορίζεται από τα μετρούμενα στο πλάσμα επίπεδα sUPAR ≥ 6 ng/mL.

Η συνιστώμενη δόση είναι 100 mg, χορηγούμενη με υποδόρια ένεση μία φορά την ημέρα για 10 ημέρες.

- Αυτοάνοσα σύνδρομα περιοδικού πυρετού (periodic fever syndromes) σε ενήλικες, εφήβους, και βρέφη 8 μηνών ή μεγαλύτερα με σωματικό βάρος τουλάχιστον 10 kg.
- Σχετιζόμενα με την κρουοπυρίνη περιοδικά σύνδρομα (**Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes – CAPS**)
 - Πολυσυστηματική φλεγμονώδης νόσος νεογνικής εμφάνισης (**Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease – NOMID**) / Χρόνιο βρεφικό νευρο-δερμο-αρθρικό σύνδρομο (**Chronic Infantile Neurological Cutaneous, Articular Syndrome – CINCA**)
 - Σύνδρομο Muckle-Wells (**Muckle-Wells Syndrome – MWS**)
 - Οικογενές αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο εκ ψύχους (**Familial Cold Autoinflammatory Syndrome – FCAS**)
- Οικογενής μεσογειακός πυρετός (**Familial Mediterranean Fever – FMF**): Συγχορήγηση με κολχικίνη όταν κρίνεται απαραίτητο.
- Νόσος του Still (Still's disease) συμπεριλαμβανομένης της νεανικής συστηματικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (**Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis –**

SJIA) και της νόσου Still ενηλίκων (**Adult-Onset Still's Disease – AOSD**): Σε ενήλικες, εφήβους, παιδιά και βρέφη 8 μηνών ή μεγαλύτερα με σωματικό βάρος τουλάχιστον 10 kg με ενεργά συστηματικά στοιχεία μέτριας με σοβαρής δραστηριότητας της νόσου ή σε ασθενείς με συνεχή δραστηριότητα της νόσου μετά από θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (**non-steroidal anti-inflammatory drugs – NSAIDs**) ή γλυκοκορτικοστεροειδή.

Μπορεί να χορηγηθεί είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμός με τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (**disease-modifying antirheumatic drugs – DMARDs**).

Το φάρμακο παρέχεται σε έτοιμες προγεμισμένες σύριγγες (*ready for use graduated prefilled syringes*) που επιτρέπουν τη χορήγηση δόσεων 20 – 100 mg, εύρος δόσεων απαγορευτικό για παιδιά με σωματικό βάρος μικρότερο των 10 kg. Η χορήγηση διενεργείται μέσω υποδόριας έγχυσης (**subcutaneous injection – sc inj.**). Συστήνεται η αλλαγή της θέσης ένεσης προς αποφυγή αισθήματος δυσφορίας στη θέση έγχυσης, ενώ η ψύξη της θέσης έγχυσης, η εξισορρόπηση της θερμοκρασίας της σύριγγας με τη θερμοκρασία δωματίου πριν την έγχυση και η τοπική εφαρμογή γλυκοκορτικοστεροειδών και αντισταμινικών μπορούν να ανακουφίσουν τα συμπτώματα αντίδρασης στη θέση της ένεσης.

Στη νόσο COVID-19 δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς ≥ 65 ετών, ενώ η αποτελεσματικότητα του Anakinra σε παιδιά με COVID-19 δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Επιπλέον, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία B κατά Child-Pugh), όμως θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{Cr} : 60 έως 89 mL/min), όμως θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια CL_{Cr} : 30 έως 59 mL/min, ενώ στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, δηλαδή κάθαρση κρεατινίνης χαμηλότερη από 30 mL/min ($CL_{Cr} < 30$ mL/min) ή σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, συνίσταται η χορήγηση της συνταγογραφούμενης δόσης κάθε δεύτερη μέρα.

Σύμφωνα με την περίληψη των χαρακτηριστικών του σκευάσματος (**Summary of Product Characteristics – SmPC**) οι ανεπιθύμητες ενέργειες του ανακίπρα ταξινομούνται σε πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) και σπάνιες ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$) και συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Πίνακας: Ανεπιθύμητες ενέργειες του ανακίπρα και συχνότητα εμφάνισής τους σύμφωνα με το SmPC.

Σύστημα Οργάνων	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Μολύνσεις	Συχνές	Σοβαρές μολύνσεις
Διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος	Συχνές	Ουδετεροπενία Θρομβοκυτταροπενία
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Αλλεργικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων, αγγειοοίδημα, κνίδωση και κνησμός
Διαταραχές νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Πονοκέφαλος
Διαταραχές ήπατος και χοληφόρων	Σπάνιες Άγνωστη	Αύξηση ηπατικών ενζύμων Μη λοιμώδης ηπατίτιδα
Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές Σπάνιες	Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης Εξάνθημα
Εργαστηριακά ευρήματα	Πολύ συχνές	Αύξηση χοληστερόλης αίματος

Στη νόσο COVID-19, η θεραπεία με ανακίπρα μπορεί να συνεχιστεί ακόμα και στην περίπτωση εμφάνισης δευτερογενούς λοίμωξης.

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του ανακίπρα μετά από μια ταχεία (bolus) υποδόρια ένεση 70 mg σε υγιή άτομα είναι 95%. Η διεργασία απορρόφησης αποτελεί τον περιοριστικό παράγοντα για το ρυθμό απέκκρισης του ανακίπρα από το πλάσμα, μετά από υποδόρια ένεση. Άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρουσίασαν μέγιστες συγκεντρώσεις του ανακίπρα στο πλάσμα 3 έως 7 ώρες μετά από υποδόρια χορήγηση του ανακίπρα σε κλινικά σχετικές δόσεις (1 έως 2 mg/kg, n = 18). Η συγκέντρωση στο πλάσμα μειώθηκε χωρίς διακριτή φάση κατανομής και ο τελικός χρόνος ημιζωής κυμαινόταν από 4 έως 6 ώρες. Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, δεν παρατηρήθηκε αναπάντεχη συσσώρευση του ανακίπρα μετά από ημερήσιες υποδόριες δόσεις για έως και

24 εβδομάδες. Οι μέσες (SD) εκτιμήσεις κάθαρσης (CL/F) και όγκου κατανομής (Vd/F) βάσει δεδομένων ανάλυσης πληθυσμού από δύο μελέτες φαρμακοκινητικής σε 35 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ήταν 105 mL/min και 18,5 L αντίστοιχα.

Τα δεδομένα από μελέτες στον άνθρωπο και στα ζώα έδειξαν ότι ο νεφρός είναι το κύριο όργανο που ευθύνεται για την αποβολή του ανακίνρα. Η κάθαρση του ανακίνρα σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα αυξήθηκε με την αύξηση της κάθαρσης της κρεατινίνης. Η επίδραση των δημογραφικών συμμεταβλητών στη φαρμακοκινητική του ανακίνρα μελετήθηκε με τη χρήση φαρμακοκινητικής ανάλυσης του πληθυσμού που περιλάμβανε 341 ασθενείς στους οποίους χορηγούνταν ημερήσιες υποδόριες ενέσεις ανακίνρα σε δόσεις 30, 75 και 150 mg για διάστημα έως και 24 εβδομάδων. Η υπολογιζόμενη κάθαρση του ανακίνρα αυξήθηκε με την αύξηση της κάθαρσης της κρεατινίνης και του σωματικού βάρους. Η φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού απέδειξε ότι η μέση τιμή κάθαρσης στο πλάσμα μετά από bolus υποδόρια χορήγηση ήταν περίπου κατά 14% υψηλότερη στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες και περίπου 10% υψηλότερη στα άτομα ηλικίας < 65 ετών από ό,τι στα άτομα ηλικίας ≥ 65 ετών. Ωστόσο, μετά την προσαρμογή στην κάθαρση της κρεατινίνης και στο σωματικό βάρος, το φύλο και η ηλικία δεν ήταν σημαντικοί παράγοντες για την μέση κάθαρση στο πλάσμα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία ή το φύλο. Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα για παιδιά ηλικίας < 4 ετών, αλλά διατίθεται κλινική εμπειρία από την ηλικία των 8 μηνών και κατά την έναρξη της χορήγησης της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης 1-2 mg/kg, δεν έχουν εντοπιστεί ζητήματα ασφάλειας. Κατά τη χορήγηση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία B κατά Child-Pugh) μίας εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 1mg/kg, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι δεν ήταν ουσιαδώς διαφορετικές από αυτές των υγιών εθελοντών, εκτός από μια μείωση της κάθαρσης κατά περίπου 30% σε σύγκριση με δεδομένα από μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές. Παρατηρήθηκε αντίστοιχη μείωση στην κάθαρση της κρεατινίνης στον πληθυσμό με ηπατική ανεπάρκεια. Κατά συνέπεια, η μείωση στην κάθαρση εξηγείται πιθανότατα από μια μείωση στη νεφρική λειτουργία σε αυτόν τον πληθυσμό. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε αυτούς τους πλυθησμούς.

IIIδ. Ο ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ sUPAR

Ο διαλυτός υποδοχέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης sUPAR (soluble urokinase plasminogen activator receptor) είναι το διαλυτό τμήμα του υποδοχέα uPAR, το οποίο είναι αγκυροβολημένο στην κυτταρική μεμβράνη των ουδετερόφιλων και των ενδοθηλιακών κυττάρων και αποκόπτεται μετά από ενεργοποίηση από το σύστημα της καλλικρεΐνης. Τα επίπεδα του sUPAR στο πλάσμα μπορούν εύκολα και γρήγορα να μετρηθούν με το εγκεκριμένο από τη CE-IVD kit suPARnostic® assays (ViroGates, Denmark). Η ευκολία ποσοτικοποίησης των επιπέδων του στο πλάσμα, καθιστά το sUPAR ένα κατάλληλο διαγνωστικό εργαλείο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ).

Για συγκεντρώσεις χαμηλότερες των 4 ng/mL, το sUPAR χαρακτηρίζεται από αξιόλογη αρνητική προγνωστική αξία (**Negative Prognostic Value – NPV**)¹ για το ενδεχόμενο θανάτου κι οπότε ο ασθενής μπορεί με ασφάλεια να εξέλθει από το νοσοκομείο. Αντιθέτως, συγκεντρώσεις υψηλότερες των 6 ng/mL συνηγορούν υπέρ νοσηλείας του ασθενούς.^[3]

¹ **Αρνητική προγνωστική αξία (Negative Prognostic Value – NPV)** ενός διαγνωστικού τεστ είναι η πιθανότητα κάποιος πράγματι να μη νοσεί όταν ο διαγνωστικός του έλεγχος έχει βρεθεί αρνητική προγνωστική αξία: Πρακτικά: Αριθμός ορθά αρνητικών δοκιμασιών / Αριθμός συνολικών (ορθά κι εσφαλμένα) αρνητικών δοκιμασιών

IIIε. Η ΜΕΛΕΤΗ SAVE

Στην ανοιχτή μη τυχαιοποιημένη μελέτη **SAVE** (**s**UPAR-guided **A**nakinra treatment for **V**alidation of the risk and **E**arly management of severe respiratory failure by COVID-19) εξετάστηκε η συνεισφορά της πρώιμης αναγνώρισης του κινδύνου εξέλιξης της λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού (**L**ower **R**espiratory **T**ract **I**nfection – **LRTI**) από τον SARS-CoV-2 σε SRF στην έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση με anakinra, δηλαδή πριν την εμφάνιση οποιασδήποτε σημειολογίας αναπνευστικής ανεπάρκειας. Ως εργαλείο για την έγκαιρη αναγνώριση του κινδύνου επιδείνωσης της νόσου αξιοποιήθηκε ο διαλυτός υποδοχέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης **sUPAR** (**s**oluble **u**rokinase **p**lasminogen **a**ctivator **r**ecceptor) σε μετρούμενες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ≥ 6 ng/mL. Ως αναπνευστική ανεπάρκεια ορίστηκε η εμφάνιση αναπνευστικού πηλίκου (μερική πίεση οξυγόνου (**p**artial **o**xxygen pressure – **PaO₂**) προς κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου (**f**raction of inspired oxygen – **FiO₂**) χαμηλότερου από 150 mmHg, δηλαδή $pO_2 / FiO_2 < 150$ mmHg, συνθήκη που απαιτεί είτε μη επεμβατικό αερισμό (**N**on-**i**nvasive **V**entilation – **NIV**) ή μηχανικό αερισμό (**M**echanical **V**entilation – **MV**).

Το δοσολογικό σχήμα που εξετάστηκε ήταν η χορήγηση 100 mg υποδορίως μία φορά ημερησίως για 10 ημέρες. Η δόση αυτή είναι ανάλογη αυτής που αναγράφεται στο SmPC του φαρμάκου. Έτσι η μελέτη SAVE μπορεί να θεωρηθεί ως μία μελέτη dose defining και επιβεβαιωτική της ασφάλειας χρήσης του anakinra στην COVID-19.

Τα πορίσματα της μελέτης ήταν:

- η εμφάνιση SRF στην ομάδα των συμμετεχόντων που έλαβαν anakinra μειώθηκε στο 22.3 % (συγκριτικά με την ομάδα αναφοράς που έλαβε μόνο την καθιερωμένη θεραπεία (**S**tandard-**o**f-**c**are – **SOC**) και στην οποία η εμφάνιση SRF ήταν 59.2%)
- η θνητότητα εντός των 30 ημερών από την έναρξη του φαρμάκου μελέτης στην ομάδα των συμμετεχόντων που έλαβαν anakinra μειώθηκε στο 11.5 % (συγκριτικά με την ομάδα αναφοράς που ήταν 22.3%)

- ανάμεσα στους ασθενείς που τελικά εμφάνισαν SRF, ο χρόνος παραμονής στη **Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ)** ήταν σημαντικά μικρότερος στην υπό εξέταση ομάδα συγκριτικά με την ομάδα αναφοράς
- το μέσο κόστος νοσηλείας μειώθηκε σημαντικά από 2.398,40 € για την ομάδα αναφοράς σε 1.291,40 € για την υπό εξέταση ομάδα ασθενών

IIIστ. Η ΜΕΛΕΤΗ SAVE-MORE

Η διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (randomized clinical trial – **RTC**) SAVE-MORE (**su**PAR-GUIDED **ANAKINRA** TREATMENT FOR **VALIDATION** OF THE **RISK** AND **EARLY** **MANAGEMENT** OF **SEVERE** RESPIRATORY FAILURE BY COVID-19: THE SAVE-MORE DOUBLEBLIND, RANDOMIZED, PHASE III CONFIRMATORY TRIAL) συνιστά την επιβεβαιωτική φάσεως III μελέτη της μελέτης SAVE. ^[4] Σκοπός της μελέτης ήταν η επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της έγκαιρης έναρξης θεραπείας με ανακίρα σύμφωνα με τα επίπεδα του βιοδείκτη suPAR σε ενήλικες ασθενείς με LRTI οφειλόμενη σε Sars-CoV-2 μέσα από τη βελτίωση της κλινικής έκβασης της νόσου την 28η ημέρα από την έναρξη του φαρμάκου μελέτης όπως αυτή ορίζεται από την εντεκαβάθμια κλίμακα αξιολόγησης της νόσου που έχει οριστεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) / World Health Organization (WHO), την 11-point WHO clinical progression scale (CPS).

Πίνακας I: 11-WHO Clinical Progression Scale.

Κατάσταση ασθενούς	Περιγραφή	11-WHO CPS
Πλήρης ίαση	Μη μολυσμένος ασθενής, δεν ανιχνεύεται ιικό RNA	0
Περιπατητικός ασθενής, ήπια νόσος	Ασυμπτωματικός ασθενής, ιικό RNA ανιχνεύσιμο	1
	Συμπτωματικός ασθενής, ανεξάρτητος	2
	Συμπτωματικός ασθενής, υποβοηθούμενος	3
Νοσηλεύομενος ασθενής, μέτρια νόσος	Νοσηλεύομενος ασθενής χωρίς ανάγκη για οξυγόνο	4
	Νοσηλεύομενος ασθενής που λαμβάνει οξυγόνο μέσω μάσκας ή ρινικού καθετήρα ή κάνουλας	5
Νοσηλεύομενος ασθενής, σοβαρή νόσος	Νοσηλεύομενος ασθενής που λαμβάνει οξυγόνο μέσω NIV or high flow	6
	Διασωληνωμένος ασθενής ή υπό μηχανικό αερισμό με $pO_2/FiO_2 \geq 150$ ή $SpO_2/FiO_2 \geq 200$	7
	Ασθενής υπό μηχανικό αερισμό με $pO_2/FiO_2 < 150$ ($SpO_2/FiO_2 < 200$) ή υπό αγγειοσυσπαστικά	8
	Ασθενής υπό μηχανικό αερισμό με $pO_2/FiO_2 < 150$ ($SpO_2/FiO_2 < 200$) και υπό αγγειοσυσπαστικά, αιμοδιύλιση ή ECMO	9
Θάνατος	Θάνατος	10

Λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι: α) η ημερήσια δόση που χρησιμοποιήθηκε στην προηγούμενη φάσεως μελέτη SAVE είναι ανάλογη της ημερήσιας δόσης που αναγράφεται στο SmPC του anakinra, β) είναι ήδη γνωστό ότι η δόση αυτή εμφανίζει όφελος για τους ασθενείς γ) το δοσολογικό σχήμα που

χρησιμοποιήθηκε στη SAVE απεδείχθη ασφαλές, το δοσολογικό σχήμα που εφαρμόστηκε στη μελέτη SAVE-MORE ήταν η χορήγηση 100 mg υποδορίως μία φορά ημερησίως για 10 ημέρες, δηλαδή το ίδιο με αυτό της μελέτης SAVE.

Επίσης, δεδομένου του οφέλους που παρουσιάστηκε στην ομάδα ασθενών της SAVE που έλαβαν anakinra και του γεγονότος ότι η SAVE-MORE ήταν μία τυχαιοποιημένη μελέτη στην οποία ένα ποσοστό συμμετεχόντων έλαβε εικονικό φάρμακο (placebo) η τυχαιοποίηση σε placebo ως προς anakinra διενεργήθη με αναλογία 1:2 και όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν συγκεκριμένη SOC προς ελαχιστοποίηση του κινδύνου της ομάδας του placebo.

Η μελέτη SAVE-MORE έδειξε ότι:

- Η προσαρμοσμένη αναλογική πιθανότητα (adjusted proportional odds) χειρότερης κλινικής κατάστασης, όπως αυτή αξιολογείται από το 11-WHO CPS, ήταν **0.36** (95% CI: 0.26–0.50) για την ομάδα του Anakinra συγκρινόμενη με αυτή του placebo.
- Ο μέσος όρος της πτώσης του WHO-CPS την ημέρα 28 από την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου μελέτης (Day 28 – D28) ήταν 3 και 4 για την ομάδα του placebo και του anakinra, αντίστοιχα. (λόγος απόδοσης/ odds ratio – **OR**² = 0.40, P < 0.0001)
- Η μέση πτώση του σκορ σειριακής αξιολόγησης οργανικής ανεπάρκειας (**Sequential Organ Failure Assessment score – SOFA score**) την ημέρα 7 από την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου μελέτης (Day 7 – D7) από την τιμή αναφοράς της ημέρας έναρξης χορήγησης του φαρμάκου μελέτης (Day 1 – D1) ήταν 0 και 1 βαθμός για την ομάδα του placebo και του ανακίνρα, αντίστοιχα. (OR = 0.63, P = 0.004).

² Λόγος απόδοσης (odds ratio – OR): Μέτρο της ισχύος της συσχέτισης ενός συμβάντος με την έκθεση σε κάποιο παράγοντα. Είναι το πηλίκο δύο αναλογιών: της αναλογίας εμφάνισης του υπό εξέταση συμβάντος στην ομάδα που εκτέθηκε στον παράγοντα (exposed group) προς την αναλογία εμφάνισης του υπό εξέταση συμβάντος στην ομάδα που δεν εκτέθηκε στον παράγοντα (non-exposed group). Πρακτικά, το OR συμβάλλει στο να γίνει αντιληπτό το κατά πόσο η έκθεση σε κάποιο παράγοντα είναι ικανή να οδηγήσει σε κάποιο συγκεκριμένο συμβάν. Οπότε όσο μεγαλύτερο της μονάδας είναι, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα να προκύψει το υπό μελέτη συμβάν κατόπιν έκθεσης στον υπό εξέταση παράγοντα. Ουσιαστικά, ORs χαμηλότερα της μονάδας, υποδεικνύουν ότι η έκθεση στον υπό εξέταση παράγοντα μειώνει τις πιθανότητες εμφάνισης του υπό μελέτη συμβάντος.

- Η θνητότητα τη Day28 ήταν μειωμένη (hazard ratio = 0.45, P = 0.045), και ο χρόνος παραμονής στο νοσοκομείο ήταν βραχύτερος για την ομάδα του anakinra.

IV. ΜΕΘΟΔΟΙ

Για τις στατιστικές αναλύσεις που διενεργήθηκαν στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα στατιστικών αναλύσεων SPSS v.28. Με τη βοήθεια ROC Analysis και της εύρεσης Youden Index, ακόμα και οι συνεχείς υπό εξέταση μεταβλητές μετατράπηκαν σε διωνυμικές και για τον έλεγχο της αλληλεπίδρασής τους υπεβλήθησαν σε δοκιμασία χ^2 , ενώ για την επιβεβαίωση της στατιστικά σημαντικής συσχέτισης μεταξύ του, διενεργήθηκαν **μονοπαραγοντικές (univariate) και πολυπαραγοντικές (multivariate) logistic regressions**. Η στατιστικά σημαντική συσχέτιση επιβεβαιώθηκε σε επίπεδο εμπιστοσύνης 95% με τη βοήθεια του στατιστικού κριτηρίου $p < 0.05$.

V. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Vα. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι ο έλεγχος της συσχέτισης της έκθεσης των ασθενών που έλαβαν Anakinra σε αυτό με την κλινική πορεία αυτών των ασθενών.

- Η **έκθεση** των ασθενών στο φάρμακο, μέτρο της έκφρασης της οποίας είναι η κάθαρση (Clearance – Cl) του φαρμάκου, συνιστά μία ανεξάρτητη μεταβλητή, η οποία καθορίζεται από τα ξεχωριστά ιδιοσυγκρασιακά ή και κλινικά χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς.

Κάθαρση ενός φαρμάκου είναι ο ρυθμός απομάκρυνσής του μέσω όλων των πιθανών οδών, ομαλοποιημένη ως προς τη συγκέντρωση C του φαρμάκου σε ορισμένα βιολογικά υγρά (π.χ. πλάσμα).

Δηλαδή:

$$CL = \frac{\text{ρυθμός απομάκρυνσης (mg / min)}}{C \text{ (mg / mL)}} \quad (1)$$

όπου C: η συγκέντρωση φαρμάκου στο πλάσμα σε mg / mL.

- Η **κλινική έκβαση (clinical outcome)** εκφράστηκε ως η εμφάνιση ή η απουσία εμφάνισης σοβαρής αναπνευστικής δυσχέρειας μέχρι και την ημέρα 14 (SRF14) και συνιστά μία εξαρτημένη μεταβλητή

Όπως περιγράφεται και στο θεωρητικό μέρος, το Anakinra καθαίρεται κατά κύριο λόγο νεφρικά με σπειραματική διήθηση. ^[15] Έχει γίνει προσπάθεια, κατά καιρούς, συσχέτισης της φαρμακοκινητικής του Anakinra με τη φαρμακοδυναμική σε ασθενείς με φλεγμονώδη νοσήματα τα οποία λαμβάνουν το φάρμακο. Η φαρμακοδυναμική σε αυτές τις μελέτες αναλύεται υπό το πρίσμα της κλινικής αποτελεσματικότητας όπως αυτή αξιολογείται και αιτιολογείται μετά από την πτώση των επιπέδων δεικτών φλεγμονής που σχετίζονται με τη νόσο (π.χ. επίπεδα CRP).

Η μελέτη των Urien, S., Bardin, C., Bader-Meunier, B. et al. (2013) ασχολήθηκε με τη μοντελοποίηση της φαρμακοκινητικής του Anakinra σε παιδιά και νεαρούς

ενήλικους ασθενείς με SJIA και αυτοφλεγμονώδη νοσήματα (pharmacokinetic modelling) και της επίπτωσης αυτής στα επίπεδα της CRP στο πλάσμα των ασθενών (pharmacodynamic modelling), δηλαδή με τη διαμόρφωση ενός πληθυσμιακού φαρμακοκινητικού – φαρμακοδυναμικού μοντέλου. Τα δεδομένα περιγράφηκαν επαρκώς με ένα ανοιχτό μονοδιαμερισματικό μοντέλο που ακολουθεί γραμμική διαδικασία απορρόφησης και απέκκρισης. Οι μοναδικές μεταβλητές που φάνηκε ότι επιδρούν στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους ήταν η ηλικία (age) και το σωματικό βάρος (body weight – BW). Μάλιστα, **η εκθετική συσχέτιση της κάθαρσης με το βάρος, εξάλειψε την επίδραση της ηλικίας, η οποία δεν εμφανίζεται ως παράμετρος στην εξίσωση.** Η φαρμακοκινητική εξίσωση που προέκυψε από την ανάλυση των δεδομένων αυτής της μελέτης ήταν εξής: ^[18]

$$\frac{CL}{F} = 0.847 \times BW^{0.47} \quad (2)$$

όπου **CL/F**: η κανονικοποιημένη ως προς το βιοδιαθέσιμο κλάσμα του φαρμάκου F κάθαρση του Anakinra σε mL/h.

Στη μελέτη SAVE-MORE, 405 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του Anakinra κι έλαβαν SOC και 100 mg sc Anakinra άπαξ για 7 – 10 ημέρες. Στον πίνακα που ακολουθεί, παρουσιάζονται τα περιγραφικά στοιχεία της ομάδας αυτής.

Πίνακας I: Baseline περιγραφικά στοιχεία των ασθενών που έλαβαν Anakinra. (πριν τη λήψη του φαρμάκου).

Baseline characteristics of enrolled patients	SoC + ANAKINRA (N=405)
Age (years), mean (SD)	62.0 (11.4)
Male sex, n (%)	236 (58.3)
Mean body mass index (SD)	29.4 (5.5)
Charlson's comorbidity index, mean (SD)	2.3 (1.6)
SOFA score, mean (SD)	2.4 (1.1)

Χρησιμοποιώντας τον τύπο (2), υπολογίστηκε η κανονικοποιημένη κάθαρση του Anakinra για τους ασθενείς της SAVE-MORE που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του Anakinra, θεωρώντας τις εξής παραδοχές:

- το βάρος των ασθενών της SAVE-MORE κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους παρέμεινε σχετικά σταθερό
- το δοσολογικό σχήμα της SAVE-MORE είναι ανάλογο με αυτό που εφαρμόστηκε στο δείγμα ασθενών της μελέτης των Urien et al. Η χορήγηση του Anakinra ήταν υποδορίως 2 – 10 mg / kg με μέγιστη δόση τα 100 mg.
- η νόσος COVID-19 εμφανίζει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αντίστοιχη με αυτή που εντοπίζεται στις φλεγμονώδεις νόσους για τις οποίες έχει ένδειξη το Anakinra και κατ' επέκταση η βιοδιαθεσιμότητα F^3 να μην επηρεάζεται στους COVID-19 ασθενείς σε τέτοιο βαθμό που να καθιστά ανακριβή τον υπολογισμό του πηλίκου της κανονικοποιημένης ως προς το βιοδιαθέσιμο κλάσμα κάθαρσης (CL/F) με την παραπάνω εξίσωση.

Συνεπώς, με τον τύπο (2) υπολογίστηκαν οι κανονικοποιημένες καθάρσεις για τους 405 ασθενείς που έλαβαν Anakinra. **Το εύρος των τιμών που προσδιορίστηκαν ήταν: 5.10 (L/h) – 9,20 (L/h) (mean: 6.83 L/h, τυπική απόκλιση: 0.64).**

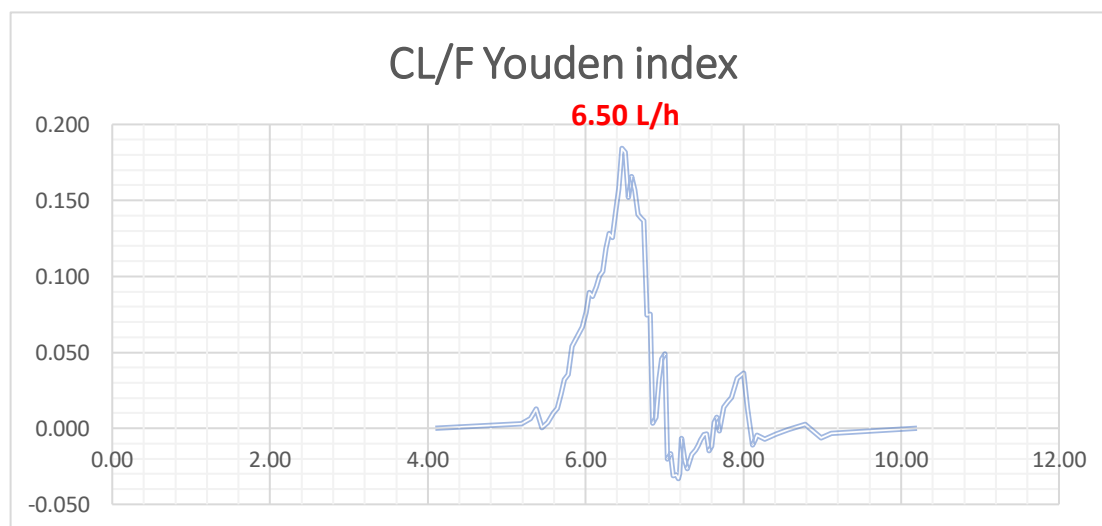
Προκειμένου να διαπιστωθεί αν η κάθαρση ασκεί επίδραση στην κλινική έκβαση του ασθενούς (η οποία έχει εκφραστεί ως το SRF14) χρησιμοποιήθηκε το Youden index, το οποίο ανέδειξε ότι υπάρχει μια τιμή cut-off που, με γνώμονα το ενδεχόμενο εμφάνισης SRF την ημέρα 14, δηλαδή το SRF14, εμφανίζει τη μέγιστη τιμή του αθροίσματος ευαισθησίας⁴ και ειδικότητας⁵ (good trade-off between sensitivity and specificity) και διακρίνει τους ασθενείς σε αυτούς που εμφάνισαν υψηλή και σε αυτούς που εμφάνισαν χαμηλή κάθαρση του Anakinra. Η τιμή αυτή ήταν το 6,50 mL/h.

³ **Βιοδιαθεσιμότητα (Bioavailability) F:** Το ποσοστό της δόσης ενός φαρμάκου που τελικώς εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία.

⁴ **Ευαισθησία (Sensitivity – Sn):** Καθορίζει πόσο αξιόπιστη είναι μια δοκιμασία, στο να εντοπίζει πόσα άτομα πάσχουν από μία πάθηση στο σύνολο των ατόμων που νοσούν από τη συγκεκριμένη πάθηση. Πρακτικά: Αριθμός ασθενών που εμφανίζουν θετική δοκιμασία / Ολικός αριθμός ασθενών.

⁵ **Ειδικότητα (Specificity – Sp):** Καθορίζει πόσο αξιόπιστη είναι μια δοκιμασία στο να εντοπίζει πόσα άτομα δεν πάσχουν από μία πάθηση στο σύνολο των ατόμων που είναι υγιή. Πρακτικά: Αριθμός υγιών με αρνητική δοκιμασία / Ολικός αριθμός υγιών.

Σύμφωνα αυτή την τιμή, η μεταβλητή CL/F μετατράπηκε, ανάλογα με την εμφάνιση ή όχι SRF, σε διωνυμική μεταβλητή που λαμβάνει την τιμή 0 για CL/F < 6.5 L/h και την τιμή 1 για CL/F ≥ 6.5 L/h. (0: CL/F < 6.5 L/h και 1: CL/F ≥ 6.5 L/h)



Διάγραμμα 1: Youden index κανονικοποιημένης κάθαρσης CL/F προς εύρεση τιμής cut-off σύμφωνα με τη μεταβλητή SRF14.

Δεδομένου ότι: i) η κάθαρση ενός φαρμάκου είναι μία φαρμακοκινητική παράμετρος που επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες (ηλικία, φύλο, κλπ.) και ii) η κλινική έκβαση ενός ασθενούς θα μπορούσε κάλλιστα να αποδίδεται στη baseline βαρύτητα της νόσου του, σε συννοσηρότητες και στην ηλικία του, είναι σημαντικό να παρατεθεί μία ανάλυση - αντιπαραβολή δεδομένων των δύο πληθυσμών, αυτών με **CL/F < 6.5 L/h** και αυτών με **CL/F ≥ 6.5 L/h** και να διενεργηθεί έλεγχος της σημαντικότητας της επίδρασης παραγόντων όπως το WHO-CPS Day1, η λήψη δεξαμεθαζόνης κατά τον έλεγχο επιλεξιμότητας για τη μελέτη κι επομένως πριν από τη λήψη της πρώτης δόσης Anakinra (υπενθυμίζεται ότι σύμφωνα με το πρωτόκολλο της SAVE-MORE η λήψη δεξαμεθαζόνης υποστηρίζεται μόνο στους ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή νόσο και κατά συνέπεια χρήζουν οξυγονοθεραπείας), της ηλικίας, του φύλου, αλλά και των συννοσηροτήτων στην παράμετρο **CL/F_{cut}**. Αυτό εξυπηρετεί στο να τεκμηριωθεί ότι πρόκειται για δύο θεραπευτικά ισοδύναμους πληθυσμούς, η διαφορά των οποίων στην κλινική έκβαση μπορεί να συσχετιστεί και να αποδοθεί πράγματι στο διαφορετικό βαθμό έκθεσής τους στο φάρμακο μελέτης (δηλαδή στη διαφορετική κάθαρση του φαρμάκου) και όχι στην επίδραση της

διαφοράς του φύλου, ηλικιακών αποκλίσεων ή ακόμα και στην επίδραση της ήδη υπάρχουσας σοβαρότητας της νόσου κατά την ένταξη των ασθενών στη μελέτη, δηλαδή πριν την πρώτη λήψη του φαρμάκου μελέτης. Επίσης κρίνεται απαραίτητη η μελέτη της επίδρασης αυτών των παραγόντων στο CL/Fcut και κατ' επέκταση στην κλινική έκβαση εφόσον δειχθεί ότι η επίδραση του CL/Fcut στην κλινική έκβαση είναι στατιστικά σημαντική. Το να αναλυθούν ξεχωριστά οι επιδράσεις μεμονωμένων παραγόντων στο CL/Fcut θα αποτελέσει βοηθητικό βήμα στην ολιστική αξιολόγηση της επίδρασης του CL/Fcut στην κλινική έκβαση, δηλαδή στο κατά πόσο η επίδραση αυτή εξαρτάται αμιγώς από τη διακύμανση της ίδιας της κάθαρσης μεταξύ των ασθενών και κατά πόσο από την επίδραση που εμφανίζουν οι παράπλευροι παράγοντες στην ίδια την κάθαρση.

Αρχικά, έγινε ανάλυση των περιγραφικών χαρακτηριστικών των δύο ομάδων ασθενών, αυτών με $CL/F \geq 6.5$ L/h και αυτών $CL/F < 6.5$ L/h.

Πίνακας II: Πληθυσμιακά χαρακτηριστικά των δύο κατηγοριών στις οποίες ταξινομήθηκαν οι ασθενείς σύμφωνα με την κάθαρση του φαρμάκου ($CL/F \geq 6.5$ L/h και $CL/F < 6.5$ L/h). **WHO-CPS:** WHO Score ένταξης ασθενούς στη μελέτη (0: για μέτρια νόσο στην οποία δεν απαιτείται χορήγηση οξυγόνου – WHO-CPS:4, 1: για σοβαρή νόσο που χρήζει συμπληρωματικής χορήγησης οξυγόνου – WHO-CPS:5), **Dexamethasone:** λήψη ή όχι δεξαμεθαζόνης κατά τον έλεγχο επιλεξιμότητας στη μελέτη (πριν την έναρξη του φαρμάκου μελέτης) (0: όχι, 1: ναι), **Gender:** φύλο (0: γυναίκα, 1: άνδρας), **Country:** χώρα διεξαγωγής της μελέτης (0: Ελλάδα, 1: Ιταλία).

		CL/Fcut		Total
		0 (CL/F < 6.5 L/h)	1 (CL/F ≥ 6.5 L/h)	
SRF14	0 (no)	110 (34.3%)	211 (65.7%)	321 (100.0%)
	1 (yes)	13 (15.5%)	71 (84.5%)	84 (100.0%)
WHO - CPS Day 1	0 (moderate)	30 (36.6%)	52 (63.4%)	82 (100.0%)
	1 (severe)	93 (28.8%)	230 (71.2%)	323 (100.0%)
Dexamethasone	0 (no)	29 (37.2%)	49 (62.8%)	78 (100.0%)
	1 (yes)	94 (28.7%)	233 (71.3%)	327 (100.0%)
Gender	0 (female)	77 (45.6%)	92 (54.4%)	169 (100.0%)
	1 (male)	46 (19.5%)	190 (80.5%)	236 (100.0%)
Country	0 (Greece)	103 (28.6%)	257 (71.4%)	360 (100.0%)
	1 (Italy)	20 (44.4%)	25 (55.6%)	45 (100.0%)
Total		123 (30.4%)	282 (69.6%)	405 (100.0%)

VB. ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΚΑΘΑΡΣΗ ΤΟΥ ΑΝΑΚΙΝΡΑ

Ακολούθως ελέγχθηκε η επίδραση των επιμέρους παραγόντων: Baseline WHO-CPS, baseline λήψη ή όχι δεξαμεθαζόνης, φύλο, ηλικία, βαθμολόγηση συννοσηροτήτων (CCI) και οργανικής ανεπάρκειας (SOFA score) στην κάθαρση του φαρμάκου.

- ✓ Τα chi-square tests δεν έδειξαν κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση στο επίπεδο σημαντικότητας 95% μεταξύ του WHO-CPS Day1 και της baseline λήψης δεξαμεθαζόνης με το CL/Fcut.
- ✓ Όπως θα δειχθεί παρακάτω, φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση στο επίπεδο σημαντικότητας 95% μεταξύ του φύλου, της ηλικίας και των συννοσηροτήτων με το CL/Fcut.

Για τις παραμέτρους που εμφάνισαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την κάθαρση του Anakinra, θα ακολουθήσει ανάλυση της συσχέτισης.

VB1. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΑΡΣΗ ΤΟΥ ΑΝΑΚΙΝΡΑ

Το φύλο, σε αντίθεση με τις υπόλοιπες υπό εξέταση μεταβλητές είναι μία ονομαστική μεταβλητή που εύκολα λαμβάνει δυωνυμική μορφή. Στην προκειμένη περίπτωση, λαμβάνει την τιμή 0 για το γυναικείο φύλο (female) και την τιμή 1 για το ανδρικό (male).

Το chi-square test έδειξε μια στατιστικά σημαντική επίδραση του φύλου στο CLFcut (p -value < 0.001), ενώ σύμφωνα με το logistic regression (Πίνακας III), φαίνεται ότι:

ο λόγος των ανδρών ασθενών που εμφάνιζαν υψηλή κάθαρση του Anakinra προς αυτούς που εμφάνιζαν χαμηλή κάθαρση, δηλαδή ο λόγος $CL/F > 6.5 L/h$ / $CL/F \leq 6.5 L/h$ για το ανδρικό φύλο, ήταν σχεδόν 3.5 φορές υψηλότερος από τον αντίστοιχο λόγο για το γυναικείο φύλο (p -value < 0.001).

Το αποτέλεσμα αυτό ήταν κλινικά αναμενόμενο, δεδομένου ότι εκ των πραγμάτων το ανδρικό φύλο εμφανίζει υψηλότερο ρυθμό κάθαρσης από το γυναικείο.

Πίνακας III: Logistic regression για τη συσχέτιση του ανδρικού φύλου (gender = 1) με την αυξημένη κάθαρση του Anakinra (CL/F > 6.5 L/h, CL/Fcut = 1).

	B	S.E.	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
						Lower	Upper
Gender (1)	1.240	.226	1	<.001	3.457	2.222	5.378
Constant	.178	.154	1	.249	1.195		

VB₂. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΑΘΑΡΣΗ ΤΟΥ ΑΝΑΚΙΝΡΑ

Αρχικά, ελέγχθηκε με t-test το ενδεχόμενο οι δύο ορισμένες με βάση την κάθαρση του Anakinra ομάδες ασθενών να διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ως προς την ηλικία.

Πίνακας IV: Στατιστικά δεδομένα για την ηλικία των δύο κατηγοριών ασθενών (CL/F ≥ 6.5 mL/h και CL/F < 6.5 mL/h).

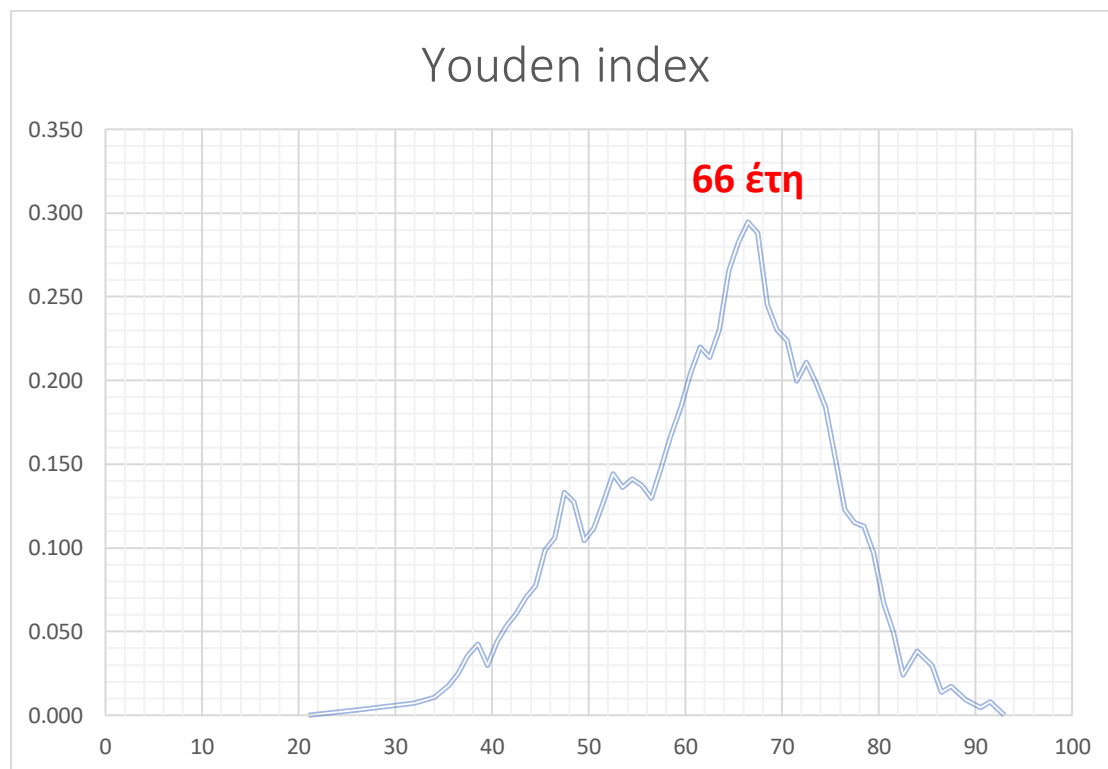
	CLFcut	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Age	0 (CL/F < 6.5 L/h)	123	66.85	11.733	1.058
	1 (CL/F ≥ 6.5 L/h)	282	59.93	12.094	.720

Από τον Πίνακα, προκύπτει ότι οι ασθενείς που δεν εμφάνισαν SRF (SRF = 0) είχαν (στατιστικά σημαντικά) μικρότερη ηλικία (59.93 ± 12.10 , $p < 0.001$) από αυτούς που τελικά εμφάνισαν SRF (SRF = 1) οι οποίοι είχαν (στατιστικά σημαντικά) μεγαλύτερη ηλικία (66.85 ± 11.73 , $p < 0.001$).

Και το αποτέλεσμα αυτό αξιολογείται ως κλινικά αναμενόμενο, καθώς ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (**Glomerular Filtration Rate – GFR**) που συνιστά το μηχανισμό απέκκρισης των περισσότερων φαρμάκων στο πλαίσιο της νεφρικής τους απέκκρισης, μεταξύ των οποίων και το Anakinra, φθίνει με την αύξηση της ηλικίας.

Η επίδραση της ηλικίας στο CL/Fcut μελετήθηκε περαιτέρω και με τη βοήθεια του Youden Index (βλ. Διάγραμμα 2), ο οποίος βασίστηκε σε ROC analysis (p -value < 0.001), υπολογίστηκε μία ηλικιακή τιμή cut-off με ικανοποιητική συσχέτιση μεταξύ ευαισθησίας και ειδικότητας που να διακρίνει τους ασθενείς

σε μεγάλης και νεαρής ηλικίας. Η κατάλληλη cut-off τιμή για την ηλικία ορίστηκε στα **66 έτη**.



Διάγραμμα 2: Youden Index της ηλικίας με βάση τη ROC analysis ($p < 0.001$).

Συνεπώς, προέκυψε μία νέα μεταβλητή: το **Agecut** που λαμβάνει τιμή 0 για ηλικίες ίσες και κάτω από 66 και τιμή 1 για ηλικίες μεγαλύτερες από 66 (Agecut = 0, ηλικία ≤ 66 έτη και Agecut = 1, ηλικία > 66 έτη) κι ελέγχθηκε η επίδραση αυτής της νέας μεταβλητής στη διωνυμική μεταβλητή της κάθαρσης του φαρμάκου CL/Fcut η οποία, με chi-square test (p -value < 0.001), δείχθηκε ότι ήταν στατιστικά σημαντική.

Πίνακας V: Έλεγχος επίδρασης του Agecut (ηλικία) στο CL/Fcut (κάθαρση Anakinra) (**Agecut * CL/Fcut Crosstabulation**)

		CL/Fcut		Total	
		0 (CL/F < 6.5 L/h)	1 (CL/F ≥ 6.5 L/h)		
Agecut	0 (≤ 66 έτη)	Count	51	200	251
		% within Agecut	20.3%	79.7%	100.0%
Agecut	1 (> 66 έτη)	Count	72	82	154
		% within Agecut	46.8%	53.2%	100.0%
Total		Count	123	282	405
		% within Agecut	30.4%	69.6%	100.0%

Στην προσπάθεια «ποσοτικοποίησης» της επίδρασης της ηλικίας άνω των 66 ετών στην κάθαρση του Anakinra ακολούθησε ανάλυση κινδύνου (risk estimate). Στην υπόθεση αυτή, η αυξημένη ηλικία (> 66 έτη) → Agecut: 1 θεωρείται ένας παράγοντας κινδύνου που εμφανίζει ο ασθενής και εξετάζεται η επίδραση αυτού στην εμφάνιση μίας μεγάλης κάθαρσης Anakinra (CL/F ≥ 6.5 L/h → CL/Fcut: 1) η οποία εκ των πραγμάτων συνεπάγεται χαμηλότερη έκθεση στο φάρμακο. Υπό αυτή τη συλλογιστική πορεία, η χαμηλή κάθαρση του Anakinra (CL/F < 6.5 L/h → CL/Fcut: 0) συνιστά μία προστατευτική συνθήκη στην οποία μπορεί να εκτεθεί ένας ασθενής. Εν προκειμένω, αν θεωρηθούν τα εξής:

- **A:** Ασθενείς με ηλικία > 66 ετών (**εκτέθηκαν στον παράγοντα κινδύνου**) που εμφάνισαν CL/Fcut ≥ 6.5 L/h (**δεν εμφάνισαν την προστατευτική συνθήκη**) (82 ασθενείς)
- **B:** Ασθενείς με ηλικία > 66 ετών (**εκτέθηκαν στον παράγοντα κινδύνου**) που εμφάνισαν CL/Fcut < 6.5 L/h (**εμφάνισαν την προστατευτική συνθήκη**) (72 ασθενείς)
- **Γ:** Ασθενείς με ηλικία ≤ 66 ετών (**δεν εκτέθηκαν στον παράγοντα κινδύνου**) που εμφάνισαν CL/Fcut ≥ 6.5 L/h (**δεν εμφάνισαν την προστατευτική συνθήκη**) (200 ασθενείς)
- **Δ:** Ασθενείς με ηλικία ≤ 66 ετών (**δεν εκτέθηκαν στον παράγοντα κινδύνου**) που εμφάνισαν CL/Fcut < 6.5 L/h (**εμφάνισαν την προστατευτική συνθήκη**) (123 ασθενείς)

το OR που προέκυψε (OR = 0.290) εξήχθη από το εξής πηλίκο:

$$OR = \frac{\frac{A}{B}}{\frac{\Gamma}{\Delta}} = \frac{\frac{82}{72}}{\frac{200}{123}} = 0.290$$

Πίνακας VI: Αξιολόγηση επίδρασης αυξημένης ηλικίας (> 66, Agecut = 1) στο ενδεχόμενο εμφάνισης υψηλής κάθαρσης του Anakinra (CL/F ≥ 6.5 L/h, CLcut = 1,).

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for agecut (.00 / 1.00)	.290	.187	.452

For cohort CLFcut = 0	.435	.323	.585
For cohort CLFcut = 1	1.496	1.274	1.757
N of Valid Cases	405		

Αυτό το αποτέλεσμα υποδεικνύει ότι:

Για τους ασθενείς με ηλικία ≤ 66 ετών ο λόγος των ασθενών που εμφάνισαν υψηλή κάθαρση Anakinra ($CL/F \geq 6.5$ L/h) προς αυτούς που εμφάνισαν χαμηλή κάθαρση ($CL/F < 6.5$ L/h) ήταν 3.45 (1 / 0.29) φορές (OR = 0.29, 95% CI: 0.19 – 0.45) μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο λόγο για τους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, δηλαδή > 66 ετών. Άρα, όπως ήταν κλινικά αναμενόμενο, οι ασθενείς με αυξημένη ηλικία συσχετίστηκαν με χαμηλότερη πιθανότητα εμφάνισης υψηλότερης κάθαρσης Anakinra συγκριτικά με τους νεότερους ασθενείς.

Από τη στιγμή που αναλύθηκε η επίδραση της ηλικίας στην κάθαρση του Anakinra, σκόπιμο είναι να εξεταστεί η επίδραση της ηλικίας στην κλινική έκβαση των ασθενών (SRF14). Αυτό το βήμα χρησιμεύει ώστε να μπορεί να αναλυθεί διεξοδικά η πολυπαραγοντική επίδραση της κάθαρσης στην κλινική έκβαση και να αιτιολογηθεί σε τι ποσοστό οι διακυμάνσεις στην κλινική έκβαση αποδίδονται:

- α) στη διατομική μεταβλητότητα της φαρμακοκινητικής και της κάθαρσης του Anakinra αυτή καθεαυτήν
- β) στην έμμεση επίδραση κάποιων παραγόντων (όπως η ηλικία εν προκειμένω) μέσω της επίδρασης που ασκούν αυτοί στην κάθαρση
- γ) στην άμεση επίδραση των ίδιων παραγόντων στην κλινική έκβαση

Η εξαρτημένη μεταβλητή SRF14 διαμορφώθηκε επίσης ως διωνυμική μιας και για όσους ασθενείς δεν εμφάνισαν SRF μέχρι την ημέρα 14 θεωρήθηκε SRF: 0 και για όσους ασθενείς εμφάνισαν SRF μέχρι την ημέρα 14 θεωρήθηκε SRF: 1.

Από το logistic regression για τον έλεγχο της επίδρασης της ηλικίας στο SRF14 προέκυψε μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση (Πίνακας VII) και κατά συνέπεια παρόλο που η ηλικία συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την κάθαρση του Anakinra, δε φαίνεται να επιδρά από μόνη της στατιστικά σημαντικά στην κλινική έκβαση του ασθενούς.

Πίνακας VII: Logistic regression για τη επίδραση της ηλικίας > 66 ετών στο ενδεχόμενο εμφάνισης SRF μέχρι και την ημέρα 14 (SRF14 = 1).

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Agecut(1)	.004	.252	.000	1	.988	1.004	.612	1.646
Constant	-1.342	.156	74.255	1	<.001	.261		

a. Variable(s) entered on step 1: agecut.

VB₃. ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΦΥΛΟΥ ΚΑΙ ΗΛΙΚΙΑΣ

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν για την επίδραση των μεταβλητών του φύλου και της ηλικίας στο ρυθμό κάθαρσης του Anakinra επιβεβαιώθηκαν και μέσω multivariate logistic regression (Πίνακας VIII). Η προσθήκη στην ανάλυση των δύο παραγόντων που φαίνεται ξεχωριστά ο καθένας να επιδρούν στατιστικά σημαντικά στην κάθαρση του Anakinra υπέδειξε ότι:

- ✓ στο ανδρικό φύλο ήταν στατιστικά σημαντικά περίπου 3.3 φορές πιο πιθανή η εμφάνιση υψηλής κάθαρσης CL/F > 6.5 L/h από ότι στο γυναικείο (p-value < 0.001)
- ✓ στους ασθενείς ηλικίας ≥ 66 ήταν στατιστικά σημαντικά λιγότερο συχνή η υψηλή κάθαρση CL/F > 6.5 L/h (p-value < 0.001).

Πίνακας VIII: Logistic regression για τη συνδυαστική επίδραση της ηλικίας > 66,5 ετών και του φύλου (ανδρικού) στην κάθαρση του Anakinra (CLcut).

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Agecut (1)	-1.190	.234	25.927	1	<.001	.304	.192	.481
Gender (0)	1.195	.234	26.127	1	<.001	3.304	2.089	5.225
Constant	.718	.194	13.708	1	<.001	2.051		

a. Variable(s) entered on step 1: Agecut, gender.

Από το παραπάνω multivariate logistic regression διαφαίνεται ότι οι δύο παράγοντες επιδρούν σχετικά ανεξάρτητα στην κάθαρση, καθώς τα επιμέρους ORs που προκύπτουν κατά την univariate ανάλυση της επίδρασης κάθε επιμέρους ξεχωριστού παράγοντα στην κάθαρση του Anakinra εμφανίζουν πολύ κοντινές τιμές με τα ORs που αφορούν κάθε παράγοντα κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση της επίδρασής τους (Ηλικία: univariate OR = 0.29 / multivariate OR = 0.3, Φύλο: univariate OR = 3.46 / multivariate OR = 3.3).

IVβ₄. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΩΝ ΣΤΗΝ ΚΑΘΑΡΣΗ ΤΟΥ ΑΝΑΚΙΝΡΑ

Ο δείκτης συννοσηροτήτων **Charlson's Comorbidity Index (CCI)** είναι ένας κλινικός δείκτης με τη μορφή score που προβλέπει τη δεκαετή επιβίωση ασθενών με πολλαπλές συννοσηρότητες. Προκύπτει από το άθροισμα επιμέρους βαθμών οι οποίοι συλλέγονται από την αξιολόγηση της λειτουργικότητας διαφορετικών συστημάτων και της ύπαρξης ή μη πρόσθετων επιβαρυντικών για την επιβίωση του ασθενούς παραγόντων. Αναλυτικότερα βαθμολογούνται: η ηλικία, το ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας (**Chronic heart failure – CHF**), περιφερικής αγγειακής νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (**Cerebrovascular accident – CVA**) /παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (**Transient Ischemic Episode – TIE**), άνοιας, χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (**Chronic Obstructive Pulmonary Disease – COPD**), νόσου συνδετικού ιστού, πεπτικού έλκους, ηπατικής νόσου, σακχαρώδη διαβήτη (**Diabetes Mellitus – DM**), ημιπληγίας, χρόνιας νεφρικής νόσου (**Chronic Kidney Disease – CKD**), συμπαγούς όγκου, λευχαιμίας, λεμφώματος, νόσου επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (**Acquired Immune Deficiency Syndrome – AIDS**). [18]

Πίνακας IX: Στατιστικά δεδομένα αναφορικά με το δείκτη συννοσηροτήτων CCI για τις δύο κατηγορίες ασθενών με CL/F ≥ 6.5 L/h και CL/F < 6.5 L/h.

	CL/F	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
CCI	0 (≥ 6.5 L/h)	282	2.07	1.557	.093
	1 (< 6.5 L/h)	123	2.71	1.638	.148

Ακολούθησε έλεγχος με t-test προκειμένου να ελεγχθεί εάν οι δύο κατηγορίες ασθενών με CL/F ≥ 6.5 mL/h και CL/F < 6.5 mL/h διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ως προς τις συννοσηρότητες και το δείκτη συννοσηροτήτων CCI. Από τον έλεγχο με το t-test προέκυψε ότι οι ασθενείς που εμφάνισαν μικρότερη κάθαρση είχαν (στατιστικά σημαντικά) μικρότερο μέσο CCI (2.07 ± 1.56 , $p < 0.001$) από αυτούς που εμφάνισαν μεγαλύτερη κάθαρση και οι οποίοι είχαν (στατιστικά σημαντικά) μεγαλύτερο μέσο CCI (2.71 ± 1.64 , $p < 0.001$).

Προκειμένου να ελεγχθεί η επίδραση των συννοσηροτήτων στην κάθαρση του Ανακίνα, το CCI μετατράπηκε σε διωνυμική μεταβλητή που λαμβάνει την τιμή

0 για $CCI \leq 2$ για και την τιμή 1 για > 2 ($CCI = 0$ για ≤ 2 και $CCI = 1$ για > 2) κι ελέγχθηκε η συσχέτιση αυτής της διωνυμικής πλέον μεταβλητής με τη διωνυμική μεταβλητή της κάθαρσης, η οποία προέκυψε στατιστικά σημαντική ($p\text{-value} < 0.001$).

Πίνακας X: Έλεγχος επίδρασης του CCIcut (δείκτη συννοσηροτήτων) στο CL/Fcut (κάθαρση Anakinra) (**CCIcut * CL/Fcut Crosstabulation**)

			CL/Fcut		Total
			0 (CL/F < 6.5 L/h)	1 (CL/F ≥ 6.5 L/h)	
CCIcut	0 (≤ 2)	Count	57	180	237
		%	24.1%	75.9%	100.0%
CCIcut	1 (> 2)	Count	66	102	168
		%	39.3%	60.7%	100.0%
Total		Count	123	282	405
		%	30.4%	69.6%	100.0%

Στην προσπάθεια «ποσοτικοποίησης» της επίδρασης των συννοσηροτήτων στην κάθαρση του Anakinra ακολούθησε ανάλυση εκτίμησης κινδύνου (risk estimate). Στην υπόθεση αυτή, το υψηλό CCI (> 2) (CCI: 1) θεωρείται ένας παράγοντας κινδύνου στον οποίο εκτίθεται ο ασθενής κι εξετάζεται η συσχέτιση αυτού στην εμφάνιση μίας μεγάλης κάθαρσης Anakinra ($CL/F \geq 6.5$ L/h \rightarrow CLFcut: 1) η οποία εκ των πραγμάτων συνεπάγεται χαμηλότερη έκθεση στο φάρμακο. Όπως και προηγουμένως, λοιπόν, η χαμηλή κάθαρση του Anakinra ($CL/F < 6.5$ L/h \rightarrow CLFcut: 0) συνιστά μία προστατευτική συνθήκη στην οποία μπορεί να εκτεθεί ένας ασθενής. Αν θεωρηθούν τα εξής:

- **E:** Ασθενείς με $CCI > 2$ (**εκτίθενται στον παράγοντα κινδύνου**) που εμφάνισαν $CLcut \geq 6.5$ L/h (**δεν εμφανίζουν την προστατευτική συνθήκη**) (102 ασθενείς)
- **Z:** Ασθενείς με $CCI > 2$ (**εκτίθενται στον παράγοντα κινδύνου**) που εμφάνισαν $CLcut < 6.5$ L/h (**εμφανίζουν την προστατευτική συνθήκη**) (66 ασθενείς)
- **H:** Ασθενείς με $CCI \leq 2$ (**δεν εκτίθενται στον παράγοντα κινδύνου**) που εμφάνισαν $CLcut \geq 6.5$ L/h (**δεν εμφανίζουν την προστατευτική συνθήκη**) (180 ασθενείς)

- **Θ**: Ασθενείς με CCI ≤ 2 (**δεν εκτίθενται στον παράγοντα κινδύνου**) που εμφάνισαν CLcut < 6.5 L/h (**εμφανίζουν την προστατευτική συνθήκη**) (57 ασθενείς)

το OR που προέκυψε (OR = 0.489) εξήχθη από το εξής πηλίκο:

$$OR = \frac{\frac{E}{Z}}{\frac{H}{\theta}} = \frac{\frac{102}{66}}{\frac{180}{57}} = 0.489$$

Πίνακας XI: Αξιολόγηση επίδρασης της υψηλής βαθμολογίας συννοσηροτήτων (CCI ≥ 2, CCIcut = 1) στο ενδεχόμενο της αυξημένης κάθαρση του Anakinra (CL/F < 6.5 L/h, CL/Fcut: 1).

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for CCIcut	.489	.318	.752
For cohort CLFcut = 0	.612	.456	.822
For cohort CLFcut = 1	1.251	1.086	1.441
N of Valid Cases	405		

Αυτό το αποτέλεσμα υποδεικνύει ότι:

Για τους ασθενείς με χαμηλό δείκτη συννοσηροτήτων (CCI ≤ 2) ο λόγος εκείνων που εμφάνιζαν αυξημένη κάθαρση Anakinra προς εκείνους που εμφάνιζαν χαμηλή κάθαρση, δηλαδή ο λόγος CL/F ≥ 6.5 L/h / CL/F < 6.5 L/h ήταν 2.04 (1 / 0.49) φορές (OR: 0.49, CI: 0.32 – 0.75, p < 0.001) μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο λόγο για τους ασθενείς με υψηλό δείκτη συννοσηροτήτων (CCI > 2).

Άρα οι ασθενείς με υψηλό δείκτη συννοσηροτήτων συσχετίστηκαν με χαμηλότερη πιθανότητα εμφάνισης υψηλής κάθαρσης Anakinra συγκριτικά με τους ασθενείς με χαμηλό δείκτη συννοσηροτήτων.

Το αποτέλεσμα αυτό έχει κλινική ερμηνεία αν συνυπολογίσει κανείς το πώς υπολογίζεται ο δείκτης CCI. Ένας υψηλός δείκτης CCI είναι πολύ πιθανό να προκύψει από βαθμολόγηση ιστορικού καρδιακής ανεπάρκειας ή και σακχαρώδους διαβήτη ή και νεφρικής ανεπάρκειας, νόσων δηλαδή που είναι σε θέση να επηρεάσουν σοβαρά τη νεφρική λειτουργία του ασθενούς και κατά συνέπεια να οδηγήσουν σε σημαντική πτώση του eGFR του. Είναι αυτονόητο

επαγωγικά ότι η παθολογικά χαμηλή τιμή του eGFR θα επιδράσει αρνητικά και το ρυθμό κάθαρσης του Anakinra.

Όπως και προηγουμένως, από τη στιγμή που αναλύθηκε η συσχέτιση των συννοσηροτήτων με την κάθαρση του Anakinra, σκόπιμο είναι να εξεταστεί η συσχέτιση των συννοσηροτήτων με την κλινική έκβαση των ασθενών (SRF14). Από το logistic regression για τον έλεγχο της επίδρασης του δείκτη συννοσηροτήτων CCI στο SRF14 προέκυψε μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση και κατά συνέπεια παρόλο που ο δείκτης CCI συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την κάθαρση δε φαίνεται να επιδρά από μόνος του στατιστικά σημαντικά στην κλινική έκβαση του ασθενούς.

Νγ. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΘΑΡΣΗΣ ΤΟΥ ΑΝΑΚΙΝΡΑ ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

Νγ₁. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΘΑΡΣΗΣ ΤΟΥ ΑΝΑΚΙΝΡΑ ΣΤΗ ΔΙΑΦΟΡΑ SOFA DAY1 – SOFA DAY7

Η σειριακή βαθμολογία οργανικής ανεπάρκειας (**Sequential Organ Failure Assessment score – SOFA Score**) χρησιμοποιείται στην αξιολόγηση της κατάστασης (status) ασθενών κατά την παραμονή τους στη ΜΕΘ με σκοπό τον καθορισμό της έκτασης ή του ρυθμού εξέλιξης της οργανικής τους ανεπάρκειας, όπως αυτή προκύπτει από εργαστηριακά και κλινικά δεδομένα. Εξάγεται από το άθροισμα των επιμέρους βαθμολογιών που αφορούν το αναπνευστικό σύστημα (PaO_2/FiO_2), την πήξη (αριθμός αιμοπεταλίων), την ηπατική λειτουργία (χολερυθρίνη πλάσματος), το κυκλοφορικό σύστημα (**μέση αρτηριακή πίεση – ΜΑΠ**), το κεντρικό νευρικό σύστημα (**Glaskow Coma Scale – GCS**) και τη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη πλάσματος).

Στη μελέτη SAVE-MORE, το SOFA Score των συμμετεχόντων υπολογίστηκε για τις ημέρες 1, 7 και 14. Δεδομένου ότι η κάθαρση ενός φαρμάκου επηρεάζεται από την κατάσταση του ασθενούς και φυσικά από τη νεφρική του λειτουργία, κρίθηκε απαραίτητος ο έλεγχος της συσχέτισης του SOFA1 με την κάθαρση του Anakinra, ωστόσο η συσχέτιση προέκυψε μη στατιστικά σημαντική.

Η διαφορά των SOFA Scores μεταξύ των ημερών 1 και 7 (SOFA17) συνιστά ένα δείκτη ο οποίος υποδηλώνει την εξέλιξη της κλινικής πορείας του ασθενούς μέχρι την ημέρα 7 και όπως γίνεται αντιληπτό μία θετική διαφορά των SOFA Scores μεταξύ των ημερών 1 και 7 (SOFA17 > 0) συνεπάγεται βελτίωση του clinical status, μία αρνητική διαφορά των SOFA Scores μεταξύ των ημερών 1 και 7 (SOFA17 < 0) συνεπάγεται επιδείνωση, ενώ ένα SOFA17 = 0 υποδηλώνει σταθερή κατάσταση. Η νέα αυτή μεταβλητή μετατράπηκε σε διωνυμική (SOFAcut) και λαμβάνει την τιμή 0 όταν SOFA17 > 0 (κλινική βελτίωση) και την τιμή 1 εάν SOFA17 ≤ 0 (σταθερή κατάσταση ή επιδείνωση).

Αρχικά, διεξήχθη έλεγχος της συσχέτισης της κάθαρσης του Anakinra (CL/Fcut) με τη διαφορά της βαθμολογίας SOFA μεταξύ των ημερών 1 και 7 (SOFA17, SOFAcut), η οποία σύμφωνα με το chi-square test, προέκυψε στατιστικά σημαντική (p = 0.032).

Πίνακας XII: Έλεγχος συσχέτισης της κάθαρσης του Anakinra (CL/Fcut) με τη διαφορά των βαθμολογιών SOFA μεταξύ των ημερών 1 και 7 – SOFA17 (SOFAcut) (**CL/Fcut * SOFAcut Crosstabulation**).

		SOFAcut		Total	
		0 (improvement)	1 (deterioration or same)		
CL/Fcut	0 (CL/F < 6.5 L/h)	Count	83	36	119
		% within CLFcut	69.7%	30.3%	100.0%
CL/Fcut	1 (CL/F ≥ 6.5 L/h)	Count	158	115	273
		% within CLFcut	57.9%	42.1%	100.0%
Total		Count	241	151	392
		% within CLFcut	61.5%	38.5%	100.0%

Για την περαιτέρω ανάλυση της επίδρασης της κάθαρσης του Anakinra στην εξέλιξη της κλινικής πορείας των ασθενών την ημέρα 7, όπως αυτή εκφράζεται μέσα από τη διαφορά των βαθμολογιών SOFA για τις ημέρες 1 και 7, ακολούθησε ανάλυση εκτίμησης κινδύνου (risk estimate). Στην υπόθεση αυτή, η υψηλή κάθαρση του Anakinra (CL/F ≥ 6.5 L/h, CLcut: 1) συνιστά έναν υποθετικό παράγοντα κινδύνου στον οποίον εκτέθηκαν ορισμένοι ασθενείς και εξετάζεται η επίδραση αυτού του παράγοντα κινδύνου με το ενδεχόμενο σταθερότητας ή επιδείνωσης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς, συμβάν που εκφράζεται από ένα SOFA17 ≤ 0 (SOFAcut: 1). Αν θεωρηθούν τα εξής:

- **I:** Ασθενείς με CL/F \geq 6.5 L/h, CL/Fcut: 1 (**εκτέθηκαν στον παράγοντα κινδύνου**) που εμφάνισαν SOFA17 \leq 0, SOFAcut: 1 (**απουσία βελτίωσης κλινικής κατάστασης την ημέρα 7**) (115 ασθενείς)
- **K:** Ασθενείς με CL/F \geq 6.5 L/h, CL/Fcut: 1 (**εκτέθηκαν στον παράγοντα κινδύνου**) που εμφάνισαν SOFA17 $>$ 0, SOFAcut: 0 (**βελτίωση κλινικής κατάστασης την ημέρα 7**) (158 ασθενείς)
- **Λ:** Ασθενείς με CL/F $<$ 6.5 L/h, CL/Fcut: 0 (**δεν εκτέθηκαν στον παράγοντα κινδύνου**) που εμφάνισαν SOFA17 \leq 0, SOFAcut: 1 (**απουσία βελτίωσης κλινικής κατάστασης την ημέρα 7**) (36 ασθενείς)
- **M:** Ασθενείς με CL/F $<$ 6.5 mL/h, CLcut: 0 (**δεν εκτέθηκαν στον παράγοντα κινδύνου**) που εμφάνισαν SOFA1-7 $>$ 0, SOFAcut: 0 (**βελτίωση κλινικής κατάστασης την ημέρα 7**) (83 ασθενείς)

το OR που προέκυψε (OR = 1.678) εξήχθη από το εξής πηλίκο:

$$OR = \frac{\frac{I}{K}}{\frac{L}{M}} = \frac{\frac{115}{158}}{\frac{36}{83}} = 1.678$$

Πίνακας XIII: Αξιολόγηση συσχέτισης της υψηλής κάθαρσης του Anakinra (CL/F: \geq 6.5 L/h, CL/Fcut: 1) με σταθερότητα ή επιδείνωση κλινικής κατάστασης των ασθενών την ημέρα 7 (SOFA17 \leq 0, SOFAcut: 1).

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for CLFcut (0 / 1)	1.678	1.060	2.656
For cohort sofacutr = 0	1.205	1.031	1.408
For cohort sofacutr = 1	.718	.529	.975
N of Valid Cases	392		

Αυτό το αποτέλεσμα υποδεικνύει ότι:

Για τους ασθενείς που εμφάνισαν υψηλότερη κάθαρση του Anakinra (CL/F: \geq 6.5 L/h) ο λόγος εκείνων που παρουσίασαν σταθερότητα ή επιδείνωση της κλινικής τους κατάστασης την ημέρα 7 προς εκείνους που παρουσίασαν βελτίωση (SOFA 17 \leq 0 / SOFA 17 $>$ 0) ήταν περίπου 1.7 φορές μεγαλύτερος (OR: 1.678, CI: 1.060 – 2.656) από το αντίστοιχο λόγο για τους ασθενείς που εμφάνισαν χαμηλότερη κάθαρση του Anakinra (CL/F $<$ 6.5 L/h).

Στο σημείο αυτό, είναι σημαντικό να ελεγχθεί και η συσχέτιση της εξέλιξης της κλινικής κατάστασης των ασθενών την ημέρα 7 (SOFA17) στην τελική έκβασή τους, δηλαδή στο ενδεχόμενο εμφάνισης SRF την ημέρα 14. Στον Πίνακα XIV παρουσιάζεται η στατιστικά σημαντική επίδραση της απουσίας κλινικής βελτίωσης την ημέρα 7 στο ενδεχόμενο εμφάνισης SRF μέχρι και την ημέρα 14.

Πίνακας XIV: Univariate logistic regression για αξιολόγηση της επίδρασης της σταθερότητας ή επιδείνωσης της κλινικής κατάστασης την ημέρα 7 (SOFA17 \leq 0), στο ενδεχόμενο εμφάνισης SRF μέχρι και την ημέρα 14 (SRF14 = 1). (**SOFAcut * SRF14 Crosstabulation**).

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
SOFAcut (1)	1.599	.271	34.932	1	<.001	4.950	2.912	8.413
Constant	-2.156	.211	104.192	1	<.001	.116		

a. Variable(s) entered on step 1: sofacutr.

Το παραπάνω αποτέλεσμα υποδηλώνει ότι:

Για τους ασθενείς που εμφάνισαν σταθερή ή επιδεινωμένη εικόνα την ημέρα 7 συγκριτικά με τη baseline κλινική εικόνα τους, ο λόγος εκείνων που εμφάνισαν SRF μέχρι και την ημέρα 14 προς αυτούς που δεν εμφάνισαν, δηλαδή ο λόγος $SRF_{14} = 1 / SRF = 0$, ήταν 4.95 φορές (OR = 4.95, CI: 2.91 – 8.41, $p < 0.001$) μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο λόγο για τους ασθενείς που σημείωσαν βελτίωση την ημέρα 7 συγκριτικά με τη baseline κλινική εικόνα τους.

Το παραπάνω συμπέρασμα, μπορεί να είναι κλινικά αναμενόμενο (είναι αυταπόδεικτο ότι η εξέλιξη της κλινικής εικόνας την ημέρα 7 μπορεί να αποτελέσει προγνωστικό δείκτη της έκβασης του ασθενούς την ημέρα 14), ωστόσο, δεδομένης της ήδη αποδεδειγμένης σε αυτή την ενότητα στατιστικά σημαντικής επίδρασης της κάθαρσης του Anakinra στην εξέλιξη της κλινικής εικόνας των ασθενών την ημέρα 7 (OR: 1.678, CI: 1.060 – 2.656) και συναξιολογώντας την επίδραση της κάθαρσης του Anakinra στο ενδεχόμενο εμφάνισης SRF έως και την ημέρα 14 (θα αναλυθεί ακολούθως), είναι εφικτή η αξιολόγηση του κατά πόσο η επίδραση της διαφοράς του SOFA για τις ημέρες 1 και 7 στο ενδεχόμενο εμφάνισης SRF μέχρι και την ημέρα 14

οφείλεται στην επίδραση που ασκεί η κάθαρση του Anakinra στη διαφορά του SOFA.

Νγ2. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΘΑΡΣΗΣ ΤΟΥ ΑΝΑΚΙΝΡΑ ΣΤΟ ΕΝΔΕΧΟΜΕΝΟ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ SRF ΜΕΧΡΙ ΚΑΙ ΤΗΝ ΗΜΕΡΑ 14

Το θεμελιώδες αποτέλεσμα γύρω από το οποίο διαμορφώθηκαν όλες οι επιμέρους αναλύσεις ήταν αυτό που προέκυψε από τον έλεγχο της επίδρασης της κάθαρσης του Anakinra στην τελική κλινική έκβαση των ασθενών, όπως αυτή ορίζεται στην παρούσα μελέτη, δηλαδή στο ενδεχόμενο εμφάνισης SRF έως και την ημέρα 14 (SRF14).

Στον Πίνακα XV παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του ελέγχου συσχέτισης της κάθαρσης Anakinra (CL/F) με την κλινική έκβαση του ασθενούς την ημέρα 14, η οποία εκφράστηκε μέσα από το ενδεχόμενο εμφάνισης SRF μέχρι και την ημέρα 14 (SRF14). Η συσχέτιση που φαίνεται να προκύπτει με βάση το chi-square test είναι στατιστικά σημαντική στο 95% διάστημα εμπιστοσύνης ($p < 0.001$).

Πίνακας XV: Έλεγχος επίδρασης της κάθαρσης του Anakinra (CL/Fcut) στο ενδεχόμενο εμφάνισης SRF την ημέρα 14 (SRF14) (**CL/Fcut * SRF14 Crosstabulation**).

		SRF		Total	
		0	1		
CL/Fcut	0 : CL/F < 6.5 L/h	Count	107	13	120
		% within CL/Fcut	89.2%	10.8%	100.0%
	1: CL/F ≥ 6.5 L/h	Count	211	71	282
		% within CL/Fcut	74.8%	25.2%	100.0%
Total	Count	318	84	402	
	% within CL/Fcut	79.1%	20.9%	100.0%	

Ακολούθησε ανάλυση εκτίμησης κινδύνου (risk estimate) μέσα από αξιολόγηση της επίδρασης της υψηλής κάθαρσης Anakinra (CL/F ≥ 6.5 L/h, CL/F = 1), που συνιστά τον υπό εξέταση παράγοντα κινδύνου, στην αρνητική κλινική έκβαση του ασθενούς την ημέρα 14, δηλαδή στην εμφάνιση SRF μέχρι και την ημέρα 14 (SRF14 = 1). Αν θεωρηθούν τα εξής:

- **N:** Ασθενείς με CL/F ≥ 6.5 L/h, CL/Fcut = 1 (**εκτέθηκαν στον υπό εξέταση παράγοντα κινδύνου**) που εμφάνισαν SRF την ημέρα 14 (**εμφάνισαν την αρνητική κλινική έκβαση**) (71 ασθενείς)

- **Ξ:** Ασθενείς με CL/F \geq 6.5 L/h, CL/Fcut = 1 (**εκτέθηκαν στον υπό εξέταση παράγοντα κινδύνου**) που δεν εμφάνισαν SRF την ημέρα 14 (**δεν εμφάνισαν την αρνητική κλινική έκβαση**) (211 ασθενείς)
- **Ο:** Ασθενείς με CL/F < 6.5 L/h, CL/Fcut = 1 (**δεν εκτέθηκαν στον υπό εξέταση παράγοντα κινδύνου**) που εμφάνισαν SRF την ημέρα 14 (**εμφάνισαν την αρνητική κλινική έκβαση**) (13 ασθενείς)
- **Π:** Ασθενείς με CL/F < 6.5 L/h, CL/Fcut = 1 (**δεν εκτέθηκαν στον υπό εξέταση παράγοντα κινδύνου**) που δεν εμφάνισαν SRF την ημέρα 14 (**δεν εμφάνισαν την αρνητική κλινική έκβαση**) (107 ασθενείς)

το OR που προέκυψε (OR = 0.489) εξήχθη από το εξής πηλίκο:

$$OR = \frac{\frac{N}{E}}{\frac{O}{\bar{I}}} = \frac{\frac{71}{211}}{\frac{13}{107}} = 2.847$$

Πίνακας XVI: Αξιολόγηση της επίδρασης της υψηλής κάθαρσης του Anakinra (CL/F \geq 6.5 L/h, CL/Fcut = 1) στο ενδεχόμενο εμφάνισης SRF τη μέρα 14 (SRF14 = 1).

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for CLFcut (0 / 1) CL/F < 6.5 mL/h = 0 CL/F \geq 6.5 mL/h = 1	2.847	1.509	5.371
For cohort SRF = 0	1.195	1.091	1.309
For cohort SRF = 1	.420	.242	.729
N of Valid Cases	405		

Πράγματι, για τους ασθενείς με υψηλότερη κάθαρση του φαρμάκου (CL/F \geq 6.5 L/h), ο λόγος των ασθενών που εμφάνισαν SRF ως την ημέρα 14 προς αυτούς που δεν εμφάνισαν (SRF14 = 1 / SRF = 0), ήταν περίπου 2.85 φορές (OR = 2.85, 95% CI: 1.5 - 5.4, $p < 0.001$) μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο λόγο για τους ασθενείς με χαμηλότερη κάθαρση του φαρμάκου (CL/F < 6.5 L/h).

Νδ. ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΜΕ ΚΑΘΑΡΣΗ ΑΝΑΚΙΝΡΑ

Η multivariate logistic regression ανάλυση της συσχέτισης όλων των προαναφερθέντων παραγόντων που δείχθηκε ότι συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με την κάθαρση του Anakinra εμφανίζεται στον ακόλουθο πίνακα:

Πίνακας XVII: Multivariate logistic regression για την επίδραση της αυξημένης ηλικίας (> 66 έτη, Agecut = 1), του ανδρικού φύλου (Gender = 1), της σταθερότητας ή της επιδείνωσης της κλινικής κατάστασης την ημέρα 7 (SOFA17 < 0, SOFAcut = 1) και του αυξημένου δείκτη συννοσηροτήτων (CCI > 2, CCIcut = 1) με την αυξημένη κάθαρση του Anakinra (CL/F ≥ 6.5 L/h, CL/Fcut = 1).

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Agecut (1)	-1.883	.417	20.375	1	<.001	.152	.067	.345
Gender (1)	1.362	.247	30.281	1	<.001	3.903	2.403	6.340
SOFAcut (1)	-.803	.262	9.381	1	.002	.448	.268	.749
CCIcut (1)	.810	.416	3.798	1	.051	2.248	.995	5.078
Constant	1.080	.273	15.632	1	<.001	2.946		

a. Variable(s) entered on step 1: Agecut, gender, SOFAcut, CCIcut.

Στον πίνακα XVII επιβεβαιώνεται η στατιστική σημαντικότητα και ο τύπος της συσχέτισης της ηλικίας, του φύλου και της κλινικής εξέλιξης την ημέρα 7 με την κάθαρση του Anakinra, ωστόσο χάνεται οριακά η στατιστική σημαντικότητα της επίδρασης του δείκτη των συννοσηροτήτων σε αυτή.

Είναι ενδιαφέρον ότι αυξήθηκε αισθητά η «προστατευτική επίδραση» της αυξημένης ηλικίας (> 66 έτη) στην εμφάνιση υψηλής κάθαρσης Anakinra CL/F ≥ 6.5 L/h (OR: 0.15, CI: 0.07 – 0.35, p < 0.001), ενισχύθηκε κάπως η «επιβαρυντική επίδραση» του ανδρικού φύλου (OR: 3.90, CI: 2.40 – 6.34, p < 0.001) ενώ η επίδραση της εξέλιξης της κλινικής εικόνας την ημέρα 7 παρέμεινε σχετικά σταθερή (OR: 0.45, CI: 0.27 – 0.75, p = 0.002).

Νε. ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΕΠΙΔΡΟΥΝ ΣΤΗΝ ΚΑΘΑΡΣΗ ΤΟΥ ΑΝΑΚΙΝΡΑ ΜΕ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ

Κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση της συσχέτισης όλων των προαναφερθέντων παραγόντων (ηλικία > 66 ετών, αυξημένος δείκτης συννοσηροτήτων (CCI > 2), ανδρικό φύλο, σταθερότητα ή επιδείνωση της κλινικής κατάστασης την ημέρα 7 (SOFA17 ≤ 0) και αυξημένη κάθαρση του

Ανακινρα (CL/F > 6.5 L/h) με την κλινική έκβαση του ασθενούς, δηλαδή το ενδεχόμενο εμφάνισης SRF την ημέρα 14 (Πίνακας XVIII), μόνο οι μεταβλητές της κάθαρσης του φαρμάκου και της διαφοράς των βαθμολογιών SOFA για τις ημέρες 1 και 7 εμφάνισαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Αναλυτικότερα, εξήχθησαν τα ακόλουθα πορίσματα:

- Η αυξημένη κάθαρση του Anakinra (CL/F \geq 6.5 L/h) συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με περίπου 2.3 φορές υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης SRF την ημέρα 14 (OR = 2.32, CI: 1.13 – 4.73, $p = 0.021$). Το αποτέλεσμα αυτό είναι πολύ σημαντικό καθώς επιβεβαιώνει και συμβαδίζει με το αποτέλεσμα της univariate ανάλυσης (OR = 2.8, 95% CI: 1.5 – 5.4, $p = 0.001$) και υποδηλώνει ότι, παρά την προσθήκη των λοιπών μεταβλητών στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η επίδραση της αυξημένης κάθαρσης του Anakinra στο ενδεχόμενο εμφάνισης SRF έως και την ημέρα 14 παραμένει ανάλογα ισχυρή.
- Η σταθερότητα ή επιδείνωση της κλινικής κατάστασης την ημέρα 7 (SOFA17 \leq 0) συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά ($p < 0.001$) με σχεδόν 4.86 υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης SRF την ημέρα 14. (OR = 4.86, CI: 2.82 – 8.36, $p < 0.001$). Το αποτέλεσμα αυτό επίσης συμβαδίζει απόλυτα με τη univariate analysis της επίδρασης της απουσίας βελτίωσης την ημέρα 7 (SOFA17 \leq 0) στο ενδεχόμενο εμφάνισης SRF έως και την ημέρα 14 (OR = 4.95, CI: 2.91 – 8.41, $p < 0.001$). Φαίνεται, λοιπόν, ότι η προσθήκη των λοιπών μεταβλητών δεν επηρέασε σχεδόν καθόλου την ισχύ της επίδρασης.
- Οι μεταβλητές της κάθαρσης του Anakinra (CL/F) και της εξέλιξης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς την ημέρα 7, όπως αυτή εκφράζεται από τη διαφορά του δείκτη SOFA για τις ημέρες 1 και 7 (SOFA17), αποτελούν **ικανούς προγνωστικούς – προβλεπτικούς δείκτες του ενδεχομένου εμφάνισης SRF την ημέρα 14.**
- Οι μεταβλητές της ηλικίας, του φύλου και των συννοσηροτήτων δεν επέδειξαν κάποια στατιστικά σημαντική επίδραση κατά την προσθήκη τους στην πολυπαραγοντική ανάλυση.

Πίνακας XVIII: Multivariate logistic regression για έλεγχο της επίδρασης της αυξημένης κάθαρσης ($CL/F \geq 6.5$ L/h, $CL/F = 1$), της απουσίας βελτίωσης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς την ημέρα 7 ($SOFA_{17} \leq 0$, $SOFA_{cut} = 1$), της αυξημένης ηλικίας (> 66 έτη, $Agecut = 1$), του αυξημένου δείκτη συννοσηροτήτων ($CCI > 2$, $CClcut = 1$) και του ανδρικού φύλου ($gender = 1$) με το ενδεχόμενο εμφάνισης SRF την ημέρα 14 ($SRF_{14} = 1$).

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
CL/Fcut (1)	.839	.364	5.308	1	.021	2.315	1.133	4.726
SOFAcut (1)	1.579	.277	32.451	1	<.001	4.852	2.818	8.355
Agecut (1)	.399	.446	.803	1	.370	1.491	.623	3.570
CClcut (1)	-.292	.431	.461	1	.497	.746	.321	1.737
Gender (1)	.314	.289	1.179	1	.278	1.369	.777	2.411
Constant	-3.006	.424	50.298	1	<.001	.050		

a. Variable(s) entered on step 1: CL/Fcut, SOFAcutr, Agecut, CClcut, gender.

Προκειμένου να ελεγχθεί τόσο κάθε πιθανή επίδραση των μεταβλητών στην κλινική έκβαση, όσο και κάθε πιθανή αλληλεπίδραση των μεταβλητών μεταξύ τους και σε δεύτερο χρόνο στο κλινικό αποτέλεσμα, διενεργήθηκαν αρκετές δοκιμές με multivariate logistic regression κατά τις οποίες ελεγχόταν διαφορετικός συνδυασμός μεταβλητών. Η ανάλυση ξεκινούσε συνήθως από την εξέταση της επίδρασης μίας μόνο ανεξάρτητης μεταβλητής στο SRF14 (univariate logistic regression) και σταδιακά προσετίθεντο κάποιες από τις υπόλοιπες μεταβλητές με διαφορετική σειρά.

Παραπάνω, παρατέθηκε η univariate logistic regression όπου εξετάστηκε μόνο η επίδραση της κάθαρσης του Anakinra στο SRF14 ($OR = 2.85$, 95% CI: 1.5 - 5.4, $p < 0.001$). Όταν διενεργήθη multivariate analysis, η προσθήκη των μεταβλητών του WHO - CPS την ημέρα 1 πριν τη λήψη του Anakinra, της λήψης δεθαμεθαζόνης κατά τον έλεγχο επιλεξιμότητας για τη μελέτη και της χώρας προέλευσης του ασθενούς υπέδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση μόνο για την κάθαρση του Anakinra ($OR = 3.25$, 95% CI: 1.65 - 6.42, $p < 0.001$), η οποία φάνηκε ελαφρώς ενισχυμένη και για τη χώρα προέλευσης. Όταν στην προαναφερθείσα ανάλυση προστέθηκε και η μεταβλητή της διαφοράς του SOFA μεταξύ των ημερών 1 και 7, φάνηκε ξανά ότι μόνο η κάθαρση του φαρμάκου ($OR = 2.49$, CI: 1.21 - 5.10, $p = 0.013$), η διαφορά του SOFA ($OR = 4.81$, CI: 2.72 - 8.49, $p < 0.001$) και η χώρα προέλευσης των ασθενών εμφάνισαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την κλινική έκβαση.

Πίνακας XIX: Multivariate logistic regression για έλεγχο της επίδρασης της αυξημένης κάθαρσης (CL/F \geq 6.5 L/h, CL/F = 1), της απουσίας βελτίωσης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς την ημέρα 7 (SOFA17 \leq 0, SOFAcut = 1), της σοβαρής baseline νόσου (WHO-CPS Day 1 = 1), της λήψης δεξαμεθαζόνης κατά τον έλεγχο επιλεξιμότητας (Dexamethasone = 1) και της χώρας προέλευσης του ασθενούς στο ενδεχόμενο εμφάνισης SRF την ημέρα 14 (SRF14 = 1).

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
CL/Fcut (1)	.910	.367	6.149	1	.013	2.485	1.210	5.103
SOFAcut (1)	1.570	.290	29.262	1	<.001	4.806	2.721	8.488
WHO-CPS Day 1 (1)	2.459	1.519	2.623	1	.105	11.697	.596	229.462
Dexamethasone (1)	.912	1.548	.347	1	.556	2.489	.120	51.752
Country (1)	1.477	.426	12.006	1	<.001	4.379	1.899	10.095
Constant	-6.111	1.154	28.050	1	<.001	.002		

a. Variable(s) entered on step 1: CLFcut, sofacutr, whoc, dexc, country.

Μάλιστα, επειδή οι μεταβλητές i) WHO-CPS την ημέρα 1 και ii) λήψη δεξαμεθαζόνης κατά τον έλεγχο επιλεξιμότητας συνιστούν διαφορετική έκφραση της ίδιας μεταβλητής⁶, δηλαδή της βαρύτητας της νόσου κατά την ένταξη του ασθενούς, θεωρήθηκε περιττή η συνύπαρξη και των δύο κατά τις πολυπαραγοντικές αναλύσεις και κατά συνέπεια η μεταβλητή της λήψης δεξαμεθαζόνης αφαιρέθηκε. Όπως φαίνεται ακολούθως, ωστόσο, η επίδραση της baseline βαρύτητας της νόσου, όπως αυτή εκφράζεται μέσα από το WHO-CPS την ημέρα 1 πριν τη χορήγηση του Anakinra, στο ενδεχόμενο εμφάνισης SRF την ημέρα 14, δεν είναι στατιστικά σημαντική (Πίνακας XX) και κατά συνέπεια αφαιρείται επίσης.

Δεδομένου ότι: α) τα αποτελέσματα που εμπλέκουν την επίδραση της ηλικίας και του φύλου ήταν κλινικά αναμενόμενα, β) η συλλογιστική πορεία που αναφέρθηκε προηγουμένως οδήγησε στην αφαίρεση από την ανάλυση των μεταβλητών του WHO-CPS Day 1 και της λήψης δεξαμεθαζόνης και γ) οι μεταβλητές i) διαφορά του SOFA για τις ημέρες 1 και 7 και ii) κάθαρση του

⁶ Βάσει πρωτοκόλλου, η διαδικασία του ελέγχου επιλεξιμότητας για την εισαγωγή του υποψήφιου ασθενούς στη μελέτη και η λήψη της πρώτης δόσης του φαρμάκου μελέτης, δεν έπρεπε να απέχουν πάνω από 48 ώρες και κατά κύριο λόγο επρόκειτο για διαδικασίες που διέφεραν ελάχιστες ώρες. Ο διαχωρισμός των ασθενών σύμφωνα με τη λήψη δεξαμεθαζόνης αφορά τη λήψη αυτής κατά τη διαδικασία του ελέγχου επιλεξιμότητας και η αξιολόγηση του WHO-CPS για την ημέρα 1 αφορούσε την κατάσταση του ασθενούς πριν τη λήψη της πρώτης δόσης του φαρμάκου μελέτης. Συνεπώς, οι δύο αυτοί χαρακτηρισμοί αναφέρονται στην κλινική κατάσταση του ασθενούς με θεωρητικά αμελητέα χρονική διαφορά.

Ανακίτρα φαίνεται να εμφανίζουν αξιόλογη προγνωστική – προβλεπτική αξία αναφορικά με το ενδεχόμενο εμφάνισης SRF την ημέρα 14, εξετάστηκαν από κοινού στο πλαίσιο multivariate logistic analysis ως προς την επίδρασή τους στην κλινική έκβαση των ασθενών SRF14. Είναι οι δύο μεταβλητές που επέδειξαν σταθερά σε όλες τις δοκιμασίες στατιστικά σημαντικά ισχυρή επίδραση στην εξαρτημένη μεταβλητή του clinical outcome.

Πίνακας XX: Έλεγχος επίδρασης της baseline σοβαρότητας της νόσου των ασθενών (WHO-CPS) με την εμφάνιση SRF την ημέρα 14 (SRF14) (**WHO-CPS Day 1* SRF14 Crosstabulation**).

		SRF		Total
		0	1	
WHO-CPS Day 1	0	Count	81	82
		% within whoc	98.8%	100.0%
	1	Count	240	323
		% within whoc	74.3%	100.0%
Total		Count	321	405
		% within whoc	79.3%	100.0%

Το αποτέλεσμα του multivariate logistic regression, όπου εξετάστηκε η επίδραση της κάθαρσης του Anakinra και της διαφοράς των βαθμολογιών SOFA για τις ημέρες 1 και 7 στο ενδεχόμενο εμφάνισης SRF την ημέρα 14 (Πίνακας XXI), συμφωνούσε με τα αποτελέσματα των προηγούμενων αναλύσεων κι επιβεβαιώθηκε το είδος και η ισχύς της επίδρασης των δύο μεταβλητών στην έκβαση των ασθενών.

Πίνακας: XXI Multivariate logistic regression για την επίδραση της επιδείνωσης της κλινικής εικόνας την ημέρα 7 (SOFA17 < 0, SOFAcut = 1), και της υψηλής κάθαρσης του Anakinra (CL/F ≥ 6.5 mL/h, CL/Fcut = 1) στο ενδεχόμενο εμφάνισης SRF την ημέρα 14 (SRF14 = 1).

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
CL/Fcut (1)	.855	.338	6.409	1	.011	2.352	1.213	4.559
SOFAcut (1)	1.549	.273	32.170	1	<.001	4.705	2.755	8.036
Constant	-2.778	.342	65.973	1	<.001	.062		

a. Variable(s) entered on step 1: CLFcut, sofacutr.

Από τον Πίνακα XXI εξάγονται τα εξής συμπεράσματα:

- Για τους ασθενείς που εμφάνισαν υψηλή κάθαρση του Anakinra ($CL/F \geq 6.5$ L/h, $CL/F_{cut} = 1$), ο λόγος αυτών που εμφάνισαν SRF μέχρι και την ημέρα 14 προς αυτούς που δεν εμφάνισαν ($SRF_{14} = 1 / SRF_{14} = 0$) ήταν περίπου 2.3 φορές μεγαλύτερος του αντίστοιχου λόγου για τους ασθενείς που εμφάνισαν χαμηλή κάθαρση του Anakinra ($CL/F < 6.5$ L/h, $CL/F_{cut} = 0$).
- Για τους ασθενείς που εμφάνισαν σταθερότητα ή επιδείνωση της κλινικής τους εικόνας την ημέρα 7 συγκριτικά με τη baseline εικόνα της ημέρας 1 ($SOFA_{17} \leq 0$, $SOFA_{cut} = 1$), ο λόγος αυτών που εμφάνισαν SRF μέχρι και την ημέρα 14 προς αυτούς που δεν εμφάνισαν ($SRF_{14} = 1 / SRF_{14} = 0$) ήταν περίπου 4.7 φορές μεγαλύτερος του αντίστοιχου λόγου για τους ασθενείς που σημείωσαν κλινική βελτίωση την ημέρα 7 ($SOFA_{17} < 0$, $SOFA_{cut} = 0$)

Με κριτήριο 1) τη σταθερότητα της στατιστικής σημασίας και της ισχύος της επίδρασης και της συνολικής συμπεριφοράς των μεταβλητών $SOFA_{cut}$ και CL/F_{cut} σε όλες τις στατιστικές δοκιμασίες 2) την ήδη αποδεδειγμένη επίδραση της κάθαρσης του Anakinra στην εξέλιξη της νόσου την ημέρα 7 3) την ήδη αποδεδειγμένη επίδραση της κάθαρσης του Anakinra στο ενδεχόμενο εμφάνισης SRF μέχρι και την ημέρα 14 και 4) την ήδη αποδεδειγμένη επίδραση της εξέλιξης της νόσου την ημέρα 7 στο ενδεχόμενο εμφάνισης SRF μέχρι και την ημέρα 14, διαφαίνεται ότι λειτουργεί κάποιος **μηχανισμός αλληλεπίδρασης μεταξύ των μεταβλητών CL/F_{cut} και $SOFA_{cut}$** και ως εκ τούτου ο μηχανισμός αυτός διερευνήθηκε περαιτέρω.

Δημιουργήθηκε μία νέα «σύνθετη» μεταβλητή, με σαφώς μαθηματική έκφραση, αλλά όχι αμιγώς κλινική σημασία. Πρόκειται για τη μεταβλητή $SOFA_{CL/F}$ η οποία προκύπτει από το άθροισμα της τιμής που λαμβάνει η μεταβλητή κάθαρσης του φαρμάκου (CL/F_{cut}) και του διπλάσιου της τιμής που λαμβάνει η μεταβλητή της διαφοράς των βαθμολογιών SOFA για τις ημέρες 1 και 7 ($2 * SOFA_{cut}$):

$$SOFA_{CL/F} = CL/F_{cut} + 2 * SOFA_{cut}$$

Η εξίσωση αυτής της μεταβλητής αυτής έλαβε αυτή τη μορφή ώστε η $SOFA_{CL/F}$ να λαμβάνει διακριτές τιμές ανάλογα με το εύρος τιμών (τα έως τώρα ορισμένα εύρη τιμών) στο οποίο εντάσσονται οι τιμές της κάθαρσης του

Ανακίντρα και της διαφοράς των βαθμολογιών SOFA για τις ημέρες 1 και 7. Συνεπώς, για τη μεταβλητή SOFACL/F ορίζονται οι εξής τιμές:

- **SOFACL/F = 0** (για CL/Fcut = 0 και SOFAcut = 0) δηλαδή ασθενείς με χαμηλή κάθαρση Ανακίντρα (CL/F < 6.5 L/h) που παρουσίασαν βελτίωση της κλινικής τους κατάστασης την ημέρα 7 (SOFA17 > 0).
- **SOFACL/F = 1** (για CL/Fcut = 1 και SOFAcut = 0), δηλαδή ασθενείς με υψηλή κάθαρση Ανακίντρα (CL/F ≥ 6.5 L/h) που παρ' όλ' αυτά παρουσίασαν βελτίωση της κλινικής τους κατάστασης την ημέρα 7 (SOFA17 > 0).
- **SOFACL/F = 2** (για CL/Fcut = 0 και SOFAcut = 1), δηλαδή ασθενείς με χαμηλή κάθαρση Ανακίντρα (CL/F < 6.5 m/h) που παρ' όλ' αυτά δεν παρουσίασαν βελτίωση της κλινικής τους κατάστασης την ημέρα 7 κι άρα είτε παρουσίασαν επιδείνωση, είτε παρέμειναν σταθεροί (SOFA17 ≤ 0).
- **SOFACL/F = 3** (για CL/Fcut = 1 και SOFAcut = 1), δηλαδή ασθενείς με υψηλή κάθαρση Ανακίντρα (CL/F ≥ 6.5 L/h) που δεν παρουσίασαν βελτίωση της κλινικής τους κατάστασης την ημέρα 7 κι άρα είτε παρουσίασαν επιδείνωση, είτε παρέμειναν σταθεροί (SOFA17 ≤ 0).

Μετά τον ορισμό της σύνθετης μεταβλητής του SOFACL/F ακολούθησε έλεγχος της συχνότητας εμφάνισης SRF την ημέρα 14 στις ομάδες ασθενών που ικανοποίησαν τις συνθήκες που όρισαν τις διαφορετικές τιμές της SOFACL/F.

Πίνακας XXII: Έλεγχος συσχέτισης της σύνθετης μεταβλητής SOFACL/F με το ενδεχόμενο εμφάνισης SRF την ημέρα 14 (**SOFACL/F * SRF14 Crosstabulation**).

		SRF14		Total	
		0	1		
SOFACL/F	0: CL/Fcut = 0 (CL/F < 6.5 L/h) και SOFAcut = 0 (SOFA17 > 0)	Count	76	7	83
		% within sofaclf	91.6%	8.4%	100.0%
	1: CL/Fcut = 1 (CL/F ≥ 6.5 L/h) και SOFAcut = 0 (SOFA17 > 0)	Count	140	18	158
		% within sofaclf	88.6%	11.4%	100.0%
	2: CL/Fcut = 0 (CL/F < 6.5 L/h) και SOFAcut = 1 (SOFA17 ≤ 0)	Count	30	6	36
		% within sofaclf	83.3%	16.7%	100.0%
	3: CL/Fcut = 1 (CL/F ≥ 6.5 L/h) και SOFAcut = 1 (SOFA17 ≤ 0)	Count	66	49	115
		% within sofaclf	57.4%	42.6%	100.0%
Total		Count	312	80	392
		% within sofaclf	79.6%	20.4%	100.0%

Από τον παραπάνω πίνακα προκύπτουν τα ακόλουθα στατιστικά σημαντικά (p < 0.001) συμπεράσματα:

- Η γενική πιθανότητα να εμφανίσει ένας ασθενής που έλαβε Anakinra SRF την ημέρα 14, χωρίς τη συνεκτίμηση της επίδρασης κάποιας πρόσθετης μεταβλητής (unconditional expectation), δηλαδή ανεξάρτητα από την κάθαρση του Anakinra και την εξέλιξη της νόσου την ημέρα 7 συγκριτικά με την ημέρα 1, ήταν 20.4%.
- Ωστόσο, η πιθανότητα αυτή μειώνεται στο 8.4% υπό τη συνθήκη της ταυτόχρονης απουσίας και των δύο παραγόντων κινδύνου, δηλαδή για τους ασθενείς που εμφανίζουν χαμηλή κάθαρση του Anakinra ($CL/F < 6.5$ L/h) και σημείωσαν βελτίωση της κλινικής τους κατάστασης την ημέρα 7 ($SOFA_{17} > 0$).
- Αντιθέτως, η πιθανότητα εμφάνισης SRF την ημέρα 14 υπερδιπλασιάζεται κι αγγίζει το 42.6% κατά την ταυτόχρονη παρουσία και των δύο παραγόντων κινδύνου, δηλαδή για τους ασθενείς που εμφανίζουν υψηλή κάθαρση του Anakinra ($CL/F \geq 6.5$ L/h) και δε σημείωσαν βελτίωση της κλινικής τους κατάστασης την ημέρα 7, αλλά είτε επιδεινώθηκαν, είτε παρέμειναν σταθεροί ($SOFA_{17} \leq 0$).

Τα παραπάνω συμπεράσματα απεικονίζονται γραφικά στο Γράφημα 1.

Συνεπώς οι δύο παράγοντες κινδύνου: **α) υψηλή κάθαρση του Anakinra ($CL/F \geq 6.5$ L/h) και β) σταθερότητα ή επιδείνωση της κλινικής κατάστασης την ημέρα 7 συγκριτικά με τη baseline κατάσταση των ασθενών ($SOFA_{17} \leq 0$), επιδεικνύουν **μηχανισμό συνεργιστικής δράσης**, όταν συνυπάρχουν, ως προς το ενδεχόμενο εμφάνισης SRF την ημέρα 14.**

Ακολούθησε logistic regression της συσχέτισης της σύνθετης μεταβλητής $SOFA_{CL/F}$ με το ενδεχόμενο εμφάνισης SRF την ημέρα 14 (Πίνακας XXIII). Από αυτή την ανάλυση προέκυψε η στατιστικά σημαντική ($p < 0.001$) επίδραση της συνύπαρξης των δύο παραγόντων κινδύνου, δηλαδή α) της υψηλής κάθαρσης του Anakinra ($CL/F \geq 6.5$ L/h) και β) της απουσίας βελτίωσης της κλινικής κατάστασης την ημέρα 7 ($SOFA_{17} \leq 0$).

Η υψηλή κάθαρση ($CL/F \geq 6.5$ L/h, $CL/F_{cut} = 1$) και η απουσία βελτίωσης της κλινικής κατάστασης την ημέρα 7 ($SOFA_{17} \leq 0$) συνιστούν δύο υπό εξέταση παράγοντες κινδύνου και με τη βοήθεια της μεταβλητής $SOFA_{CL/F} = 3$ εκτιμάται η ταυτόχρονη επίδρασή τους στο ενδεχόμενο εμφάνισης SRF την

ημέρα 14 (SRF14 = 1), που αποτελεί την αρνητική έκβαση του ασθενούς. Αν θεωρηθούν τα εξής:

- **P:** Ασθενείς με SOFACL/F = 3 (CL/F ≥ 6.5 L/h, CL/Fcut = 1 και SOFA17 < 0) (**εκτέθηκαν στο συνδυασμό των υπό εξέταση παραγόντων κινδύνου**) που εμφάνισαν SRF την ημέρα 14 (**εμφάνισαν την αρνητική κλινική έκβαση**) (49 ασθενείς)
- **Σ:** Ασθενείς με SOFACL/F = 3 (CL/F ≥ 6.5 L/h, CL/Fcut = 1 και SOFA17 < 0) (**εκτέθηκαν στον συνδυασμό των υπό εξέταση παραγόντων κινδύνου**) που δεν εμφάνισαν SRF την ημέρα 14 (**δεν εμφάνισαν την αρνητική κλινική έκβαση**) (66 ασθενείς)
- **T:** Ασθενείς με SOFACL/F = 0 (CL/F < 6.5 mL/h, CL/Fcut = 0 και SOFA17 > 0, SOFAcut = 0) (**δεν εκτέθηκαν σε κανέναν από τους υπό εξέταση παράγοντες κινδύνου**) που εμφάνισαν SRF την ημέρα 14 (**εμφάνισαν την αρνητική κλινική έκβαση**) (7 ασθενείς)
- **Υ:** Ασθενείς με SOFACL/F = 0 (CL/F < 6.5 mL/h, CL/Fcut = 0 και SOFA17 > 0, SOFAcut = 0) (**δεν εκτέθηκαν σε κανέναν από τους υπό εξέταση παράγοντες κινδύνου**) που δεν εμφάνισαν SRF την ημέρα 14 (**δεν εμφάνισαν την αρνητική κλινική έκβαση**) (76 ασθενείς)

το OR που προέκυψε (OR = 8.061) εξήχθη από το εξής πηλίκο:

$$OR = \frac{\frac{P}{\Sigma}}{\frac{T}{Y}} = \frac{\frac{49}{66}}{\frac{7}{76}} = 8.061$$

Από το αποτέλεσμα αυτό προκύπτει ότι:

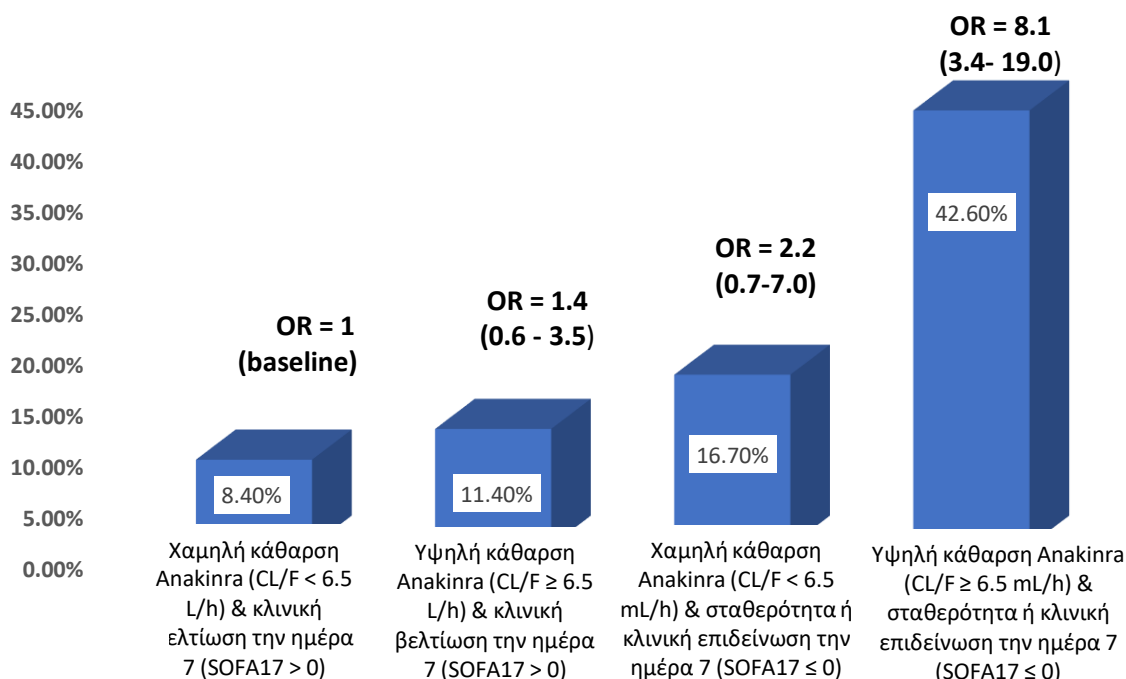
Για τους ασθενείς που εμφάνισαν και τους δύο παράγοντες κινδύνου, δηλαδή υψηλή καθαρή του Anakinra (CL/F ≥ 6.5 L/h, CL/F = 1) και παράλληλα δε σημείωσαν βελτίωση της κλινικής τους κατάστασης την ημέρα 7, αλλά είτε επιδεινώθηκαν, είτε παρέμειναν σταθεροί (SOFA17 ≤ 0, SOFAcut = 1), ο λόγος εκείνων που εμφάνισαν SRF μέχρι και την ημέρα 14 προς εκείνους που δεν εμφάνισαν (SRF14 = 1 / SRF14 = 0) ήταν περίπου 8.06 φορές υψηλότερος (OR = 8.06, CI: 3.42 – 19.01, p < 0.001) από τον αντίστοιχο λόγο για τους ασθενείς

που δεν εμφάνισαν κανέναν από τους δύο παράγοντες κινδύνου (CL/F < 6.5 L/h, CL/F = 0 και SOFA17 > 0, SOFAcut = 0).

Πίνακας XXIII: Logistic regression analysis για τη συσχέτιση των διαφόρων τιμών της σύνθετης μεταβλητής SOFACL/F με το ενδεχόμενο εμφάνισης SRF μέχρι και την ημέρα 14.

SOFACL/F	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
0: CL/Fcut = 0 (CL/F < 6.5 mL/h) και SOFAcut = 0 (SOFA17 > 0)			44.199	3	<.001			
1: CL/Fcut = 1 (CL/F ≥ 6.5 mL/h) και SOFAcut = 0 (SOFA17 > 0)	.334	.468	.509	1	.476	1.396	.558	3.491
2: CL/Fcut = 0 (CL/F < 6.5 mL/h) και SOFAcut = 1 (SOFA17 ≤ 0)	.775	.597	1.689	1	.194	2.171	.674	6.992
3: CL/Fcut = 1 (CL/F ≥ 6.5 mL/h) και SOFAcut = 1 (SOFA17 ≤ 0)	2.087	.438	22.735	1	<.001	8.061	3.418	19.008
Constant	-2.385	.395	36.454	1	<.001	.092		

a. Variable(s) entered on step 1: SOFACL/F.



Γράφημα 1: Συχνότητα εμφάνισης συνδυασμών που αφορούν την κάθαρση του Anakinra και την κλινική βελτίωση των ασθενών την ημέρα 7 και δίνουν διαφορετική τιμή στη σύνθετη μεταβλητή SOFACL/F ανάμεσα στους ασθενείς που εμφάνισαν SRF έως και την ημέρα 14 και Odd Ratios των διαφορετικών τιμών της SOFACL/F με baseline τη συνθήκη που μηδενίζει τη μεταβλητή, δηλαδή χαμηλή κάθαρση Anakinra (CL/F < 6.5 L/h, CL/F =

0) και κλινική βελτίωση την ημέρα 7 (SOFA17 > 0, SOFAcut = 0) για τον ίδιο πληθυσμό ασθενών, δηλαδή εκείνους που εμφάνισαν SRF έως και την ημέρα 14

Από το logistic regression analysis (Πίνακας XXIII) προκύπτει ότι η αυξημένη κάθαρση του Anakinra (CL/F \geq 6.5 L/h) και η απουσία κλινικής βελτίωσης την ημέρα 7 ως προς τη baseline εικόνα των ασθενών, όπως αυτή εκφράζεται μέσα από τη διαφορά της βαθμολογίας SOFA για τις ημέρες 1 και 7 (SOFA17 \leq 0) συνιστούν ικανούς προγνωστικούς δείκτες για την κλινική έκβαση του ασθενούς και την πιθανότητα εμφάνισης SRF την ημέρα 14, αλλά και προβλεπτικούς δείκτες της ανταπόκρισης στη θεραπεία με Anakinra, όπως αυτή μπορεί να υποδηλωθεί μέσα από την απουσία εμφάνισης SRF την ημέρα 14.

Παράλληλα, η σύγκριση του OR της συνύπαρξης των δύο παραγόντων κινδύνου στο ενδεχόμενο εμφάνισης SRF μέχρι και την ημέρα 14 (OR = 8.06, CI: 3.42 – 19.01, $p < 0.001$) με τα ORs του κάθε ξεχωριστού παράγοντα κινδύνου κατά το multivariate logistic analysis στο οποίο εξετάστηκε η ξεχωριστή επίδρασή τους στο ενδεχόμενο εμφάνισης SRF μέχρι και την ημέρα 14, (OR = 2.35, CI: 1.21 – 4.56, $p = 0.011$ για την κάθαρση του Anakinra και OR = 4.71, CI: 2.76 – 8.04, $p < 0.001$ για την εξέλιξη της νόσου την ημέρα 7) προκύπτει ότι **οι μεταβλητές της κάθαρσης του Anakinra (CL/F) και της εξέλιξης της νόσου την ημέρα 7 (SOFA17) επιδρούν συνεργιστικά στο ενδεχόμενο εμφάνισης SRF μέχρι και την ημέρα 14**. Πρακτικά, ταυτόχρονη ύπαρξη και των δύο παραγόντων κινδύνου συσχετίζεται με σχεδόν 8.1 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης SRF συγκριτικά με την πιθανότητα εμφάνισης SRF απουσία και των δύο παραγόντων κινδύνου.

OR Συνύπαρξης παραγόντων κινδύνου 1 & 2 > **OR** Παράγοντα Κινδύνου 1 + **OR** Παράγοντα Κινδύνου 2

OR Συνύπαρξης παραγόντων κινδύνου 1 & 2

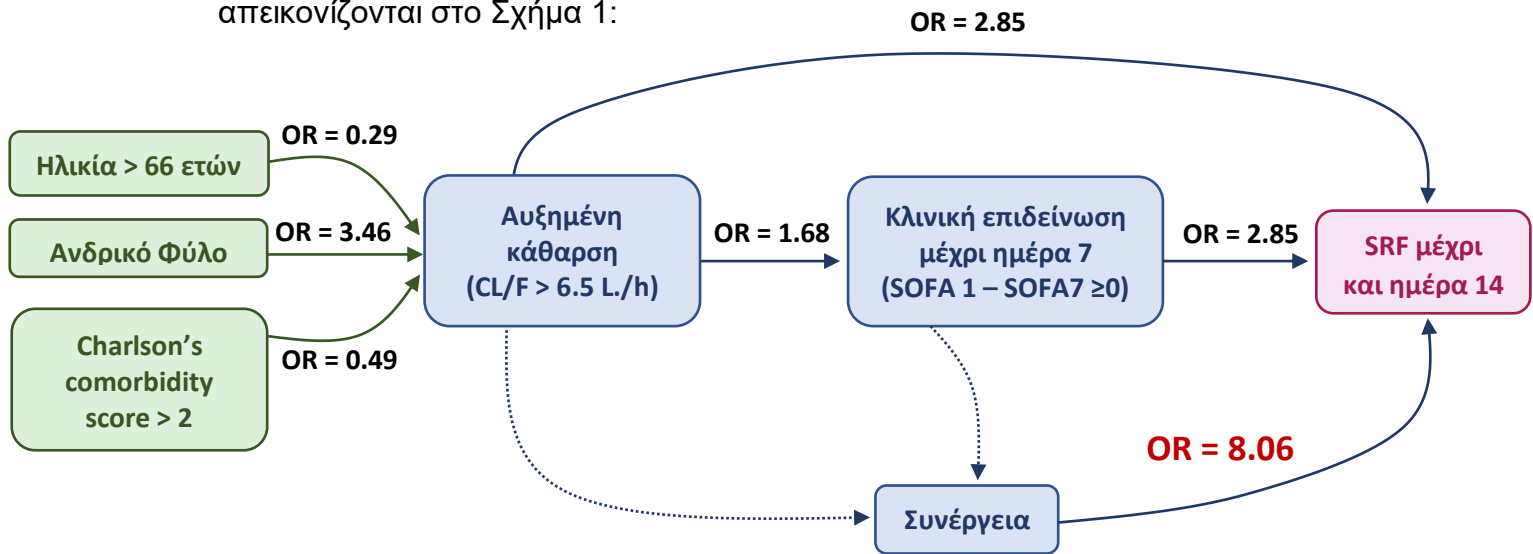
>

OR Παράγοντα Κινδύνου 1

+

OR Παράγοντα Κινδύνου 2

Συνοπτικά και σχηματικά, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης απεικονίζονται στο Σχήμα 1:



Σχήμα 1: Σχηματική απεικόνιση των αποτελεσμάτων και διάγραμμα ροής της επίδρασης των μεταβλητών που μελετήθηκαν στην τελική κλινική έκβαση των ασθενών.

VI. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το Anakinra είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η χορήγηση ενδείκνυται σε αρκετές διαφορετικές φλεγμονώδεις νόσους οι οποίες εμφανίζουν σημαντική ετερογένεια μεταξύ τους αναφορικά με την παθοφυσιολογία τους. Η ποικιλία των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στα διαφορετικά νοσήματα είναι ικανή να επηρεάσει το φαρμακοκινητικό προφίλ ενός φαρμάκου, όταν αυτό χορηγείται στο πλαίσιο διαφορετικών νοσημάτων. Ως εκ τούτου, το ότι το Anakinra συνιστά μία δραστική ουσία με ήδη γνωστή φαρμακοκινητική υπό το πρίσμα της πολυετούς κυκλοφορίας και μελέτης του φαρμακευτικού προϊόντος, δεν είναι επαρκές για την ακριβή πρόβλεψη του φαρμακοκινητικού του προφίλ σε ασθενείς με COVID-19. Ένας από τους βασικούς σκοπούς της παρούσας μελέτης, λοιπόν, ήταν η ενίσχυση της θέσης ότι η διεξοδική ανάλυση και μοντελοποίηση της φαρμακοκινητικής του Anakinra σε ασθενείς που νοσούν από SARS-Cov-2, αποτελεί εκκρεμότητα.

Σε δεύτερο επίπεδο, οφείλει να συνυπολογιστεί και ο παράγων της διατομικής μεταβλητότητας. Είναι αυτονόητο ότι η χορήγηση του ίδιου φαρμάκου σε διαφορετικούς ασθενείς που πάσχουν από την ίδια νόσο, δε συνεπάγεται σε καμία περίπτωση ίδιο φαρμακοκινητικό προφίλ του φαρμάκου μεταξύ των ασθενών. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι, για ποικίλους λόγους, οι διαφορετικοί ασθενείς θα εμφανίσουν διαφορετικό ρυθμό και έκταση απορρόφησης (βιοδιαθέσιμο κλάσμα F), διαφορετικές μέγιστες, μέσες και σταθεροποιημένης κατάστασης συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα (C_{max} , C_{av} , C_{ss} αντίστοιχα), το φάρμακο αυτό θα κατανεμηθεί σε διαφορετικούς όγκους κατανομής (V_d) και σίγουρα θα μεταβολιστεί και θα απεκκριθεί με διαφορετικό ρυθμό. Η μεταβλητότητα αυτή συνιστά μία πολυπαραγοντική μεταβλητή. Μπορεί να αποδίδεται σε ιδιοσυγκρασιακά (π.χ. SNPs σε συστήματα μεταβολικών ενζύμων), βιολογικά (π.χ. ηλικία και φύλο επιδρούν σημαντικά στην κάθαρση), κλινικά χαρακτηριστικά (το σύνδρομο διαμερίσματος που εμφανίζουν συχνά οι βαρέως πάσχοντες ή το ποσοστό λίπους μπορεί να επηρεάσει τον όγκο κατανομής, η συγχορήγηση φαρμάκων που μεταβολίζονται ή απεκκρίνονται από το ίδιο μεταβολικό ή απεκκριτικό σύστημα αντίστοιχα μπορεί να οδηγήσει σε ανταγωνισμό στον μεταβολισμό ή την απέκκριση αντίστοιχα) ή ακόμα και στη μεταβλητότητα της φαινοτυπικής εκδήλωσης των

παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στη νόσο (π.χ. σοβαρή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στη νόσο COVID-19 ίσως καθυστερήσει ή και μειώσει την απορρόφηση του υποδορίως χορηγούμενου Anakinra).

Η διαφορά του φαρμακοκινητικού προφίλ μεταξύ των διαφορετικών ασθενών οδηγεί σε έκθεσή τους σε διαφορετική συνολική ποσότητα φαρμάκου, με αποτέλεσμα να μπορεί να εξαχθεί ένα ξεχωριστό **AUC – Area Under the Curve** του φαρμάκου για κάθε ασθενή, το οποίο, υπό συγκεκριμένες συνθήκες, μπορεί θεωρητικά να συσχετιστεί είτε με υποθεραπευτικά, είτε με πιθανώς τοξικά επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα. Η μελέτη φάσεως II SAVE, επιβεβαίωσε την ασφάλεια της χορηγούμενης δόσης των 100 mg sc ημερησίως. Άλλωστε, συνυπολογίζοντας την ομοιότητα των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της νόσου COVID-19 με άλλες φλεγμονώδεις νόσους για τις οποίες ενδείκνεται η χρήση του Anakinra και δεδομένου ότι τα 100 mg υποδορίως ημερησίως συνιστούν την ήδη εγκεκριμένη για τις λοιπές νόσους συνιστώμενη χορηγούμενη δόση σε ενήλικες, η δόση αυτή είναι εξαιρετικά δύσκολο να συσχετιστεί με τοξικά επίπεδα. Ακόμα και για τα νοσήματα στα οποία η δόση τιτλοδοτείται σύμφωνα με το βάρος του ασθενούς, η συνιστώμενη δόση είναι 1-2 mg/kg/ημέρα, γεγονός που επιβεβαιώνει την ασφάλεια της δόσης των 100 mg. Αυτό που μένει να επιβεβαιωθεί, ωστόσο, είναι η επάρκεια της δόσης για την επίτευξη θεραπευτικού αποτελέσματος σε COVID-19 ασθενείς.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, αξιολογήθηκε η επίδραση της κάθαρσης του Anakinra στην κλινική έκβαση των COVID-19 ασθενών που εντάχθηκαν στο θεραπευτικό πρωτόκολλο της διπλά τυφλής τυχαιοποιημένης μελέτης φάσεως III SAVE-MORE. Με τη χρήση ενός μαθηματικού τύπου της βιβλιογραφίας, που εξήχθη από τη μοντελοποίηση της κανονικοποιημένης ως προς το βιοδιαθέσιμο κλάσμα κάθαρσης του Anakinra ως προς το βάρος ασθενών με ιδιοπαθή αρθρίτιδα και αυτοάνοσα νοσήματα, υπολογίστηκε η κάθαρση του Anakinra. Δεδομένου ότι η δόση που έλαβαν οι ασθενείς ήταν σταθερή, δηλαδή 100 mg υποδορίως ημερησίως, ανεξαρτήτως βάρους, ηλικίας ή και άλλων παραγόντων, γίνεται αντιληπτό πως η υπολογισθείσα κάθαρση είναι απόλυτα αντιπροσωπευτική της ημερήσιας έκθεσης κάθε ασθενούς στο φάρμακο, αφού ισχύει ότι $AUC = D \text{ (dose)} * F \text{ (bioavailable fraction)} / Cl \text{ (clearance)}$. Συνεπώς, η εκτίμηση της επίδρασης της κάθαρσης στην κλινική

έκβαση των ασθενών μπορεί εύκολα να αναχθεί σε αξιολόγηση της επίδρασης της έκθεσης στο Anakinra, σκεπτόμενοι ότι, για σταθερή χορηγούμενη δόση, ένα μεγαλύτερο κλάσμα της κανονικοποιημένης κάθαρσης συνεπάγεται αναλογικά μικρότερη έκθεση στο φάρμακο.

Οι εντεταγμένοι στο πρωτόκολλο ασθενείς λάμβαναν το φάρμακο μελέτης την ίδια ώρα κάθε μέρα με επιτρεπόμενη απόκλιση δύο ωρών. Ο χρόνος ημιζωής του Anakinra, που κυμαίνεται μεταξύ 4 – 5 ωρών, υποδηλώνει ότι, υπό συνθήκες φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας, δεν επιτυγχάνεται συσσώρευση του φαρμάκου. Κατά συνέπεια, η συνολική έκθεση κάθε ασθενούς στο Anakinra θα μπορούσε να υπολογιστεί πολλαπλασιάζοντας το AUC που προέκυψε από τον υπολογισμό της κάθαρσης με τον αριθμό των δόσεων που έλαβε. Το γεγονός, όμως, ότι οι ασθενείς που παρουσίαζαν συντομότερα κλινική βελτίωση και λάμβαναν εξιτήριο, λάμβαναν και λιγότερες δόσεις φαρμάκου μελέτης, δε θα επέτρεπε την εξαγωγή έγκυρων κλινικών αποτελεσμάτων μιας και η μικρότερη συνολική έκθεση στο φάρμακο λόγω λιγότερων δόσεων θα συσχετιζόταν με καλύτερη κλινική έκβαση των ασθενών. Από την άλλη, η ανάλυση της συνολικής έκθεσης των ασθενών κατόπιν διαχωρισμού τους με κριτήριο τον αριθμό των δόσεων που έλαβαν, δε διαφέρει σε τίποτα από την ανάλυση της ημερήσιας έκθεσης, η οποία με τη σειρά της εκπροσωπείται κάλλιστα από την ανάλυση της κανονικοποιημένης κάθαρσης του φαρμάκου, συνυπολογίζοντας τη σταθερή δόση. Φυσικά, απαραίτητη προϋπόθεση για να ισχύουν όλα τα παραπάνω, είναι η παραδοχή ότι οι διακυμάνσεις της νεφρικής λειτουργίας μεταξύ των ημερών λήψης του φαρμάκου μελέτης είναι κλινικά αμελητέες.

Δεδομένου ότι ο τύπος που χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της κανονικοποιημένης κάθαρσης περιελάμβανε ως ανεξάρτητη μεταβλητή μόνο το βάρος του ασθενούς (η επίδραση της ηλικίας στην ανάλυση που ανέδειξε το μαθηματικό τύπο φάνηκε να χάνεται), η επίδραση του βάρους δεν αναλύθηκε μιας και η στατιστικά σημαντική συσχέτιση ήταν αυταπόδεικτη δεδομένου ότι και οι δύο μεταβλητές εμφανίζονταν στην εξίσωση. Από την άλλη, η αφαίρεση της μεταβλητής της ηλικίας από την εξίσωση υπολογισμού της κάθαρσης, δε θα δικαιολογούσε την αφαίρεσή της κι από τις στατιστικές αναλύσεις που

διενεργήθηκαν, καθώς ο υπό εξέταση πληθυσμός ασθενών εμφάνιζε σημαντική ηλικιακή ετερογένεια.

Οι παράγοντες που θεωρήθηκαν υποψήφιοι για συσχέτιση με την κλινική έκβαση του ασθενούς διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: α) Σε κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενούς (π.χ. φύλο, ηλικία, συννοσηρότητες κλπ.) και β) Σε κλινικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου (π.χ. WHO – CPS Day 1 και λήψη δεξαμεθαζόνης). Οποιοσδήποτε από αυτούς τους παράγοντες θα μπορούσε να επιδρά στατιστικά σημαντικά και στην κάθαρση του Anakinra.

Ο έλεγχος με t-test των δύο κατηγοριών ασθενών που διαμορφώθηκαν, δηλαδή εκείνων που εμφάνισαν είτε υψηλή είτε χαμηλή κάθαρση Anakinra, ώστε να διαπιστωθεί εάν διέφεραν στατιστικά σημαντικά ως προς το baseline clinical status τους (WHO-CPS Day 1, λήψη δεξαμεθαζόνης, συννοσηρότητες κλπ.), ήταν πολύ σημαντικός για τη διασφάλιση του ότι η διαφορά των δύο ομάδων ως προς την κλινική έκβαση δεν οφειλόταν στη διαφορά της σοβαρότητας της νόσου που εμφάνιζαν κατά την έναρξη της θεραπείας ή και σε συννοσηρότητες που επέδρασαν επιβαρυντικά. Παρ' όλ' αυτά, η συσχέτιση των μεταβλητών αυτών με την κλινική έκβαση του ασθενούς φάνηκε αρκετά ισχυρή. Συνεπώς, ο μηχανισμός με τον οποίο επιδρά η baseline σοβαρότητα της νόσου δε φαίνεται να περιλαμβάνει την κάθαρση.

Από την άλλη μεριά, όπως ήταν κλινικά αναμενόμενο, διέφεραν στατιστικά σημαντικά ως προς την ηλικία, το φύλο και το βαθμό συννοσηροτήτων. Όπως έχει αναλυθεί και στην προηγούμενη ενότητα, ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης, που συνιστά το βασικό μηχανισμό απέκκρισης του Anakinra, ελαττώνεται με την πάροδο των ετών, ενώ είναι γνωστό ότι το ανδρικό φύλο εμφανίζει φυσιολογικά υψηλότερους ρυθμούς κάθαρσης. Παρ' όλ' αυτά, το ότι η ομάδα ασθενών που εμφάνισε χαμηλότερη κάθαρση συσχετίστηκε με καλύτερη κλινική έκβαση παρά τον υψηλότερο ηλικιακό της μέσο όρο, ο οποίος ξεκάθαρα θα μπορούσε να αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα, ενισχύει τη θέση ότι η υψηλότερη έκθεση στο Anakinra συνεπάγεται καλύτερη κλινική έκβαση. Επίσης, η απουσία στατιστικά σημαντικής συσχέτισης της ηλικίας, του φύλου και του δείκτη συννοσηροτήτων με την κλινική έκβαση του ασθενούς, παρά την

επίδραση και των τριών μεταβλητών στην κάθαρση του Anakinra και την αξιολογη επίδραση της κάθαρσης στην κλινική έκβαση, υποδηλώνει ότι η κάθαρση του Anakinra υπόκειται στην επίδραση ενός συνδυασμού παραγόντων που είναι τόσο ισχυρή και διαμορφωμένη με τέτοιο τρόπο που καταλήγει να ελαχιστοποιεί την επίδραση μεταβλητών στην κλινική έκβαση που αυτές ταυτόχρονα επιδρούν στατιστικά σημαντικά στην κάθαρση (ήδη από την πολυπαραγοντική ανάλυση της επίδρασης των τριών μεταβλητών αυτών στην κάθαρση, η στατιστική σημαντικότητα της συσχέτισης του βαθμού των συννοσηροτήτων χάνεται). Μάλιστα, αναλογιζόμενοι τον τύπο που χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της κανονικοποιημένης κάθαρσης, ο οποίος συνυπολογίζει μόνο την επίδραση του σωματικού βάρους, διαμορφώνεται η υπόθεση ότι η επίδραση της μεταβλητής του σωματικού βάρους στην κάθαρση είναι τόσο ισχυρή που η επίδραση της κάθαρσης στην κλινική έκβαση, θα μπορούσε να αποδοθεί κατά κύριο λόγο στο σωματικό βάρος. Αυτή η υπόθεση είναι που θα καθορίσει σε σημαντικό βαθμό τις προτάσεις για μελλοντική έρευνα που θα αναδείξει η παρούσα διπλωματική εργασία.

Από την ανάλυση της επίδρασης της κάθαρσης του Anakinra σε δείκτες κλινικής ανταπόκρισης, όπως η εξέλιξη της νόσου την ημέρα 7 ως προς τη baseline κλινική εικόνα της ημέρας 1, που εκφράζεται μέσα από τη διαφορά των βαθμολογιών SOFA των ημερών 1 και 7 και η εμφάνιση SRF μέχρι και την ημέρα 14, διαφαίνεται ότι τόσο η εξέλιξη της νόσου την ημέρα 7 όσο και η κάθαρση του φαρμάκου, συνιστούν δύο ικανούς προγνωστικούς δείκτες της τελικής έκβασης του ασθενούς και προβλεπτικούς δείκτες της ανταπόκρισης στη θεραπεία με Anakinra. Είναι πραγματικά εξαιρετικής κλινικής σημασίας ο μηχανισμός συνέργειας που φάνηκε να επιδεικνύουν οι δύο αυτές μεταβλητές όταν συνεπιδρούν. Υπενθυμίζεται ότι μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν SRF μέχρι και την ημέρα 14, το ποσοστό των ασθενών που παρουσίαζαν και τους δύο παράγοντες κινδύνου, δηλαδή αυξημένη κάθαρση του Anakinra ($CL/F \geq 6.5$ L/h) και απουσία κλινικής βελτίωσης την ημέρα 7 ($SOFA_{17} \leq 0$) ήταν πενταπλάσιο από το ποσοστό των ασθενών που δεν εμφάνιζαν κανέναν από τους δύο παράγοντες κινδύνου. Παράλληλα, για τους ασθενείς που εμφάνισαν και τους δύο παράγοντες κινδύνου, ο λόγος εκείνων που εμφάνισαν SRF μέχρι

και την ημέρα 14 προς εκείνους που δεν εμφάνισαν ($SRF_{14} = 1 / SRF_{14} = 0$) ήταν περίπου 8.06 φορές υψηλότερος από τον αντίστοιχο λόγο για τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν κανέναν από τους δύο παράγοντες κινδύνου.

Το ερώτημα που προκύπτει είναι κατά πόσο η γνώση του μηχανισμού συνέργειας που φάνηκε να παρουσιάζουν οι μεταβλητές της κάθαρσης και της εξέλιξης της νόσου την ημέρα 7, αλλά και η γνώση του βαθμού της επίδρασης της κάθαρσης στην κλινική έκβαση θα μπορούσαν να αξιοποιηθούν κατάλληλα ώστε να αποκτήσουν πρακτικό κλινικό αντίκρουσμα. Η αλήθεια είναι πως θεμελιώδη στόχο της παρούσας μελέτης συνιστά η συνεισφορά της στη διαμόρφωση του κινήτρου για μελέτη του φαρμακοκινητικού προφίλ του Anakinra σε COVID-19 ασθενείς, δεδομένης της αποδεδειγμένης κλινικής του ωφέλειας σε αυτή την κατηγορία ασθενών με απώτερο σκοπό τη βελτιστοποίηση του δοσολογικού του σχήματος και την ενίσχυση της αποτελεσματικότητάς του. Μπορεί, λοιπόν, να είναι γνωστός ο πληθυσμός των COVID-19 ασθενών που θα παρουσιάσει ωφέλεια από τη λήψη Anakinra, ωστόσο, λόγω της συνολικής κλινικής ετερογένειας που εμφανίζει αυτός ο πληθυσμός, καταλήγει να εκδηλώνει σημαντική μεταβλητότητα της έκθεσης στο Anakinra. Όπως φαίνεται, η επίδραση της έκθεσης στο φάρμακο (όπως αυτή εκφράζεται μέσα από το κλάσμα της κανονικοποιημένης κάθαρσης) είναι επαρκώς ισχυρή ώστε οι διακυμάνσεις της έκθεσης στο φάρμακο που παρατηρούνται μεταξύ των ασθενών να προκαλούν αντίστοιχες διακυμάνσεις στην ανταπόκριση σε αυτό και κατ' επέκταση στην κλινική έκβαση των ασθενών.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry B.M. COVID-19: unravelling the clinical progression of nature's virtually perfect biological weapon. *Ann. Transl. Med.* 2020; 8: 693
- [2] Siddiqi H.K, Mehra M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J. Heart Lung Transpl.* 2020; 39: 405-407
- [3] Velissaris D, Dimopoulos G, Parissis J, Aleziou Z, Antonakos A, Babalis D, et al. Prognostic role of soluble urokinase plasminogen activator receptor at the emergency department: a position paper by the Hellenic Sepsis Study Group. *Infect Dis There* 2020; 9: 407-416
- [4] Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, Fragkou A, Rapti A, Damoulari C, Fantoni M, 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: 1752-1760
- [5] Dinarello CA (April 2011). "Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases". *Blood.* 117 (14): 3720–32.
- [6] Macleod, T; Berekmeri, A; Bridgewood, C; Stacey, M; McGonagle, D; Wittmann, M (2021). "The Immunological Impact of IL-1 Family Cytokines on the Epidermal Barrier". *Frontiers in Immunology.* 12: 808012.
- [7] Cohen I, Rider P, Carmi Y, Braiman A, Dotan S, White MR, et al. (February 2010). "Differential release of chromatin-bound IL-1 α discriminates between necrotic and apoptotic cell death by the ability to induce sterile inflammation". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 107 (6): 2574–9.
- [8] Rider P, Carmi Y, Guttman O, Braiman A, Cohen I, Voronov E, et al. (November 2011). "IL-1 α and IL-1 β recruit different myeloid cells and promote different stages of sterile inflammation". *Journal of Immunology.* 187 (9): 4835–43.
- [9] Matzinger P (May 2012). "The evolution of the danger theory. Interview by Lauren Constable, Commissioning Editor". *Expert Review of Clinical Immunology.* 8 (4): 311–7. doi:10.1586/eci.12.21. PMC 4803042. PMID 22607177.
- [10] Contassot E, Beer HD, French LE (May 2012). "Interleukin-1, inflammasomes, autoinflammation and the skin". *Swiss Medical Weekly.* 142: w13590.
- [11] Matzinger P (May 2012). "The evolution of the danger theory. Interview by Lauren Constable, Commissioning Editor". *Expert Review of Clinical Immunology.* 8 (4): 311–7.
- [12] Cominelli F, Bortolami M, Pizarro TT, Monsacchi L, Ferretti M, Brewer MT, et al. (March 1994). "Rabbit interleukin-1 receptor antagonist. Cloning, expression, functional characterization, and regulation during intestinal inflammation". *The Journal of Biological Chemistry.* 269 (9): 6962–71.
- [13] Muzio M, Polentarutti N, Sironi M, Poli G, De Gioia L, Introna M, et al. (August 1995). "Cloning and characterization of a new isoform of the interleukin 1 receptor antagonist". *The Journal of Experimental Medicine.* 182 (2): 623–8.
- [14] Muzio M, Polentarutti N, Facchetti F, Peri G, Doni A, Sironi M, et al. (March 1999). "Characterization of type II intracellular IL-1 receptor antagonist (IL-1ra3): a depot IL-1ra". *European Journal of Immunology.* 29 (3): 781–8.
- [15] Anakinra SmPC https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_en.pdf

- [16] WHO working group on the clinical characterization and management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: e192-197
- [17] Urien, S., Bardin, C., Bader-Meunier, B. et al. Anakinra pharmacokinetics in children and adolescents with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory syndromes. *BMC Pharmacol Toxicol* 14, 40 (2013).
- [18] <https://www.mdcalc.com/calc/3917/charlson-comorbidity-index-cci#use-cases>
- [19] www.who.int "Coronavirus disease (COVID-19)
- [20] «Outbreak of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): increased transmission beyond China – fourth update», ECDC.
- [21] Andersen, Kristian G.; Rambaut, Andrew; Lipkin, W. Ian; Holmes, Edward C.; Garry, Robert F. (2020-03-17). «The proximal origin of SARS-CoV-2». *Nature Medicine*: 1–3.
- [22] Thomas, Sunil (2020-10-19). «The Structure of the Membrane Protein of SARS-CoV-2 Resembles the Sugar Transporter SemiSWEET». *Pathogens and Immunity* 5 (1): 342–363.
- [23] «Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses». *Nature Microbiology*: 1–8. 2020.
- [24] «Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target». *Intensive Care Medicine*. March 2020.
- [25] «High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa». *International Journal of Oral Science* 12 (1): 8. February 2020.
- [26] Lauer, Stephen A.; Grantz, Kyra H.; Bi, Qifang; Jones, Forrest K.; Zheng, Qulu; Meredith, Hannah R.; Azman, Andrew S.; Reich, Nicholas G. et al. (2020-03-10). «The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application». *Annals of Internal Medicine* 172 (9): 577–582.
- [27] CDC (11 February 2020). «Healthcare Workers». Centers for Disease Control and Prevention.
- [28] «Overview of Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19)». Centers For Disease Control and Prevention.
- [29] Aripaka, Pushkala (2021-11-05). «Britain approves Merck's COVID-19 pill in world first» Reuters.
- [30] Quirch, Miguel; Lee, Jeannie; Rehman, Shabnam (2020-08-13). «Hazards of the Cytokine Storm and Cytokine-Targeted Therapy in Patients With COVID-19: Review». *Journal of Medical Internet Research* 22 (8).
- [31] Akhmerov Akbarshakh; Marbán Eduardo (2020-05-08). «COVID-19 and the Heart». *Circulation Research* 126 (10): 1443–1455.
- [32] Wang, Yixuan; Wang, Yuyi; Chen, Yan; Qin, Qingsong (2020-03-29). «Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures». *Journal of Medical Virology*.
- [33] Wang, Lisheng; Wang, Yiru; Ye, Dawei; Liu, Qingquan (2020-06-01). «Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence» *International Journal of Antimicrobial Agents* 55 (6): 105948.

- [34] «Coronavirus disease (COVID-19): Dexamethasone». www.who.int
- [35] Guan, Wei-jie; Ni, Zheng-yi; Hu, Yu; Liang, Wen-hua; Ou, Chun-quan; He, Jian-xing; Liu, Lei; Shan, Hong και άλλοι. (2020-02-28). «Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China». The New England Journal of Medicine.
- [36] Siemieniuk, Reed AC; Bartoszko, Jessica J; Ge, Long; Zeraatkar, Dena; Izcovich, Ariel; Kum, Elena; Pardo-Hernandez, Hector; Rochwerg, Bram και άλλοι. (2020-07-30). «Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis». The BMJ 370.
- [37] Kim, Peter S.; Read, Sarah W.; Fauci, Anthony S. (2020-12-01). «Therapy for Early COVID-19», JAMA 324 (21): 2149..
- [38] Commissioner, Office of the (2021-09-07). «Why You Should Not Use Ivermectin to Treat or Prevent COVID-19» , FDA.
- [39] Hsu, Jeremy (2020-11-20). «Covid-19: What now for remdesivir?» (στα αγγλικά). BMJ 371: m4457.
- [40] «Therapeutic Management». COVID-19 Treatment Guidelines.
- [41] «Eli Lilly asks FDA to not allow lone use of COVID-19 drug bamlanivimab». CNBC.
- [42] Magazine, Saima May Sidik, Nature. “Common Antidepressant Slashes Risk of COVID Death”., Scientific American.
- [43] Beasley, D. (Nov 2021) “Pfizer says its antiviral pill slashes risk of severe COVID-19 by 89%”.