

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ  
ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ  
ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΑΝΔΗΜΙΑΣ  
COVID-19

WEBINAR

26-28/6/2020

# **ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΠΑΝΔΗΜΙΑ**

**Καθ. Αθανάσιος Σκουτέλης, M.D., Ph.D.  
Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος**

# Αντιμετώπιση του SARS-CoV-2 / COVID-19

## Πρωτοφάνειες ταχύτερες στα χρονικά της επιστήμης

- Παρα τις μερικές καθυστερήσεις, η παγκόσμια κοινότητα κινητοποιήθηκε άμεσα
- Μέτρα δημοσίας υγείας
- Η ερευνητική/ιατρική κοινότητα:
  - Ανακάλυψε και χαρακτήρησε τον ιό άμεσα (10 Ιανουαρίου 2020)
  - Αρχισε την παραγωγή εμβολίου και άρχισε κλινικές δοκιμές 16 Μαρτίου 2020
  - Συνεχίζει την καταγραφή, διάγνωση και σχεδιάζει βέλτιστη αντιμετώπιση των κλινικών συνδρομών που προκαλεί ο ιός
  - Εφαρμοσε αιτιολογικές θεραπείες με αποτέλεσμα την έγκριση ήδη καινούριων φαρμάκων εναντίον του ιού
  - Εφαρμοσε ανοσοθεραπείες, με ορό αναρρωνυόντων, (παλιά τεχνική)

**FDA, 10/5/2020**

**“There are no drugs or other  
therapeutics approved by the US  
FDA to prevent or treat COVID-19”**

# ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ (I)

- Γενικά μέτρα
- Ειδική θεραπεία
- Υποστήριξη
- Εμβόλιο

# ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ (II)

## ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

- Αποστάσεις
- Ατομική προστασία (χέρια, μάσκες, ?γάντια?)
- Στήριξη ευπαθών και ηλικιωμένων
- ?Lockdown?
- Στήριξη υγειονομικού συστήματος

# ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ (>85% ήπια νόσος)

- ARDS
- Cytokine storm
- Σηπτικό shock
- 
- Διαταραχές πήξης
- Θρομβώσεις
- ?Μυοκαρδίτις?

# COVID-19: Φαρμακα

(χρειάζεται πολυς χρονος για την ασφαλη αναπτυξη θεραπειων και εμβολίων κάθε είδους)

- Ειδικα φαρμακα που ηταν μελετημενα προηγουμενως
- Remdesivir, Favipiravir
- Αντιμετωπιση καταγιδας κυτοκινων
- Tocilizumab, Anakinra
- Αντιμετωπιση αλλων συμπτωματων
- Αντιπηκτικα, κορτικοειδη, .... Οι κλινικοι αποκτουν και μοιραζονται πολυτιμη πειρα κάθε μερα



# ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ (III)

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία-αλγόριθμοι
- Πιθανό όφελος
  - χλωροκίνη/αζιθρομυκίνη
  - κολχικίνη
  - Remdesivir/Kaletra
  - Anti TNF/IL-1,6 (Tocilizumab, Anakinra)
  - κορτικοειδή
  - «οροθεραπεία»/IVIg
  - προβληματισμός: ACEinh/ARB

## Αντιμετώπιση Επιβεβαιωμένου Κρούσματος COVID-19 Εκτός Νοσοκομείου

Ομάδα κινδύνου	Χαρακτηριστικά	Προτεινόμενη Θεραπεία
Χαμηλού	Ασυμπτωματικοί ή Ήπια συμπτώματα (Πυρετός <38.5 <sup>0</sup> C, βήχας, φαρυγγαλγία)  Άνευ υποκείμενων νοσημάτων <sup>2</sup>  Ηλικία <65  Αναπνοές ≤16/min ή SaO <sub>2</sub> >94%	Παρακολούθηση οίκοι <sup>1</sup>  Επί μη βελτίωσης ή επιδείνωσης των συμπτωμάτων, εισαγωγή στο νοσοκομείο
Ενδιάμεσου	Πυρετός <38.5 <sup>0</sup> C, βήχας, φαρυγγαλγία + Υποκείμενο νόσημα ή Ηλικία > 65 ετών ή CXR ή CT (+)  Αναπνοές ≤16/min ή SaO <sub>2</sub> >94%	Παραπομπή σε νοσοκομείο αναφοράς για εκτίμηση και πιθανή εισαγωγή  Αζιθρομυκίνη + Φωσφορική χλωροκίνη ή υδροξυχλωροκίνη <sup>3</sup> ± αντιμικροβιακή αγωγή πνευμονίας από την κοινότητα
Υψηλού	Πυρετός ≥38.5 <sup>0</sup> C, βήχας, εύκολη κόπωση, δύσπνοια + Υποκείμενο νόσημα ή Ηλικία > 65 ετών + CXR ή CT (+)	Εισαγωγή στο νοσοκομείο  Βλέπε θεραπευτικό πρωτόκολλο νοσοκομειακής αγωγής
<b>Εάν ο ασθενής εμφανίζει αναπνευστική δυσχέρεια ή έχει κορεσμό O<sub>2</sub> ≤93%, ανεξαρτήτως ομάδας κινδύνου εισάγεται στο νοσοκομείο</b>		

# ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ COVID-19 ΛΟΙΜΩΞΗ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

## ΑΡΧΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΥΤΩΝ ΠΟΥ ΘΑ ΕΙΣΑΧΘΟΥΝ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

- ΣΕ ΟΛΟΥΣ: Γενική αίματος, σάκχαρο, ουρία, κρεατινίνη, ηπατική βιοχημεία, LDH, CK, CRP, τροπονίνη, φερριτίνη, έλεγχος πήξης, D-dimers, παλμική οξυμετρία ή αέρια αίματος. Περαιτέρω εξετάσεις κατά περίπτωση.
- ΣΕ ΟΛΟΥΣ: Απλή CXR ή CTX, ΗΚΓ 12 ΑΠΑΓΩΓΩΝ

Παλμική οξυμετρία  $\geq 94\%$  (FiO<sub>2</sub> 21%)  
 ΚΑΙ  
 CRP <1,5 mg/dL (όριο <0,5 mg/dL)  
 ΚΑΙ  
 Φερριτίνη <500 µg/L  
 ΚΑΙ  
 Άνευ παραγόντων κινδύνου  
 ΚΑΙ  
 Α/α θώρακος ή CTX ΧΩΡΙΣ ΔΙΗΘΗΜΑΤΑ

Νοσηλεία οίκου  
 Βλέπε οδηγίες αντιμετώπισης COVID-19 εκτός νοσοκομείου

Παλμική οξυμετρία <94% (FiO<sub>2</sub> 21%)  
 Ή  
 CRP >1,5 mg/dL (όριο <0,5 mg/dL)  
 Ή  
 Φερριτίνη >500 µg/L Ή παράγοντες κινδύνου  
 Ή  
 ΔΙΗΘΗΜΑΤΑ στην Α/α θώρακος ή CTX

Άμεση έναρξη Φωσφορικής Χλωροκίνης ή Υδροξυχλωροκίνης<sup>1</sup>\* + αζιθρομικίνη<sup>1</sup> ± αντιμικροβιακή θεραπεία πνευμονίας από την κοινότητα Κολχικίνη<sup>\*\*</sup>

Κλινική σταθερότητα για 7-10 ημέρες  
 ΚΑΙ  
 Βελτίωση δεικτών φλεγμονής  
 ΚΑΙ  
 Άνευ συμπτωμάτων  $\geq 3$  ημέρες

Εξήγριο και σε δεύτερο χρόνο PCR

- **Επιδείνωση αναπνευστικής λειτουργίας**
  - SatO<sub>2</sub>  $\leq 93\%$
  - PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 mm Hg
  - Αναπνοές > 24/min
- **ARDS/ανάγκη μηχανικού αερισμού<sup>2</sup>**
- **Shock<sup>3</sup>**
- **Κλινικοεργαστηριακά δεδομένα συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών<sup>4</sup>**
  - ↑ CRP > 5 mg/dl (όριο 0.5 mg/dL.)
  - ↑ Φερριτίνης (> 1000 µg/L)
  - ↑ LDH (> 250 U/L)
  - ↑ D-dimers (1000 ng/mL)
  - ↓ Λεμφοκυττάρων (< 800/µL)

- Αποκλεισμός βακτηριακής επιλοίμωξης (μέτρηση προκαλιτονίνης, διεύρυνση του φάσματος της αντιμικροβιακής αγωγής)
- Αναζήτηση άλλων αιτιών επιδείνωσης, π.χ. επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας, μυοκαρδίτιδας οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, πνευμονική εμβολή, φαρμακευτική τοξικότητα

- Χορήγηση Kaletra\* ± ιντερφερόνη β (μέσω διαδικασίας ερευνητικού πρωτοκόλλου ή ΣΗΠ, Σύστημα Ηλεκτρονικής Προέγκρισης) Εξετάστε τη δυνατότητα συμμετοχής στη μελέτη με το φάρμακο Remdesivir (εγκρίθηκε τυχαίοποιημένη μελέτη από ΕΟΦ, Remdesivir vs Placebo).
- <sup>4</sup> Εξετάστε τη δυνατότητα χορήγησης ανοσοτροποποιητικής θεραπείας (π.χ. τοσιλιζουμάμη, ανακίνρα) είτε μέσω εγκεκριμένων ερευνητικών πρωτοκόλλων με μέτρηση επιπρόσθετων βιολογικών δεικτών (π.χ. suPAR, IL-6, IL-1, άλλοι) είτε μέσω της διαδικασίας ΣΗΠ κατά την φάση επιδείνωσης της νόσου και πριν την διασωλήνωση
  - <sup>2,4</sup> Μόνο επί περιπτώσεων που δεν είναι δυνατή η χρήση παρόμοιας ανοσοτροποποιητικής θεραπείας εξετάστε τη δυνατότητα χορήγησης δόσεων γλυκοκορτικοειδών π.χ. σε δόσεις 1 mg/kg μεθυλπρεδνιζολόνης για 3 ημέρες και εάν συνολικά λεμφοκύτταρα > 500/µL
- Για την **προφύλαξη φλεβοθρόμβωσης** ιδέ ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19
- Οι οδηγίες θα αναπροσαρμόζονται σύμφωνα με νεότερα επιστημονικά δεδομένα για την νόσο COVID-19

\*στο πλαίσιο ερευνητικού πρωτοκόλλου (κατ' άρθρ. 38, ΠΝΠ 30.3.20) εγκεκριμένου από τον ΕΟΦ ή στο πλαίσιο διαδικασίας χορήγησης σε ασθενείς ως φάρμακο εκτός εγκεκριμένης ένδειξης (άρθρ. 36, ΠΝΠ 30.3.20)  
 \*\*σε ασθενείς με γνωστή ή ισχυρές ενδείξεις καρδιοπάθειας, στο πλαίσιο ερευνητικού πρωτοκόλλου εγκεκριμένου από τον ΕΟΦ ή στο πλαίσιο των προϋποθέσεων του άρθρ. 36, περ.α-β, παρ.1

<sup>1</sup> **Υδροξυχλωροκίνη:** 400mg x 2 την πρώτη ημέρα και 200mg X 2 /ημέρα x 7 ημέρες (λήψη με φαγητό ή γάλα) ή **Φωσφορική χλωροκίνη:** 500mg x 2 για 5-7 ημέρες. ΠΡΟΣΟΧΗ για πιθανή καρδιοτοξικότητα: παράταση QT> 500msec, Myasthenia gravis, porphyria, επιληψία και αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα – βλέπε <http://www.covid19-druginteractions.org>.  
**Αζιθρομικίνη:** 500mg x 1 επί 5-7 ημέρες.

# ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ (IV)

## ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

- Δείκτες: λευκά/λεμφο, CRP, PCT, ferritin, D-dimers, troponin, LDH, AST
- Απεικόνιση: ground glass... πύκνωση
- ΜΕΘ

# ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ (V) ΕΜΒΟΛΙΟ

- Η μόνη λύση
- Αργεί: προέχει η ασφάλεια
- ?διαθεσιμότητα?

# **COVID-19: >100 candidate vaccines**

**At least eight have started or starting clinical trials**

## **COVID-19: >100 candidate vaccines**

- Moderna's mRNA COVID-19 vaccine phase 1 clinical trials on March 16, 2020
- CanSino's non-replicating adenovirus type-5 (Ad5) vectored COVID-19 vaccine phase 1 clinical trials on March 16, 2020
- Inovio Pharmaceuticals' DNA vaccine for COVID-19 entered trials on April 3, 2020
- Three inactive COVID-19 vaccines manufactured by Sinovac, Wuhan Institute of Biological Products, and Beijing Institute of Biological Products entered clinical trials in April 2020
- University of Oxford's non-replicating chimpanzee adenovirus vectored vaccine ChAdOx1 nCoV-19
- BioNTech's mRNA COVID-19 vaccine also started trials

# ΠΩΣ ΘΑ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΘΟΥΜΕ; (ΔΕΥΤΕΡΟ ΚΥΜΑ;)

- Lockdown (on/off απόσυρση)
- Προστατεύουμε ηλικιωμένους
- Προστατεύουμε ευπαθείς
- Προστατεύουμε σύστημα υγείας
- ?Ανοσία πληθυσμού
- Εμβολιάζουμε

# COVID-19: Αντιμετώπιση

## Συμπεράσματα

- Μετρα δημοσιας και ατομικής υγείας
- Δοκιμασμενα, δουλεψαν εξαιρετικά όπου εφαρμoστηκαν-εσωσαν ζωες

### **ΕΠΑΡΚΕΙΑ ΚΛΙΝΩΝ ΜΕΘ**

- Ανοσοθεραπειες-Μονοκλωνικα Αντισωματα: τελος του 2020
- Φαρμακα συνεχως νεες ευκαιριες (και ελπίδες)
- Εμβολια ~1 χρονο, (τελος του χρονου για κατασταση αναγκης)



•

**ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ!**