

## Δημόπουλος: Όλα όσα γνωρίζουμε για τη θεραπεία της COVID-19

Μπορούμε να είμαστε συγκρατημένα αισιόδοξοι, η αντιμετώπιση της νόσου covid-19 έχει βελτιωθεί, όμως, ακόμα οι ασθενείς με σοβαρή Covid-19 έχουν υψηλό κίνδυνο θανάτου, δηλώνει στο ΑΠΕ-ΜΠΕ ο πρόεδρος του ΕΚΠΑ Θάνος Δημόπουλος, σχετικά με τη θεραπευτική αντιμετώπιση του κορωνοϊού. «Η ανάπτυξη ενός αποτελεσματικού αντι-ϊικού φαρμάκου στο άμεσο μέλλον δεν φαίνεται ρεαλιστικό σενάριο, και θα χρειαστεί ακόμα εντατική έρευνα πάνω στον τομέα».

Περίπου ένα χρόνο από την εμφάνιση του άγνωστου, αόρατου και επικίνδυνου, για ολόκληρη την ανθρωπότητα, ιού, που σήμανε συναγερμό σχεδόν στο σύνολο της ιατρικής επιστημονικής κοινότητας έχουν πραγματοποιηθεί άλματα στην αντιμετώπισή του. Εμβόλια για την πρόληψη έχουν ήδη εγκριθεί και η θεραπεία της νόσου έχει εξελιχθεί, αναφέρει ο κ. Δημόπουλος, αναλύοντας στο ΑΠΕ-ΜΠΕ όλα τα νεότερα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της COVID-19.

**Τι έχει επιτευχθεί έπειτα από 10 μήνες στον θεραπευτικό τομέα**

«Σε αυτό το μικρό χρόνο των 10 μηνών η θεραπεία της νόσου έχει εξελιχθεί και οι γιατροί σήμερα είναι σε θέση να αντιμετωπίσουν τους ασθενείς αποτελεσματικότερα χρησιμοποιώντας νέα αλλά και παλαιότερα φάρμακα, αλλά και τροποποιώντας την στρατηγική στην αντιμετώπιση ορισμένων επιπλοκών. Οι γιατροί χρησιμοποιούν πιο συχνά μη επεμβατικές μεθόδους για τη χορήγηση συμπληρωματικού οξυγόνου π.χ. μεγάλη συγκέντρωση οξυγόνου με υψηλή ροή και εφύγραση με ρινικό καθετήρα μέσω ειδικής συσκευής (high nasal flow), αλλά και άλλες στρατηγικές όπως π.χ. την τοποθέτηση σε πρηνή θέση, με παράλληλη χορήγηση υψηλών συγκεντρώσεων οξυγόνου, ενώ στους διασωληνωμένους ασθενείς η επιλογή των ρυθμίσεων του αναπνευστήρα με βάση τους κανόνες του προστατευτικού αερισμού έχει φανεί ότι βελτιώνει την επιβίωση. Οι διαταραχές της πήξης είναι συχνές με αποτέλεσμα θρόμβωση ή εμβολές (π.χ. πνευμονική εμβολή).

Έτσι, σήμερα θεωρείται απαραίτητη η προφυλακτική χορήγηση αντιπηκτικών, που φαίνεται ότι είναι μία από τις παρεμβάσεις που βελτιώνει την επιβίωση. Θεραπείες που στοχεύουν στην υπερβολική φλεγμονή που προκαλείται από την αντίδραση έναντι του SARS-CoV-2 βελτιώνουν την επιβίωση. Τα κορτικοστεροειδή, όπως η υδροκορτιζόνη και η δεξαμεθαζόνη, έχουν αντιφλεγμονώδη δράση και ελαττώνουν σημαντικά την θνητότητα όσο και την πιθανότητα διασωλήνωσης, σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας ή σοβαρή Covid-19. Άλλα αντιφλεγμονώδη φάρμακα, όπως το ειδικό αντιφλεγμονώδες baricitinib σε συνδυασμό με το αντι-ϊικό remdesivir ελαττώνει κάπως το χρόνο «ανάρρωσης». Η χορήγηση πλάσματος από αναρρώσαντες ασθενείς που περιέχει αντισώματα ένα-



ντι του SARS-CoV-2 μπορεί να βοηθήσει ασθενείς με μέτριας βαρύτητας ή σοβαρή νόσο. Η ανάπτυξη ειδικών αντισωμάτων έναντι του ιού, που παράγονται στο εργαστήριο, έχει προχωρήσει και τα αποτελέσματα δείχνουν ότι μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα του ιού και βελτιώνουν τα συμπτώματα στους ασθενείς με ήπια COVID. Η Ρεμδεσιβίρη (remdesivir) είναι ένα αντι-ϊικό φάρμακο το οποίο ελαττώνει τη διάρκεια της νοσηλείας και τον χρόνο μέχρι την κλινική βελτίωση, αν και δεν φαίνεται να μειώνει την πιθανότητα θανάτου, και έχει εγκριθεί για τη θεραπεία ασθενών με COVID-19 που έχουν ανάγκη νοσηλείας».

**Τα βασικά φάρμακα**

Ο κ. Δημόπουλος εξηγεί ότι τα βασικά φάρμακα σήμερα είναι το remdesivir και η δεξαμεθαζόνη: «και τα δύο έχουν ένδειξη για χορήγηση σε ασθενείς που έχουν ανάγκη νοσηλείας και ήπια ή σοβαρά συμπτώματα της covid-19. Η δεξαμεθαζόνη, σε δοσολογία και θεραπευτικό σχήμα που καθορίστηκαν στην μεγάλη κλινική μελέτη RECOVERY (δηλαδή 6 mg μία φορά την ημέρα, μέχρι 10 ημέρες), έχει φανεί ότι ελαττώνει την πιθανότητα θανάτου από την νόσο. Η χορήγηση της δεξαμεθαζόνης σε ασθενείς με ήπια συμπτώματα δεν βελτιώνει την έκβαση. Το remdesivir, με βάση τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών δεν φαίνεται να ελαττώνει την πιθανότητα θανάτου, αλλά να ελαττώνει τον χρόνο μέχρι την βελτίωση των συμπτωμάτων της νόσου. Η χρήση του φαρμάκου αυτού σχετικά νωρίτερα στην πορεία της νόσου ίσως βελτιώνει και την αποτελεσματικότητά του. Το remdesivir χορηγείται ενδοφλεβίως και η χορήγηση του για 5 ημέρες (έναντι 10 ημερών) αρκεί. Αναπόσπαστο της θεραπείας αποτελεί και η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής, σε όλους τους νοσηλεύομενους ασθενείς με covid-19. Φυσικά, η χορήγηση της κατάλληλης ποσότητας συμπληρωματικού οξυγόνου ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς, με την κατάλληλη συσκευή χορήγησης, και η παρακολούθηση για πιθανή ανάγκη διασωλήνωσης και μηχανικής υποστήριξης είναι κρίσιμοι παράμετροι της θεραπείας, μαζί με τα υπόλοιπα υποστηρικτικά μέτρα (υγρά, ηλεκτρολύτες, αρτηριακή πίεση, επίπεδα γλυκόζης, αντιμετώπιση πυρετού κ.α.). Η αντιμετώπιση επιπλοκών από άλλα συστήματα (π.χ.,

καρδιά, νεφρούς), μπορεί επίσης να χρειαστεί ειδικές θεραπευτικές παρεμβάσεις».

**Τι είναι τα μονοκλωνικά αντισώματα και πώς λειτουργούν;**

«Τα μονοκλωνικά αντισώματα αποτελούν βασικό συστατικό της φυσικής απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι του στο SARS-CoV-2, αλλά απαιτείται χρόνος (συνήθως 7-14 μέρες) και ένα ικανό ανοσοποιητικό σύστημα. Τα αντισώματα συνδέονται με τις πρωτεΐνες του ιού και τον αναστέλλουν. Ένας τρόπος να χορηγηθούν έτοιμα αντισώματα σε έναν ασθενή που δεν έχει ακόμα προλάβει (ή δεν μπορεί) να φτιάξει τα δικά του αντισώματα είναι με τη χρήση πλάσματος από το αίμα ασθενών που ανέρρωσαν από την COVID-19, που περιέχει έτοιμα αντισώματα, και που ήταν αποτελεσματικά (εφόσον καταπολέμησαν τον ιό και ο ασθενής ανέρρωσε). Ένας άλλος τρόπος χρήσης των αντισωμάτων είναι η παρασκευή τους στο εργαστήριο και η μαζική παραγωγή ειδικών αντισωμάτων κατά του ιού (με την μορφή μονοκλωνικών αντισωμάτων), που θα μπορούσαν να συμπληρώσουν την ανοσολογική απόκριση του οργανισμού. Αυτή η προσέγγιση έχει αποδειχθεί επιτυχής έναντι άλλων ασθενειών, και ορισμένων λοιμώξεων. Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πολλά υποσχόμενες θεραπείες αλλά το εάν είναι πράγματι αποτελεσματικά, και σε ποιους ασθενείς, παραμένει ασαφές. Αυτό που φαίνεται ξεκάθαρα είναι ότι τα μονοκλωνικά αντισώματα που ήδη αναπτύσσονται και που βρίσκονται σε προχωρημένες κλινικές δοκιμές (όπως της Regeneron και της Lilly), δεν βελτιώνουν την έκβαση σε ασθενείς με σοβαρή νόσο. Με βάση τα αποτελέσματα των μελετών τα μονοκλωνικά αντισώματα έλαβαν άδεια από τον FDA για ενδοφλέβια χορήγηση νωρίς στην πορεία της νόσου σε ασθενείς με ήπια ή μέτριας βαρύτητας συμπτώματα που όμως διατρέχουν υψηλό κίνδυνο σοβαρής νόσου ή νοσηλείας».

**Πλάσμα από ιαθέντες**

Όπως σημειώνει ο πρόεδρος του ΕΚΠΑ, «πρόκειται για μία πολυκεντρική μελέτη φάσεως II η οποία είναι σε εξέλιξη. Γίνεται συλλογή πλάσματος από ασθενείς που έχουν νοσήσει από COVID-19, έχουν αναρρώσει και έχουν αναπτύξει αντισώματα. Στη συνέχεια το πλάσμα αυτό κρυοκαταψύχεται και χορηγείται σε ασθενείς που πάσχουν οξέως από COVID-19, και οι οποίοι πληρούν κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια μετριας ή σοβαρής νόσου COVID-19. Προς το παρόν έχει ήδη χορηγηθεί πλάσμα σε περισσότερους από 70 ασθενείς. Τα δεδομένα της μελέτης είναι υπό ανάλυση».

**Πρωτόκολλα θεραπείας**

«Υπάρχουν πρωτόκολλα θεραπείας που ακολουθούνται σε γενικές γραμμές από την συντριπτική πλειοψηφία των νοσοκομείων σε όλο τον κόσμο όπως π.χ η χορήγηση της κορτιζόνης, αντιπηκτική αγωγής κ.α.. Ορισμένα άλλα φάρμακα όπως το

remdesivir δεν είναι διαθέσιμα σε όλο τον κόσμο (στην Ελλάδα είναι διαθέσιμο). Όμως υπάρχουν και διαφοροποιήσεις ανάλογα με τοπικές πρακτικές, π.χ το είδος και η δοσολογία της αντιπηκτικής αγωγής μπορεί να είναι κάπως διαφορετικές, οι στρατηγικές χορήγησης οξυγόνου επίσης».

#### **Ο ρόλος του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ)**

«Ο ΠΟΥ προσπαθεί να συντονίσει τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών που θα βοηθήσουν στην ανάπτυξη αποτελεσματικών σχημάτων θεραπείας. Από την αρχή του 2020, ο ΠΟΥ ξεκίνησε μεγάλες κλινικές δοκιμές ορισμένων φαρμάκων που μπορεί να είχαν τουλάχιστον κάποια μέτρια επίδραση στη θνησιμότητα με βάση τα τότε προκαταρκτικά αποτελέσματα: τα φάρμακα αυτά ήταν το remdesivir, η υδροξυχλωροκίνη (hydroxychloroquine), η lopinavir και η ιντερφερόνη-β 1α (interferon beta-1a). Ο σχεδιασμός αυτών των μελετών ήταν από την αρχή ευέλικτος ώστε να επιτρέψει την αξιολόγηση όσο το δυνατόν περισσότερων θεραπειών, με αυστηρά επιστημονικά κριτήρια, αλλά επιτρέπει και την ταχεία απόρριψη των μη αποτελεσματικών φαρμάκων, ώστε να αξιολογηθούν άλλα, ελπιδοφόρα, χωρίς καθυστέρηση. Έτσι, η υδροξυχλωροκίνη, η λοπιναβίρη και η ιντερφερόνη, με βάση τα αποτελέσματα των μελετών της ΠΟΥ, απορρίφθηκαν και σταμάτησε η περαιτέρω δοκιμή τους, ενώ τα μονοκλωνικά αντισώματα, προστίθενται στην αξιολόγηση. Αυτή η προσπάθεια σε παγκόσμιο επίπεδο, σε τόσο μικρό χρονικό διάστημα αποτελεί ένα σημαντικό επίτευγμα».

#### **«Μπορούμε να είμαστε συγκρατημένα αισιόδοξοι»**

«Με βάση τις τελευταίες εξελίξεις μπορούμε να είμαστε συγκρατημένα αισιόδοξοι. Η αντιμετώπιση της νόσου έχει βελτιωθεί όμως ακόμα οι ασθενείς με σοβαρή Covid-19 έχουν υψηλό κίνδυνο θανάτου. Επιπλέον, οι μακροχρόνιες επιπλοκές θα αποτελέσουν ένα πρόβλημα που θα αντιμετωπίσουν σταδιακά τα συστήματα υγείας. Ορισμένες από τις θεραπείες έχουν δείξει κάποια θετικά αποτελέσματα, αλλά σε καμία περίπτωση δεν έχουν εξουδετερώσει τους κινδύνους από την νόσο. Η ανάπτυξη ενός αποτελεσματικού αντι-ϊκού φαρμάκου στο άμεσο μέλλον δεν φαίνεται ρεαλιστικό σενάριο, και θα χρειαστεί ακόμα εντατική έρευνα πάνω στον τομέα. Πρέπει επίσης να έχουμε υπόψη μας ότι αυτός ο νέος ιός βρίσκεται μαζί μας μόλις 10-12 μήνες, διάστημα εξαιρετικά μικρό για να τον αντιμετωπίσουμε με νέα αντι-ϊκά φάρμακα. Παρόλα αυτά η πρόοδος είναι εξαιρετική αν σκεφτεί κανένας το προηγούμενο άλλων λοιμώξεων από ιούς (πχ HIV, γρίπης), για τους οποίους χρειάστηκαν δεκαετίες για την κατανόηση και την αντιμετώπιση τους. Η ανάπτυξη αποτελεσματικών εμβολίων είναι μάλλον η πιο σημαντική εξέλιξη για την αναχαίτιση της νόσου».

