

# Το εμβόλιο Νοναναξ είναι ασφαλές και αποτελεσματικό έναντι της COVID-19

Πηγή: ΘΕΣΣΑΛΙΑ Σελ.: 24 Ημερομηνία έκδοσης: 23-06-2021

Αρθρογράφος: Επιφάνεια 1057.11 cm<sup>2</sup> Κυκλοφορία: 0

Θέματα: ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΠΡΥΤΑΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ



## Το εμβόλιο Νοναναξ είναι ασφαλές και αποτελεσματικό έναντι της COVID-19



ΤΟΥ ΘΑΝΟΥ ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ, πρύτανη ΕΚΠΑ

Οι ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Θεοδώρα Φαλοπούλου, Γιάννης Ντάνασης, Πάνος Μαλανδράκης και Θάνας Δημόπουλος (πρύτανης ΕΚΠΑ) συνοψίζουν την πρόσφατη ανακοίνωση του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (NIH) των ΗΠΑ σχετικά με την κλινική μελέτη PREVENT-19. Τα αποτελέσματα κλινικής μελέτης φάσης 3, στην οποία συμμετείχαν 29.960 ενήλικες εθελοντές στις Ηνωμένες Πολιτείες και το Μεξικό δείχνουν ότι το ερευνητικό εμβόλιο NVX-CoV2373 της Νοναναξ είχε 90,4% αποτελεσματικότητα ως προς την πρόληψη της συμπτωματικής νόσου COVID-19. Ακόμα πιο σημαντικό είναι ότι το νέο εμβόλιο έδειξε 100% προστασία από COVID-19 μέτριας και σοβαρής βαρύτητας. Σε άτομα με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών από την COVID-19 (άτομα 65 ετών και άνω, άτομα κάτω των 65 ετών με ορισμένες συννοσηρότητες ή με πιθανή τακτική έκθεση στον SARS-CoV-2), το εμβόλιο έδειξε 91% αποτελεσματικότητα ως προς την πρόληψη της συμπτωματικής νόσου COVID-19. Τα δεδομένα ασφαλείας δείχνουν ότι το εμβόλιο από διερευνηθέν ήταν γενικά καλά ανεκτό. Ο ήπιος έως μέτριος πόνος και η ευαισθησία στο σημείο της ένεσης ήταν τα πιο κοινά εντοπιζόμενα συμπτώματα μεταξύ των συμμετεχόντων. Η κόπωση, ο πονοκέφαλος και ο μικρός πόνος που κράτησε λιγότερο από δύο ημέρες ήταν τα πιο συνηθισμένα συστηματικά συμπτώματα που εμφάνισαν οι εμβολιασθέντες. Η δοκιμή PREVENT-19 ξεκίνησε στα τέλη Δεκεμβρίου 2020 και συμπεριελάβε ενήλικες εθελοντές από 119 διαφορετικά κέντρα. Οι συμμετέχοντες έλαβαν τυχαία με αναλογία 2:1 είτε το νέο εμβόλιο είτε το εικονικό φάρμακο σε δύο δόσεις με απόσταση 21 ημερών. Η κλινική δοκιμή ήταν διπλά τυφλή, δηλαδή ούτε οι ερευνητές ούτε οι συμμετέχοντες ήξεραν ποιος έλαβε το υποψιφίο εμβόλιο. Η μελέτη PREVENT-19 σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει εάν το NVX-CoV2373 μπορεί να αποτρέψει τη συμπτωματική νόσο COVID-19 επτά ή περισσότερες ημέρες μετά τη δεύτερη δόση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της παρούσας ανάλυσης βασίζονται σε 77 περιπτώσεις συμπτωματικής λοίμωξης COVID-19 που οι ερευνητές κατέγραψαν μεταξύ των συμμετεχόντων στη δοκιμή από τις 25 Ιανουαρίου 2021 έως τις 30 Απριλίου 2021. Πιο συγκεκριμένα, οι ερευνητές κατέγραψαν 63 περιπτώσεις μεταξύ των περίπου 10.000 συμμετεχόντων που έλαβαν εικονικό φάρμακο και 14 περιπτώσεις μεταξύ των περίπου 20.000 συμμετεχόντων που έλαβαν το νέο εμβόλιο. Από τις 63 περιπτώσεις COVID-19 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, οι ερευνητές ταξινόμησαν τις 10 ως μέτριου βαθμού σοβαρότητας και τέσσερις ως σοβαρές. Δεν υπήρχαν περιπτώσεις μέτριας βαρύτητας ή σοβαρής νόσου στην ομάδα των εμβολιασμένων με το NVX-CoV2373. Το NVX-CoV2373 είναι ένα εμβόλιο υπομονάδας που κατασκευάζεται από μια σταθεροποιημένη μορφή της πρωτεϊνικής ακίδας S του SARS-CoV-2 με τη χρήση τεχνολογίας νανοσωματιδίων. Τα συγκεκριμένα πρωτεϊνικά αντιγόνα που εμπιρεύονται στο εμβόλιο δεν μπορούν να αναπαραχθούν ή να προκαλέσουν COVID-19. Το εμβόλιο περιέχει επίσης ένα ανοσοενισχυτικό ώστε να ενισχύσει την ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος και τη δημιουργία ανοσοϊκής μνήμης. Μια εφάπαξ δόση εμβολίου περιέχει 5 μικρογραμμάρια (mcg) πρωτεΐνης και 50 mcg ανασυνθετικού.

Το NVX-CoV2373 χορηγείται με ένεση σε υγρή μορφή και μπορεί να αποθηκευτεί και να διανεμηθεί σε θερμοκρασίες πάνω από την κατάψυξη (1,7°C έως 7,5°C). Το εμβόλιο χορηγείται ως δύο ενδομυϊκές ένεσεις σε απόσταση 21 ημερών.

### Βελτίωση της επιβίωσης με χορήγηση πλάσματος ιαθέντων σε ασθενείς με αιματολογικές νεοπλασίες και λοίμωξη COVID-19

Η COVID-19 αποτελεί μία απειλητική για τη ζωή λοίμωξη για ορισμένες κατηγορίες ασθενών όπως αυτών με συννοσηρότητες, καθώς και ασθενών με μειωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Η παραγωγή αντισωμάτων αποτελεί μία βασική συνιστώσα της ανοσολογικής απάντησης, η οποία είναι απαραίτητη για τον επιτυχή έλεγχο της λοίμωξης. Επιπλέον, η διέγερση της παραγωγής αντισωμάτων μέσω του εμβολιασμού κατά του SARS-CoV-2, είναι πολύ σημαντική για την πρόληψη της λοίμωξης. Η χρήση του πλάσματος ιαθέντων, το οποίο λαμβάνεται από πλήρως αναρρώσαντες εθελοντές δότες πλάσματος και το οποίο περιέχει υψηλούς τίτλους αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2, αποτελεί μία θεραπευτική επιλογή που έχει ήδη ευρέως δοκιμασθεί από την έναρξη της πανδημίας σε πολλά κέντρα. Τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών διαφέρουν, πιθανότατα λόγω διαφορετικών πληθυσμών ασθενών και διαφορετικών μεθοδολογιών. Υπάρχουν πάντως αρκετές μελέτες παρατήρησης που δείχνουν ότι η θεραπεία αυτή είχε σαν αποτέλεσμα τη βελτίωση της κλινικής κατάστασης των ασθενών και σε ορισμένες περιπτώσεις τη βελτίωση της επιβίωσης. Σε μία πρόσφατη δημοσίευση στο διεθνές περιοδικό «Microorganisms» τον Απρίλιο 2021, στο ομότιμο ερευνητικό του ΕΚΠΑ με τη συμμετοχή των καθηγητών και καθηγητριών της Ιατρικής Σχολής Βασιλική Παπά, Ευάγγελος Τέρπος, Αναστασία Αντωνιάδου, Αναστασία Κοτανίδου, Μαρίνα Πολίτου, Ιωάννη Καλογριανή, Γαρυφαλλιά Παυλάκου, Αριστοτέλη Μπάγια, Σωτήριου Τσιόδρα και Θάνα Δημόπουλου (πρύτανης ΕΚΠΑ), μιας προοπτικής μελέτης που διεξήχθη σε 5 Νοσοκομεία της Αθήνας, ανακοινώθηκαν τα αρχικά αποτελέσματα της χορήγησης πλάσματος ιαθέντων, στους πρώτους 60 ασθενείς. Η μελέτη περιελάβε ασθενείς με σοβαρή μορφή της νόσου και με διάκριση συμπτωμάτων μικρότερη των 10 ημερών, καθώς και διασωληνωμένους ασθενείς για χρονική διάρκεια μικρότερη των 72 ωρών. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η χορήγηση πλάσματος ιαθέντων σε νοσηλευόμενους ασθενείς με σοβαρή μορφή COVID-19 είχε πολύ θετικά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, σε 60 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν πλάσμα ιαθέντων και την καθιερωμένη θεραπεία, σε σύγκριση με μία ομάδα 59 ασθενών που είχαν τα ίδια κλινικά χαρακτηριστικά και έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία χωρίς πλάσμα, έδειξε ότι η θνητότητα των ασθενών που έλαβαν πλάσμα ήταν μικρότερη (3,4% σε σύγκριση με 13,6% στην ομάδα ελέγχου) στη διάρκεια παρακολούθησης της μελέτης. Επίσης η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν πλάσμα ιαθέντων είχαν σημαντικά μικρότερο κίνδυνο θανάτου, σημαντικά καλύτερη επιβίωση και σημαντικά μεγαλύτερες πιθανότητες να αποσωληνωθούν. Επιπλέον οι υψηλοί τίτλοι αντισωμάτων στο πλάσμα ιαθέντων, είχαν σαν αποτέλεσμα τη σημαντικά καλύτερη επιβίωση των ασθενών. Η μελέτη έχει ολοκληρωθεί με την έναρξη 113 ασθενών και τα αποτελέσματα αναμένονται με ενδιαφέρον.

Αν και η ευεργετική χορήγηση πλάσματος δεν έχει επιβεβαιωθεί από μεγάλους τυχαίοποιημένους μελέτες, εντούτοις μία αναδρομική ανάλυση 3.082 ασθενών στις ΗΠΑ που έλαβαν πλάσμα ιαθέντων για σοβαρή COVID-19 ευωρίσ από την έναρξη των συμπτωμάτων, έδειξε σημαντική μείωση της θνητότητας για τους μη διασωληνωμένους ασθενείς που έλαβαν πλάσμα, το οποίο περιείχε υψηλούς τίτλους αντι-SARS-CoV-2 αντισωμάτων. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά το FDA τροποποίησε την αδειοδότηση για επίτευξη χορήγησης πλάσματος ιαθέντων που περιέχει υψηλούς τίτλους αντισωμάτων σε ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη COVID-19 και ενωρίς στην πορεία της νόσου



κάθως και για ασθενείς οι οποίοι έχουν μειωμένη ικανότητα παραγωγής αντισωμάτων λόγω ανοσοκαταστολής. Οι ασθενείς με αιματολογικές νεοπλασίες παρουσιάζουν σοβαρές διαταραχές της ανοσίας τους είτε λόγω της ασθένειας είτε λόγω χορήγησης θεραπείας με παράγοντες που καταστέλλουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και οδηγούν μεταξύ άλλων και στη μειωμένη παραγωγή αντισωμάτων. Η ανεπάρκεια αυτή του ανοσοποιητικού συστήματος στους ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες (όπως Χρόνια Λεμφοκυτταρική, Πολλαπλούν Μυέλωμα, Οξείες Λευκαίμιες, Λεμφώματα και άλλα) έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα επιπλοκών της COVID-19 και την αυξημένη θνητότητα των ασθενών. Με βάση το δεδομένο αυτό ερευνητές από το Vanderbilt University στο Nashville των ΗΠΑ, εκπόνησαν αναδρομική πολυκεντρική μελέτη χορήγησης πλάσματος ιαθέντων σε νοσηλευόμενους ασθενείς με αιματολογικές νεοπλασίες και COVID-19. Τα δεδομένα των ασθενών ελήφθησαν από την κοινή βάση καταγραφής ασθενών με COVID-19 και καρκίνου. Τα αποτελέσματα της μελέτης ανακοινώθηκαν στο περιοδικό JAMA Oncology στις 17 Ιουλίου 2021 με πρώτο συγγραφέα τον Michael A. Thompson. Ο στόχος της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η θνητότητα την ημέρα 30, 134 ασθενών με αιματολογικές νεοπλασίες και COVID-19 που έλαβαν την ενδοκινούμενη αγωγή σε συνδυασμό με πλάσμα ιαθέντων. Οι ασθενείς συγκρίθηκαν με ομάδα ελέγχου 823 ασθενών με τα ίδια κλινικά χαρακτηριστικά, που έλαβαν μόνο την ενδοκινούμενη αγωγή. Η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι η χορήγηση πλάσματος είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση του κινδύνου θανάτου την 30η ημέρα κατά 40%, τη σημαντική μείωση κατά 60% της θνητότητας για τους 338 ασθενείς που νοσηλεύονταν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, καθώς τη σημαντική μείωση της θνητότητας κατά 68%, για τους 227 ασθενείς που χρειαζόνταν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Τα ευνοϊκά αυτά αποτελέσματα αναμένεται να επιβεβαιωθούν μέσα από τυχαίοποιημένες μελέτες και για τον σκοπό αυτό σχεδιάζεται στην Αθήνα μία νέα τυχαίοποιημένη μελέτη ασθενών με αιματολογικές νεοπλασίες, οι οποίοι νοσηλεύονται με μέτρια ή σοβαρή μορφή της COVID-19 και οι οποίοι κατά τυχαίο τρόπο, θα λάβουν την ενδοκινούμενη αγωγή σε συνδυασμό με πλάσμα ιαθέντων ή μόνο την ενδοκινούμενη αγωγή. Η μελέτη πρόκειται σύντομα να ξεκινήσει υπό την αιγίδα της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, με κύριους ερευνητές τις καθηγήτριες Βασιλική Παπά και Μαρίνα Πολίτου και τον καθηγητή Ευάγγελο Τέρπο και τη συμμετοχή 5 νοσοκομείων των Αθηνών που χειρίζονται ασθενείς με αιματολογικές νεοπλασίες. Η μελέτη αυτή αναμένεται να στοχευθεί στην ένδειξη για τη χορήγηση της θεραπείας με πλάσμα ιαθέντων, σε αυτή την ευάλωτη ομάδα ασθενών με μειωμένη ικανότητα παραγωγής αντισωμάτων και συνεπώς μη ικανοποιητικό έλεγχο της λοίμωξης COVID-19.

### Η μετροφομίνη, ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο αντιδιαβητικό φάρμακο, μπορεί να μειώνει τη φλεγμονή του αναπνευστικού συστήματος στην COVID-19

Η μετροφομίνη είναι ένα ευρέως συνταγογραφούμενο αντιδιαβητικό φάρμακο. Χρησιμοποιείται ως πρώτης γραμμής φαρμακευτική αγωγή για τον σακχαρώδη

διαβήτη τύπου 2, που πλήττει περίπου 10% του γενικού ενήλικου πληθυσμού των δυτικών κοινωνιών. Η μετροφομίνη μειώνει την ενδογενή νεογλυκογένεση και αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, μειώνοντας έτσι τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι μπορεί να παρουσιάζει και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Σε μία πειραματική μελέτη σε ποντικούς που δημοσιεύτηκε πρόσφατα ([https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(21\)00210-7](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(21)00210-7)), ερευνητές από τις ΗΠΑ εντόπισαν τον μοριακό μηχανισμό αντιφλεγμονώδους δράσης της μετροφομίνης και απέδειξαν ότι μπορεί να μειώνει τη φλεγμονή από SARS-CoV-2, τον ιό που προκαλεί COVID-19, στο αναπνευστικό σύστημα. Οι ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Σταυρούλα Πάσου (επίκουρη καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας), Θεοδώρα Φαλοπούλου (καθηγήτρια Θεραπευτικής-Προληπτικής Ιατρικής), Ευάγγελος Τέρπος (καθηγήτρια Αιματολογίας) και Θάνας Δημόπουλος (καθηγήτρια Θεραπευτικής-Αιματολογίας-Ογκολογίας και πρύτανης ΕΚΠΑ) συνοψίζουν τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής. Οι ερευνητές επικεντρώθηκαν σε ένα πειραματικό μοντέλο συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) σε ποντικούς. Το σύνδρομο αυτό είναι απειλητική κατάσταση για τη ζωή, κατά την οποία εισέρχεται υγρό στους πνεύμονες, περιορίζοντας την παροχή οξυγόνου σε ζωικά όργανα και καθιστώντας δύσκολη την αναπνοή. Το ARDS μπορεί να προκληθεί από βακτηριακές ή ιγενείς λοιμώξεις ή άλλα αίτια και είναι συχνά αιτία θανάτου σε ασθενείς που νοσηλεύονται με COVID-19. Διαπιστώθηκε ότι όταν χορηγήθηκε μετροφομίνη στους ποντικούς πριν ή μετά την έκθεση σε βακτηριακή ενδοτόξίνη ή στον ιό SARS-CoV-2, αυτό είχε ως αποτέλεσμα την αναστολή της έναρξης του ARDS και τη μείωση των συμπτωμάτων του.

Η χορήγηση μετροφομίνης οδήγησε επίσης σε σημαντική μείωση της θνητότητας των ποντικών. Από βιοχημική πλευράς, ανέστειλε την παραγωγή κυταροκινών, όπως IL-1 και IL-6, και τη δημιουργία ενός ανοσολογικού συμπλεγματος που είναι γνωστό διεθνώς στη βιβλιογραφία ως inflammasome. Οι συγκεκριμένες αυτές οι συμπλεγμένες οξείας βρεθεί πολύ αυξημένες στους πνεύμονες ασθενών που έχουν αποβιώσει από COVID-19. Κυταροκαλλιεργείες αποκάλυψαν ότι ο υποκείμενος μηχανισμός, με τον οποίο η μετροφομίνη επάγει την αντιφλεγμονώδη δράση της, είναι η μειωμένη παραγωγή ATP στα μιτοχόνδρια. Το ATP είναι το μόριο που χρησιμοποιεί τα μιτοχόνδρια για την αποθήκευση ενέργειας και είναι απαραίτητο για όλες τις κυτταρικές διεργασίες. Χαμηλότερες ποσότητες ATP οδηγούν στην αναστολή της σύνθεσης μιτοχονδριακού DNA, που αποτελεί κρίσιμο βήμα για την ενεργοποίηση του inflammasome και την παραγωγή κυταροκινών. Οι ερευνητές καταλήγουν ότι τα ευρήματα αυτά αναδεικνύουν τις θεραπευτικές δυνατότητες της μετροφομίνης στην COVID-19, σε άλλες καταστάσεις που οδηγούν σε ARDS, αλλά και σε παίκια νοσήματα, στα οποία παρατηρείται σκετική φλεγμονώδης ενεργοποίηση. Κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους, αρκετές αναδρομικές κλινικές μελέτες είχαν αναφέρει ότι η χρήση μετροφομίνης από διαβητικούς και παχύσαρκους ασθενείς πριν από την εισαγωγή στο νοσοκομείο για COVID-19 συσχετίστηκε με μειωμένη σοβαρότητα και θνησιμότητα. Τόσο ο διαβήτης, όσο και η παχυσαρκία είναι αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου για COVID-19 και συνεπώς είναι δυσμενέστερα αποτελέσματα. Η χρήση άλλων αντιδιαβητικών φαρμάκων όμως δεν φάνηκε να παράγει παρόμοιο θετικό αποτέλεσμα. Υπήρχε η υπόθεση για πιθανή αντιφλεγμονώδη δράση της μετροφομίνης, αλλά δεν είχε δοθεί έως τώρα κάποια συγκεκριμένη εξήγηση. Με την παρούσα μελέτη το επιστημονικό κοινό ξεκαθάρισε περισσότερο και δίδονται αιτιολογικά μηνύματα για την αύξηση των φαρμακευτικών επιλογών μας στην αντιμετώπιση της COVID-19. Μάλιστα, από άποψη από μετροφομίνη, ένα ασφαλές και χαμηλού κόστους φάρμακο που χρησιμοποιείται ήδη ευρέως στην αντιμετώπιση των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.