



Το α' εξάμηνο του 2020 η ανθρωπότητα έζησε μια πρωτόγνωρη κατάσταση εξαιτίας του νέου κορωνοϊού. Η επιστημονική κοινότητα βρέθηκε αντιμέτωπη με τον άγνωστο SARS-CoV-2. Γνωστά και αποτελεσματικά φάρμακα εντάχθηκαν στη θεραπευτική φαρέτρα των γιατρών προκειμένου να σωθούν όσο το δυνατόν περισσότερες ανθρώπινες ζωές. Παράλληλα, ξεκίνησε μια υπερπροσπάθεια για τη δημιουργία του εμβολίου που θα θωρακίσει την ανθρωπότητα έναντι της νόσου COVID-19.

Το πρώτο κύμα της πανδημίας που προκάλεσε ο SARS-CoV-2 έχει ελεγχθεί στην πλειονότητα των χωρών. Ωστόσο, ο φόβος για ένα δεύτερο ανεξέλεγκτο κύμα κρουσμάτων είναι υπαρκτός. Με ψυχραμία και την απαραίτητη κτηθείσα εμπειρία η επιστημονική κοινότητα έχει σχηματίσει μια άποψη για το ποια φάρμακα είναι αποτελεσματικά και ποια δεν απέδωσαν τελικά τα αναμενόμενα οφέλη.

ΦΑΡΜΑΚΑ

Η μεγάλη μεταδοτικότητα του SARS-CoV-2 ανάγκασε τους επιστήμονες να ακολουθήσουν την πεπειτημένη οδό και να βασιστούν σε υπάρχοντα σκευάσματα. Ενώ, προς έκπληξη όλων, ένα πειραματικό αντι-ικό ήταν εκείνο που έλαβε έγκριση για στοχευμένη χρήση στη νόσο COVID-19.

Η ρεμντεσιβίρη από την απαρχή της πανδημίας, τον Δεκέμβριο του 2019 στη Γουχάν της Κίνας, έδειξε τη δυνατότητα της να δαμάσει τον νέο κορωνοϊό. Η Gilead Sciences, κάτοχος της πατέντας του αντι-ικού, ξεκίνησε πριν από μια δεκαετία την ανάπτυξη του στο πλαίσιο διερεύνησης για την αντιμετώπιση νεο-αναδυόμενων ιών, όπως οι Εμπολα, SARS, Μάρμπουργκ και MERS.

Το πρόγραμμα κλινικών δοκιμών που ξεκίνησε η Gilead Sciences, σε συνεργασία με το Εθνικό Ινστιτούτο Αλλεργίας και Λοιμωδών Νοσημάτων των ΗΠΑ (NIAID), καθώς και η μελέτη «Solidarity» (Αλληλεγγύη) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητά της στη διαχείριση της νόσου COVID-19. Σύμφωνα με προκαταρκτικά αποτελέσματα που οδήγησαν τελικά την 1η Μαΐου στην έγκρισή της από τις αρμόδιες ρυθμιστικές αρχές, πρώτα στις ΗΠΑ και ακολούθως στην Ευρώπη, οι ασθενείς που έλαβαν το αντι-ικό φάρμακο είχαν 31% βραχύτερο χρόνο ανάκαμψης. Τα αποτελέσματα έδειξαν επίσης κάποιο όφελος στην επιβίωση, με ποσοστό θνησιμότητας 8% για την ομάδα που έλαβε το αντι-ικό έναντι 11,6% για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στις 22 Ιουνίου η Gilead Sciences ανακοίνωσε ότι έως το τέλος του 2020 και υπό τον φόβο ενός δεύτερου κύματος COVID-19 θα έχει έτοιμες προς εμπορική διάθεση περισσότερες από 2 εκατομμύρια δόσεις ρεμντεσιβίρης. Ιδιαίτερα ελπιδοφόρο είναι ότι η εταιρεία ξεκινά εντός του Αυγούστου κλινικές δοκιμές της ρεμντεσιβίρης σε εισπνεύσιμη μορφή, προς απλοποίηση της διαδικασίας χορήγησης, καθώς έως σήμερα χορηγείται ενδοφλέβια. Η εισπνεύσιμη εκδοχή της, που θα απαιτεί τη χρήση νεφελοποιητή, ενδεχομένως να καταστήσει ευκολότερη τη χρήση της σε εξωνοσοκομειακές συνθήκες.

Παγκόσμια φρενίτιδα είχε προκαλέσει στις αρχές της πανδημίας η ειδηση ότι η υδροξυκλωροκίνη και η κλωροκίνη, δύο παλιά και φθηνά φάρμακα, μπορούσαν να αναχαιτίσουν την εξέλιξη της νόσου COVID-19. Ετσι, ο ΠΟΥ έσπευσε αμέσως να την εντάξει μαζί με την παρόμοιά της, κλωροκίνη, στη μελέτη «Solidarity». Εν τέλει, πριν από λίγες

ΝΕΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΑ ΠΡΙΝ ΤΟ ΝΕΟ ΚΥΜΑ ΠΑΝΔΗΜΙΑΣ

Ποια από αυτά γεννούν ελπίδες για αποτελεσματική θεραπεία - Ποια από τα σκευάσματα που έχουν ήδη δοκιμαστεί στη διάρκεια της πανδημίας δίνουν ελπίδες στους επιστήμονες, πόσο απέδωσε η θεραπεία με πλάσμα αίματος και πόσος χρόνος θα χρειαστεί ακόμη για το εμβόλιο που θα θωρακίσει την ανθρωπότητα έναντι της νόσου

ημέρες, στις 17 Ιουνίου, αποφάσισε να τερματίσει το σκέλος της «Solidarity» που αφορά την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της υδροξυκλωροκίνης στη θεραπεία της νόσου.

Η αρμόδια επιτροπή αποφάσισε τη διακοπή και τη μη ένταξη άλλων ασθενών στη «Solidarity» μετά από ενδελεχή αξιολόγηση δεδομένων τόσο από τη μελέτη του ΠΟΥ όσο και από τη βρετανική κλινική δοκιμή «Recovery», αλλά και την ιατρική βάση Cochrane, καθώς διαπιστώθηκε ότι η υδροξυκλωροκίνη δεν έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της θνησιμότητας των νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19.

Η υδροξυκλωροκίνη είχε βρεθεί στη δίνη του κυκλώνα μετά τη δημοσίευση, στις 22 Μαΐου, στο επιστημονικό περιοδικό «The Lancet», ανασκόπησης στοιχείων από πολλά κλινικά κέντρα που κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το ανθελονοσιακό φάρμακο σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου και καρδιακές αρρυθμίες στους ασθενείς με COVID-19. Ωστόσο στις 28 Μαΐου δεκάδες επιστήμονες από όλο τον κόσμο αμφισβήτησαν ευθέως την εγκυρότητα της μελέτης κάνοντας λόγο για «*ανισχυίες συνδεόμενες τόσο με τη μεθοδολογία όσο και με την ακεραιότητα των δεδομένων*». Παρά τη λεπτομερή αξιολόγηση όλων των επιστημονικών απόψεων, ο ΠΟΥ τερμάτισε το σκέλος της «Solidarity» που αφορά την υδροξυκλωροκίνη, ενώ ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) απέσυρε την ειδική άδεια για επείγουσα χρήση της στη θεραπεία του COVID-19, αλλά και της κλωροκίνης.

Θέση στη θεραπευτική φαρέτρα των γιατρών κέρδισε η δεξαμεθαζόνη, μια μορφή κορτιζόνης η οποία χρησιμοποιείται εδώ και πολλές δεκαετίες σε πολλά νοσήματα με ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση. Τα πρώτα αποτελέσματα της τυχαίοποιημένης κλινικής μελέτης «Recovery» έδειξαν ότι η χαμηλής δόσολογίας δεξαμεθαζόνη μία φορά την ημέρα (είτε από το στόμα είτε με ενδοφλέβια ένεση) για δέκα ημέρες απέδωσε σημαντικά θεραπευτικά οφέλη. Συγκεκριμένα, η χορήγηση

δεξαμεθαζόνης σε διασωληνωμένους ασθενείς μείωσε τους θανάτους κατά 35%, ενώ μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν συμπληρωματικό οξυγόνο αλλά δεν είχαν ανάγκη διασωλήνωσης κατά την ένταξη στη μελέτη, η θνησιμότητα ελαττώθηκε κατά 20%. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, υπολογίζεται ότι με τη χορήγηση χαμηλής δόσης δεξαμεθαζόνης για δέκα ημέρες μπορεί να προληφθεί ένας επιπλέον θάνατος για κάθε περίπου οκτώ διασωληνωμένους ασθενείς, ενώ μεταξύ των ασθενών που χρειάζονται μόνο οξυγόνο μπορεί να προληφθεί ένας θάνατος για κάθε περίπου 25 ασθενείς.

Τα δεδομένα αυτά είναι σημαντικά, καθώς η δεξαμεθαζόνη είναι το πρώτο φάρμακο που αποδεικνύεται ότι βελτιώνει την επιβίωση στον COVID-19. Με βάση την ανακοίνωση αυτών των αποτελεσμάτων, το όφελος είναι σαφές και εμφανές στους ασθενείς με πιο σοβαρή νόσο, δηλαδή αυτούς που χρειάζονται διασωλήνωση και συμπληρωματικό οξυγόνο. Ως απόρροια των παραπάνω, ο ΠΟΥ στις 22 Ιουνίου έκανε έκκληση για αύξηση της παραγωγής της δεξαμεθαζόνης, καθώς και για γρήγορη και δίκαιη κατανομή της σε όλες τις χώρες, με έμφαση σε εκείνες που δοκιμάζονται περισσότερο από την πανδημία.

Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΠΛΑΣΜΑ

Εξίσου αποτελεσματική αποδεικνύεται και η χορήγηση πλάσματος ιαθέντων από τη νόσο COVID-19, καθώς τα ευρήματα από μεγάλες διεθνείς μελέτες δείχνουν μείωση της θνησιμότητας χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συγκεκριμένα, στη μεγαλύτερη μελέτη μέχρι σήμερα μελετήθηκε η ασφάλεια της μεθόδου σε 5.000 ασθενείς με σοβαρή μορφή της νόσου (το 66% νοσηλεύτηκε σε ΜΕΘ) σε νοσοκομεία των ΗΠΑ. Η εμφάνιση παρενεργειών τις πρώτες τέσσερις ώρες μετά τη χορήγηση του πλάσματος ήταν <1%,





Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των θεραπειών, η επιστημονική κοινότητα θεωρεί ότι η αποτροπή μιας νέας πανδημίας COVID-19 είναι εφικτή μόνο με ένα αποτελεσματικό εμβόλιο. Ηδη είναι σε στάδιο κλινικών δοκιμών 11 υποψήφια εμβόλια και τα προκαταρκτικά στοιχεία που έρχονται στο φως για κάποια εξ αυτών χαρακτηρίζονται «ενθαρρυντικά»

κάτι που επιβεβαιώνει και στους ασθενείς με COVID-19 την ασφάλεια της θεραπείας. Στη δεύτερη μελέτη, πάλι στις ΗΠΑ, που αν και είναι η μεγαλύτερη μέχρι σήμερα για την οποία έχουν αναφερθεί αποτελέσματα της θεραπείας με πλάσμα, μετείχαν μόνο 39 ασθενείς. Οι ασθενείς ήταν κατά 54% παχύσαρκοι (BMI>30) και το 18% ήταν καπνιστές. Η χορήγηση πλάσματος οδήγησε σε σταθεροποίηση ή βελτίωση της κατάστασής τους όσον αφορά την ανάγκη τους για οξυγονοθεραπεία. Ωστόσο, το σημαντικότερο στοιχείο της μελέτης είναι ότι το πλάσμα οδήγησε το 81% των ασθενών που δεν ήταν διασωληνωμένοι σε μεγαλύτερη επιβίωση σε σχέση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν πλάσμα.

Στην Ελλάδα, δέκα ασθενείς έχουν λάβει πλάσμα αίματος από ιαθέντες, στο πλαίσιο πολυκεντρικής μελέτης Φάσης 2 που βρίσκεται σε εξέλιξη από τις 28 Απριλίου σε έξι νοσοκομεία, με κύριο ερευνητή τον καθηγητή Θεραπευτικής Αιματολογίας-Ογκολογίας και πρύτανη του ΕΚΠΑ, **Αθανάσιο-Μελέτιο Δημόπουλο**. Το πρωταρχικό στοιχείο που θα καθορίσει την επιτυχία αυτής της προσέγγισης είναι η επιβίωση των ασθενών στις τρεις εβδομάδες, στον έναν μήνα, καθώς και στους δύο μήνες από την έναρξη στη μελέτη. Μέχρι σήμερα 193 δότες έχουν ελεγχθεί για την ύπαρξη αντισωμάτων έναντι του κορωνοϊού και 53 από αυτούς έχουν ήδη δωρίσει πλάσμα για χορήγηση σε ασθενείς.

Η ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Σε σημαντική μείωση της πιθανότητας διασωλήνωσης και κατά επέκταση της θνησιμότητας των ασθενών με COVID-19 συντελεί και η κολχικίνη, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ελληνικής μελέτης «GRECCO-19», που δημοσιεύθηκαν στο επιστημονικό περιοδικό «JAMA». Από τους 105 ασθενείς που

έλαβαν μέρος στη μελέτη, οι 55 έλαβαν επιπροσθέτως της βασικής φροντίδας και κολχικίνη, ένα καλά μελετημένο φάρμακο για τις αντιφλεγμονώδεις και άλλες ιδιότητές του (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία πολλών παθήσεων, όπως η ουρική αρθρίτιδα, ο μεσογειακός πυρετός, οι περικαρδίτιδες και η νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet). Οι ερευνητές, με επικεφαλής τον καθηγητή Καρδιολογίας του ΕΚΠΑ, **Σπύρο Δευτεραίο**, παρατήρησαν ότι εκ των 55 μόνο ένας χρειάστηκε διασωλήνωση. Πρακτικά, αυτό σημαίνει ότι η διασωλήνωση λόγω μεγάλης αναπνευστικής ανεπάρκειας ήταν λιγότερο πιθανή στους ασθενείς που έλαβαν κολχικίνη.

ΕΜΒΟΛΙΑ

Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των προαναφερόμενων θεραπειών, η επιστημονική κοινότητα θεωρεί ότι η αποτροπή μιας νέας πανδημίας COVID-19 είναι εφικτή μόνο με ένα αποτελεσματικό εμβόλιο. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, έως τις 16 Ιουνίου ήταν σε στάδιο κλινικών δοκιμών 11 υποψήφια εμβόλια, ενώ άλλα 128 βρίσκονται σε φάση προκαλινικής ανάπτυξης.

Επί του παρόντος, τα προκαταρκτικά στοιχεία που έρχονται στο φως για κάποια εξ αυτών των προσπαθειών χαρακτηρίζονται «ενθαρρυντικά». Το υποψήφιο εμβόλιο που ηγείται στην κούρσα είναι το AZD1222, αποτέλεσμα της συνεργασίας του Πανεπιστημίου της Οξφόρδης με τη φαρμακευτική εταιρεία AstraZeneca. Το AZD1222 βασίζεται σε έναν αδενοϊό που έχει σχεδιαστεί να μεταφέρει την πρωτεΐνη S («ακίδα») του SARS-CoV-2. Οι ερευνητές ελπίζουν ότι αυτός ο μηχανισμός θα εκπαιδεύσει το ανοσοποιητικό σύστημα να παράγει αντισώματα που θα εξουδετερώνουν την πρωτεΐνη S, την οποία χρησιμοποιεί ο ιός για να γαντζωθεί και να εισχωρήσει στα

ανθρώπινα κύτταρα. Ηδη βρίσκεται σε εξέλιξη κλινική δοκιμή Φάσης IIb/III του AZD1222 σε δείγμα 10.000 υγιών εθελοντών (18-55 ετών) στο Ηνωμένο Βασίλειο. Στις 20-21 Ιουνίου ξεκίνησε στη Βραζιλία αντίστοιχη κλινική δοκιμή. Ο εμβολιασμός αφορά σε 2.000 υγιείς εθελοντές από τον υγειονομικό τομέα του Σάο Πάολο και 1.000 άτομα από το Ρίο Ντε Τζανέιρο. Μια άλλη κλινική δοκιμή σε 30.000 υγιείς εθελοντές, 18-55 ετών, έχει προγραμματιστεί να πραγματοποιηθεί εντός του καλοκαιριού στις ΗΠΑ.

Αν το AZD1222 αποδειχθεί ασφαλές και αποτελεσματικό, οι πρώτες δόσεις που θα παραχθούν δεν αναμένεται να είναι διαθέσιμες για ευρεία εμπορική διάθεση νωρίτερα από τις αρχές του 2021. Σύμφωνα με τον παραγωγικό σχεδιασμό της AstraZeneca, έως τον Ιούλιο του 2021 σε κυλιόμενο ρυθμό θα έχουν παραχθεί 300 εκατομμύρια δόσεις του εμβολίου.

Τέλος, η αμερικανική βιοφαρμακευτική εταιρεία Moderna σε συνεργασία με το NIAID, ακολουθεί κατά πόδας τη βρετανική προσπάθεια. Το mRNA-1273 έχει ως βάση νουκλεοτιδία και με τη χρήση ενός νανοσωματιδίου λιπιδίων μεταφέρει το αγγελιαφόρο RNA (mRNA) της πρωτεΐνης S στα κύτταρα, όπου στη συνέχεια «μεταφράζεται» για να παρέχει ένα αντιγόνο στο ανοσοποιητικό σύστημα. Στις 11 Ιουνίου οριστικοποιήθηκε το πρωτόκολλο για τη Φάση 3 της κλινικής δοκιμής βάσει των σχετικών οδηγιών του FDA. Στη Φάση 3, που θα πραγματοποιηθεί σε πολλά κλινικά κέντρα των ΗΠΑ υπό την εποπτεία του NIAID, προβλέπεται να συμπεριληφθούν περίπου 30.000 υγιείς εθελοντές, 18 ετών και άνω. Η Moderna έχει ήδη ολοκληρώσει την παραγωγή του αριθμού των δόσεων που απαιτούνται για την κλινική δοκιμή, αφού η έναρξή της αναμένεται τον Ιούλιο. Σε συνεργασία με την ελβετική βιοφαρμακευτική εταιρεία Lonza σχεδιάζει να παράγει από 500 εκατομμύρια έως και ένα δισεκατομμύριο δόσεις του mRNA-1273 σε ετήσια βάση εντός του 2021.