



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ)
«Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ανασκόπηση μελετών που προτείνουν θεραπεία για τη λοίμωξη
COVID-19**

Σοφία Λεοπούλου

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Νταλαμάγκα Μαρία, Ιατρός Βιοπαθολόγος, Καθηγήτρια Κλινικής Βιοχημείας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Συνεπιβλέποντες: 1. Χρυσούλα Δοξάνη, MSc, MD, PhD, Ακαδημαϊκός Υπότροφος στην Ιατρική Βιομετρία

2. Ιωάννης Στεφανίδης, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας

Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής

Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

2021



UNIVERSITY OF THESSALY
FACULTY OF HEALTH SCIENCES
SCHOOL OF MEDICINE

POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM (MSc)
«Research Methodology in Biomedicine, Biostatistics and Clinical Bioinformatics»

MASTER THESIS

A review of studies suggesting COVID-19 treatment

Sofia Leopoulou

Supervisor: Dalamaga Maria, Clinical Pathologist, Professor in Biological
Chemistry-Clinical Biochemistry, Athens Medical School

Co-supervisors:1. Chrysoula Doxani, MSc, MD, PhD, University Fellow in Medical
Biometry

2. Ioannis Stefanidis, Professor in Internal Medicine-Nephrology
Head, Nephrology Department
University of Thessaly, School of Medicine

2021

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	1
ABSTRACT	2
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ	3
A. ΑΓΓΛΙΚΑ	3
B. ΕΛΛΗΝΙΚΑ.....	4
B. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
Γ. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	5
Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	6
Δ1. Ρεμντεσιβίρη.....	6
Δ2. Ανοσορυθμιστικά.....	7
i. Γλυκοκορτικοειδή.....	7
ii. Μπαριστινίμπη.....	8
iii. Φάρμακα που στοχεύουν το μονοπάτι IL-6	8
Δ3. Μονοκλωνικά αντισώματα.....	10
i. Bamlanivimab-etesevimab	11
ii. Casirivimab-imdevimab	11
iii. Nanobodies	12
Δ4. Πολυκλωνικά αντισώματα	13
Πλάσμα ιαθέντων.....	13
Δ5. Αντιθρομβωτική προφύλαξη και θεραπεία.....	13
Θρομβοπροφύλαξη με ηπαρίνη ενδιάμεσης και standard δόσης	13
Δ6. Ειδικά αντιικά.....	14
i. ACE2 decoys	14
ii. Protease inhibitors	14
iii. Επαναστοχοποιημένα νουκλεοσίδια και νουκλεοσιδικά ανάλογα	15
Δ7. Άλλα επαναστοχοποιημένα φάρμακα.....	16
i. Κολχικίνη	16

ii. Υδροξυχλωροκίνη και Λοπιναβίρη/Ριτοναβίρη	17
iii. Αζιθρομυκίνη.....	17
iv. Ανθελονοσιακά.....	18
E. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	21
ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	23

A. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η ασθένεια του κορονοϊού 2019 (COVID-19) έχει εξαπλωθεί προκαλώντας απώλειες σε ολόκληρη την ανθρωπότητα. Πρόσφατα πραγματοποιήθηκαν πολυάριθμες δοκιμές για εύρεση φαρμάκων έναντι της νόσου, μερικών εκ των οποίων η αποτελεσματικότητα έχει αποδειχθεί, ενώ σε άλλα παραμένει αναπάντητη.

Στόχοι: Σκοπός της μελέτης είναι η εύρεση απαντήσεων ως προς το ποιες θεραπείες έναντι του COVID-19 είναι αποτελεσματικές.

Μέθοδοι: Οι μελέτες καθορίστηκαν μέσω αναζήτησης στις βάσεις PubMed, Embase και Cochrane Library. Χρησιμοποιήθηκαν MeSH terms όπως : SARS-CoV-2, COVID-19, ενώ έγιναν και άλλες αναζητήσεις με τον εξής τρόπο : "sars-cov-2"[MeSH Terms] OR "covid-19"[MeSH Terms] OR covid[Text Word], (((COVID-19 OR SARS-CoV-2) AND (drugs OR treatment)) AND (systematic review OR meta-analysis). Επιλέχθηκαν συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις. 86 μελέτες εξετάστηκαν αρχικά και επιλέχθηκαν για αξιολόγηση 51 άρθρα που πληρούσαν τα κριτήρια του εργαλείου AMSTAR.

Αποτελέσματα: Η ρεμντεσιβίρη είναι το πρώτο φάρμακο που εγκρίθηκε έναντι της σοβαρού νόσου του COVID-19. Το ενδιαφέρον πλέον στρέφεται σε επαναστοχοποιημένα φάρμακα καθώς και στη παθητική ανοσία (θεραπεία με πλάσμα ή μονοκλωνικά αντισώματα). Προοπτικές έχουν επίσης ειδικές αντι-ιικές θεραπείες που βρίσκονται υπό ανάπτυξη, η μινιπρωτεΐνη CTC-445.2d, αναστολείς πρωτεάσης, ανάλογα νουκλεοσιδίων, όπως π.χ. molnupiravir και ενώσεις όπως το zotatifin και το plitidepsin. Αυτοί οι αντι-ιικοί παράγοντες φαίνεται να είναι πολλά υποσχόμενοι, αλλά ακόμα απαιτούν σχολαστικές κλινικές δοκιμές προκειμένου να διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά τους.

Συμπέρασμα: Αν και έχουν βρεθεί αρκετές πιθανές θεραπείες , τα φάρμακα αυτά πρέπει να διερευνηθούν περισσότερο στο μέλλον προκειμένου να έχουμε πληρέστερη κατανόηση και αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της πανδημίας.

Λέξεις-κλειδιά: COVID-19, SARS-CoV-2, αντιική θεραπεία, μονοκλωνικά αντισώματα, μπαριστινίμπη , ρεμντεσιβίρη, φαβιπιραβίρη

ABSTRACT

Introduction: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has spread causing losses to all of the humanity. Numerous trials have recently been conducted to find drugs against the disease, some of which have been shown to be effective, while others remain controversial.

Objectives: The aim of the study is to find answers as to which COVID-19 therapies are effective.

Methods: The studies were determined by searching the PubMed, Embase and Cochrane Library databases. MeSH terms were used such as: SARS-CoV-2, COVID-19, as well as other searches as : "sars-cov-2"[MeSH Terms] OR "covid-19"[MeSH Terms] OR covid[Text Word], (((COVID-19 OR SARS-CoV-2) AND (drugs OR treatment)) AND (systematic review OR meta-analysis). Systematic reviews and meta-analyses were selected. 86 studies were initially reviewed and 51 articles that met the AMSTAR tool criteria were selected for evaluation.

Results: Remdesivir is the first drug approved for severe COVID-19 disease. The focus is now on repurposed drugs as well as passive immunity (treatment with convalescent plasma or monoclonal antibodies). There are also prospects for specific antiviral therapies under development, CTC-445.2d miniprotein, protease inhibitors, nucleoside analogs, e.g. molnupiravir and other possible treatments such as zotatifin and plitidepsin. These antiviral agents appear to be promising, but meticulous clinical trials are still needed to determine their efficacy and safety.

Conclusion: Although several possible treatments have been found, these drugs need to be further explored in the future in order to have a fuller understanding and more effective control of the pandemic.

Keywords: antiviral therapy ,baricitinib ,COVID-19, favipiravir ,monoclonal antibodies, remdesivir, SARS-CoV-2

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ

A. ΑΓΓΛΙΚΑ

ACE2.....	Angiotensin Converting Enzyme 2 (Μετατρεπτικό Ένζυμο της Αγγειοτενσίνης 2)
ACTT-2.....	Adaptive Covid-19 Treatment Trial 2 (Μελέτη για τον Covid-19 με προσαρμοστική θεραπεία)
ALT.....	Alanine aminotransferase (Αμινοτρανφεράση της Αλανίνης)
AMSTAR.....	A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews (Εργαλείο Αξιολόγησης Συστηματικών Ανασκοπήσεων)
ARDS.....	Acute respiratory distress syndrome (Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας)
CI.....	Confidence Interval (Διάστημα Εμπιστοσύνης)
COVID-19	Coronavirus disease 19 (Νόσος από Κορωνοϊό 19)
CRP	C-Reactive Protein (C αντιδρώσα πρωτεΐνη)
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (Εκτιμώμενος Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης)
EMA.....	European Medicinal Agencies (Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων)
EUA.....	Emergency Use Authorization (Άδεια για χρήση έκτακτης ανάγκης)
FDA.....	Food and Drug Administration (Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων)
IgG.....	Immunoglobulin G (Ανοσοσφαιρίνη G)
IDSA.....	Infectious Diseases Society of America (Εταιρεία Λοιμωδών Νοσημάτων της Αμερικής)
IL.....	Interleukin (Ιντερλευκίνη)
JAK.....	Januse Kinase (Κινάση Janus)
MERS.....	Middle East respiratory syndrome (Αναπνευστικό Σύνδρομο της Μέσης Ανατολής)
MeSH.....	Medical Subject Headings (Επικεφαλίδες Ιατρικών Θεμάτων)
NIH	National Institute of Health (Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας)
NSPs	Non Structural Proteins (Μη δομικές πρωτεΐνες)
RBD.....	Receptor-Binding Domain (Περιοχή Δέσμησης του Υποδοχέα)
RECOVERY	Randomized Evaluation of Covid-19 Therapy (Τυχαιοποιημένη Αξιολόγηση της Θεραπείας έναντι της νόσου Covid-19)
REMAP-CAP	Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia (Τυχαιοποιημένη, Ενσωματωμένη, Πολυπαραγοντική Προσαρμοστική Πλατφόρμα της μελέτης για την Πνευμονία της Κοινότητας)

RdRp..... RNA-dependent RNA polymerase (Εξαρτώμενη από το RNA, RNA πολυμεράση)
RNA Ribonucleic Acid (Ριβονουκλεϊκό Οξύ)
RTC..... Replication/transcription complex (Σύμπλεγμα αντιγραφής/μεταγραφής)
SARS-CoV-2 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (Οξύ Αναπνευστικό Σύνδρομο του Κορωνοϊού2)
SD..... Standard Deviation (Τυπική Απόκλιση)
VTE Venous Thromboembolism (Φλεβική Θρομβοεμβολή)

Β.ΕΛΛΗΝΙΚΑ

ΔΜΣ..... Δείκτης Μάζας Σώματος
ΜΕΘ..... Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
ΠΟΥ..... Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

B. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, τις τελευταίες δύο δεκαετίες, ο κόσμος έχει γνωρίσει τρεις επιδημίες κορωνοϊών. Η πρώτη ήταν ένα σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο λόγω του SARS - CoV που αναφέρθηκε το 2002 και το 2003. Το αναπνευστικό σύνδρομο Μέσης Ανατολής (MERS - CoV) ήταν η δεύτερη, το 2012.¹ Δυστυχώς, το ποσοστό θνησιμότητας του MERS αναφέρθηκε ως περίπου 34% σε μολυσμένους ασθενείς. Το ξέσπασμα κρουσμάτων πνευμονίας, το οποίο εμφανίστηκε αρχικά στο Hubei της Κίνας, εξελίχθηκε στην πανδημία του κορωνοϊού 2019 (COVID -19) . Η ασθένεια προκαλείται από τον κορωνοϊό - 2 του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου (SARS - CoV - 2) .Η πανδημία πρωτοεμφανίστηκε τον Δεκέμβριο του 2019 στη Γουχάν της Κίνας. Γενετικές εκτιμήσεις έδειξαν ότι ο SARS - CoV - 2 έχει παρόμοια δομή γονιδιώματος με την ομάδα coronaviruses 2 (κορωνοϊών) και ανήκει στην υποοικογένεια β - κορωνοϊών.¹Σε παγκόσμιο επίπεδο, έως τις 20 Αυγούστου 2021, έχουν καταγραφεί 209.876.613 επιβεβαιωμένα κρούσματα COVID-19, συμπεριλαμβανομένων 4.400.284 θανάτων, που αναφέρθηκαν στον ΠΟΥ. Έως τις 19 Αυγούστου 2021, έχουν χορηγηθεί συνολικά 4.562.256.778 δόσεις του εμβολίου.²

Παρά τον εντοπισμό διαφόρων επιλογών φαρμάκων, τα επιστημονικά στοιχεία εξακολουθούν να είναι σε εξέλιξη. Τα θεραπευτικά πρωτόκολλα περιλαμβάνουν υποστηρικτική συνήθη περίθαλψη, αντιικά, αντιβιοτικά, ανοσορυθμιστικά, ανθελονοσιακά φάρμακα, κορτικοστεροειδή, αντιρετροϊκά, πλάσμα ιαθέντων , ενώ νέες προτάσεις είναι ακόμα υπό δοκιμή όπως τα nanobodies . Καθώς ένας εκπληκτικά μεγάλος αριθμός συστηματικών ανασκοπήσεων δημοσιεύθηκαν σε σύντομο χρονικό διάστημα, αποφασίσθηκε να εκτιμηθεί με ακρίβεια η χρησιμότητα και η ποιότητά τους. Λαμβάνοντας υπόψη την καθημερινή αύξηση του πληθυσμού των πασχόντων ατόμων και το ποσοστό θνησιμότητάς τους, η μελέτη αυτή έχει σκοπό να συγκρίνει τις διαθέσιμες θεραπείες για να προσδιοριστούν οι τεκμηριωμένα υψηλής ποιότητας καθώς και τα κενά γνώσεων που ακόμα υπάρχουν στο τομέα αυτό.

Σε αυτήν την ανασκόπηση λοιπόν μελετήθηκαν κλινικές δοκιμές που δημοσιεύθηκαν για τη θεραπεία του COVID-19. Συνοψίσθηκαν οι πρόσφατες κλινικές εμπειρίες και τα αποτελέσματα των διάφορων θεραπειών με σκοπό να παρέχουν μια εικόνα των πιθανώς χρήσιμων φαρμάκων.

Γ. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

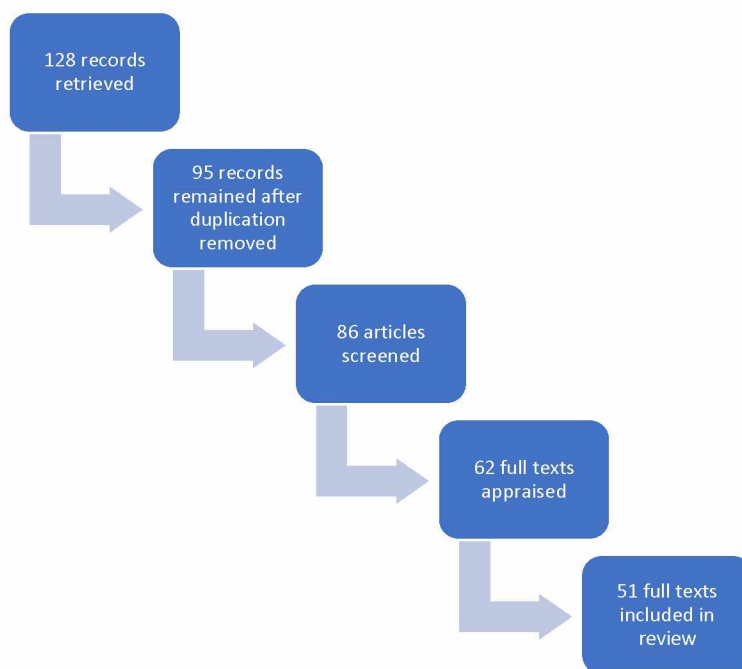
Οι μελέτες καθορίστηκαν μέσω αναζήτησης στις βάσεις PubMed, Embase και Cochrane Library. Χρησιμοποιήθηκαν MeSH terms όπως : SARS-CoV-2, COVID-19 ενώ έγιναν και άλλες αναζητήσεις με τον εξής τρόπο : "sars-cov-2"[MeSH Terms] OR "covid-19"[MeSH Terms] OR covid[Text Word], (((COVID-19 OR SARS-CoV-2) AND (drugs OR treatment)) AND (systematic review OR meta-analysis). Επιλέχθηκαν συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις.

Λέξεις-κλειδιά συμπεριλαμβανομένου του COVID-19 (ασθένεια κορωνοϊού 2019 ή COVID-19 ή σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο κορωνοϊού 2 ή SARS CoV-2) υιοθετήθηκαν στις βάσεις αναζητήσεων από τον Ιανουάριο του 2021 έως τον Αύγουστο του 2021.

Τύποι των μελετών που συμπεριλήφθηκαν : συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις. Οι αναζητήσεις περιορίστηκαν σε full-text δημοσιευμένες μελέτες στην αγγλική γλώσσα.

Έγινε screening σε τίτλους άρθρων και περιλήψεις και έπειτα ανάκτηση του πλήρους κειμένου των άρθρων αυτών και εξήχθησαν τα δεδομένα. 128 μελέτες οι οποίες μετά την αφαίρεση των 'διπλών' (duplicated) (95) ελέγχθηκαν και έμειναν οι 86. Όσων έλειπε το full text απορρίφθηκαν και συλλέχθηκαν τελικά οι 62.

Μετά τη χρήση του AMSTAR tool αποφασίσθηκε να συμπεριληφθούν στη παρούσα ανασκόπηση οι 51 από αυτές. Στο Σχήμα 1 φαίνεται το flow chart της μελέτης.



Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής της μελέτης

Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Δ1. Ρεμντεσιβίρη

Η ρεμντεσιβίρη είναι ανάλογο αδενοσίνης που αναστέλλει την εξαρτώμενη από RNA RNA-πολυμεράση μέσω του νουκλεοσιδικού συστατικού της. Λειτουργεί μετά την είσοδο του ιού στο κύτταρο ξενιστή. Μετά την είσοδο στα κύτταρα, διασπάται στο μονοφωσφορικό ανάλογο και στη συνέχεια προχωράει σε περαιτέρω φωσφορυλίωση για να δώσει την ενεργή τριφωσφορική της μορφή (RDV-TP), η οποία μοιάζει με τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP).

Ανταγωνιζόμενη το ATP, η RDV-TP ενσωματώνεται από το RdRp (RNA-dependent RNA polymerase , Εξαρτώμενη από το RNA, RNA πολυμεράση) και την αλυσίδα του συμπλέγματος του ιικού RNA και οδηγεί σε πρόωρο τερματισμό της μεταγραφής του ιικού RNA και επακόλουθη αναστολή σύνθεσης του ιικού RNA.³

Η Gilead Science συνέθεσε αυτό το φάρμακο το 2017 για τον ιό Έμπολα. Πειράματα in vitro και in vivo σε SARS-CoV και το MERS-CoV έδειξαν ότι η ρεμντεσιβίρη θα μπορούσε να αναστείλει την αναπαραγωγή των ιών αυτών. ³

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο FDA εξέδωσε άδεια χρήσης έκτακτης ανάγκης (EUA) για τη ρεμντεσιβίρη για νοσηλευόμενους ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19. Η προτεινόμενη δόση για ενήλικες είναι 200 mg ενδοφλεβίως την 1η ημέρα, ακολουθούμενη από 100 mg ημερησίως για 5 ημέρες συνολικά (με επέκταση σε 10 ημέρες εάν δεν υπάρχει κλινική βελτίωση και σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό). ⁴ Η ρεμντεσιβίρη δεν συνιστάται σε ασθενείς με αμινοτρανσφεράση αλανίνης (ALT) ≥ 5 φορές μεγαλύτερη του ανώτατου φυσιολογικού ορίου και πρέπει να διακόπτεται εάν η ALT του ορού ανεβαίνει πάνω από αυτό το επίπεδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Επίσης δεν συνιστάται σε ασθενείς με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) < 30 mL/min ανά 1,73 m². ⁴

Η remdesivir μείωσε σημαντικά τον χρόνο ανάρρωσης σε 11 ημέρες έναντι 15 ημερών με το εικονικό φάρμακο, μείωσε το ρυθμό θνησιμότητας σε 14 ημέρες σε 7,1% σε σύγκριση με 11,9% της χορήγησης εικονικού φαρμάκου και είχε χαμηλότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (21,1% έναντι 27%). ⁵ Η χρήση της ενδείκνυται σε σοβαρή νόσο, ενώ φαίνεται πως η αποτελεσματικότητά της εξαρτάται και από το χρόνο χορήγησης από την έναρξη της νόσου.^{3,6}

Δ2. Ανοσορυθμιστικά

i. Γλυκοκορτικοειδή

Τα γλυκοκορτικοειδή έχουν αποδειχθεί ως ανοσοκατασταλτικά , αντιφλεγμονώδη φάρμακα για τη θεραπεία καταστάσεων όπως το άσθμα, η αλλεργία, το σηπτικό σοκ, και η σκλήρυνση κατά πλάκας. Μεταβάλλουν τη γονιδιακή μεταγραφή μέσω σύνδεσης με έναν συγκεκριμένο υποδοχέα στα κύτταρα στόχους. Ωστόσο, η χρήση τους είναι περιορισμένη λόγω των τεράστιων πιθανών παρενεργειών τους όπως υπεργλυκαιμία, υπέρταση, οστεοπόρωση, καθυστέρηση ανάπτυξης, ατροφία του δέρματος, γλαύκωμα και καταρράκτης.^{6,7} Τα γλυκοκορτικοειδή, π.χ. δεξαμεθαζόνη, μέσω της αντιφλεγμονώδους και ανοσοκατασταλτικής επίδρασής τους στα κύτταρα του ανοσοποιητικού, μειώνουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ιντερλευκίνη (IL) -2, IL 6, του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF) - α , και καταστέλλουν την ενεργοποίηση των T κυττάρων, των μονοκυττάρων και των μακροφάγων. ⁴ Η δοκιμή RECOVERY αξιολογεί ένα ευρύ φάσμα πιθανών θεραπειών για τον COVID-19 σε 180 νοσοκομεία σε Ηνωμένο Βασίλειο, Ινδονησία και Νεπάλ. Σε μια τυχαία αξιολόγηση για τη θεραπεία του Covid-19 στη μελέτη αυτή (RECOVERY), 2.104 νοσηλευόμενοι ασθενείς έλαβαν δεξαμεθαζόνη σε δόση 6 mg ημερησίως για έως και 10 ημέρες σε σύγκριση με 4.321 μάρτυρες. Η επίπτωση του θανάτου ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της δεξαμεθαζόνης σε σχέση με τη συνήθη ομάδα φροντίδας , σε ασθενείς που βρίσκονταν υπό μηχανικό αερισμό (29,3% έναντι 41,4%. Rate ratio, 0,64; 95% CI, 0,51 έως 0,81). ^{4,8} Αξιοσημείωτο είναι πως η χρήση της δεξαμεθαζόνης ενδύκνεται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς (SpO₂ < 94 %) και όχι σε ήπια νόσο. ^{9,10}

ii. Μπαριστινίμπη

Η μπαριστινίμπη (baricitinib) είναι εκλεκτικός και αναστρέψιμος αναστολέας της JAK1 και της JAK2. Σε αναλύσεις ενζύμων, η μπαριστινίμπη ανέστειλε τη δράση των JAK1, JAK2, Τυροσινικής Κινάσης και JAK3.¹¹ Η χρήση της ενδείκνυται στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ενώ εκτός από τις ανοσορυθμιστικές της ιδιότητες, αξιολογούμενες είναι και οι πιθανές αντιικές μέσω παρεμπόδισης του ιού να εισέλθει στα κύτταρα.¹² Η μελέτη ACTT-2 που δημοσιεύτηκε στο The New England Journal of Medicine μας έδωσε αποτελέσματα ιδιαίτερα αξιολογικά που αξίζει να αναφερθούν. Είναι διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που συμπεριέλαβε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ρεμντεσιβίρη μαζί με μπαριστινίμπη ή εικονικό φάρμακο. 515 ασθενείς έλαβαν τον συνδυασμό και 518 ασθενείς έλαβαν μόνο ρεμντεσιβίρη. Η θνησιμότητα στις πρώτες 28 ημέρες ήταν 5.1% στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε μπαριστινίμπη, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ανέρχεται σε 7.8%.¹³

Το πιο σημαντικό ίσως εύρημα είναι ότι οι ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό με μπαριστινίμπη είχαν μικρότερη διάμεση διάρκεια μέχρι την ανάρρωση και συγκεκριμένα 7 ημέρες (6 έως 8 ημέρες), συγκριτικά με τις 8 ημέρες (7 έως 9 ημέρες) μέχρι την ανάρρωση που είχαν οι ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Καταληκτικά, ο συνδυασμός μπαριστινίμπης και ρεμντεσιβίρης ήταν ανώτερος συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με ρεμντεσιβίρη ως προς τη βελτίωση, κλινικά, των νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19, χωρίς ανησυχητικές ανεπιθύμητες ενέργειες.¹³

iii. Φάρμακα που στοχεύουν το μονοπάτι IL-6

Τόσο οι φλεγμονώδεις δείκτες όπως η φερίτίνη και τα d-dimers όσο και προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η IL-6 διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη σοβαρή νόσο COVID-19. Φάρμακα που στοχεύουν λοιπόν σε αυτό το μονοπάτι είναι υποσχόμενα ως θεραπεία της νόσου.⁴

- Τοσιλιζουμάμπη

Η τοσιλιζουμάμπη (tocilizumab) δεσμεύεται ειδικά στους διαλυτούς και στους διαμεμβρανικούς υποδοχείς της IL-6 (sIL-6R και mIL-6R). Η IL-6 παίρνει μέρος σε φυσιολογικές διεργασίες, όπως η ενεργοποίηση των Τ κυττάρων, η επαγωγή της έκκρισης ανοσοσφαιρίνης, η επαγωγή της σύνθεσης ηπατικών πρωτεϊνών οξείας φάσης καθώς και η διέγερση της αιμοποίησης. Είναι ένα εξανθρωπισμένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα, και συνδέεται με υψηλή συγγένεια στους διαλυτούς όσο και στους συνδεδεμένους στη μεμβράνη των κυττάρων υποδοχείς της IL-6, εμποδίζοντας τη σύνδεσή της με αυτούς.¹⁴ Τα αποτελέσματα της πρόσφατης δημοσίευσης των John H Stone και συνεργατών που δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό The New England Journal of Medicine ωστόσο δεν ήταν ενθαρρυντικά. Πραγματοποιήθηκε μια διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή στην οποία συμπεριλήφθησαν ασθενείς με επιβεβαιωμένο σοβαρό ARDS, οι οποίοι βρίσκονταν σε υπερφλεγμονώδη κατάσταση και είχαν τουλάχιστον δύο από τα εξής: είτε πνευμονικά διηθήματα, είτε πυρετό πάνω από 38, είτε ανάγκη για συμπληρωματική οξυγόνωση ώστε να μη ρίξουν κορεσμό κάτω από 92%. Συνολικά συμμετείχαν 243 ασθενείς στη μελέτη. Οι

ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε αναλογία 2: 1. Έλαβαν την ενδεδειγμένη θεραπεία και μία δόση είτε τοσιλιζουμάμπης (8 mg ανά χιλιόγραμμα σωματικού βάρους) είτε εικονικού φαρμάκου.¹⁵ Στην ομάδα της τοσιλιζουμάμπης ο σχετικός κίνδυνος για διασωλήνωση ή και θάνατο σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου ήταν 0,83 (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 0,38 έως 1,81) ενώ η αναλογία του κινδύνου για να επιδεινωθεί η νόσος ήταν 1,11 (95% [CI]: 0,59 έως 2,10). Μετά από 14 ημέρες από την ένταξη στη μελέτη, στην ομάδα της τοσιλιζουμάμπης το 18,0% των ασθενών παρουσίασε επιδείνωση της κλινικής εικόνας και το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 14,9% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τα δεδομένα έδειξαν πως το 24,6% των ασθενών στην ομάδα της τοσιλιζουμάμπης και το 21,2% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου συνέχισαν να λαμβάνουν οξυγονοθεραπεία. Οι ασθενείς που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη, ωστόσο, βρέθηκε πως παρουσίαζαν λιγότερο σοβαρές λοιμώξεις σε σχέση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Καταλήγοντας, η κλινική μελέτη έδειξε ότι η τοσιλιζουμάμπη δεν ήταν αποτελεσματική ούτε ως προς την πρόληψη της διασωλήνωσης αλλά ούτε και του θανάτου σε όσους ασθενείς νοσηλεύονταν με COVID-19 μέτριας βαρύτητας.¹⁵⁻¹⁷

Επίσης η μελέτη COVACTA, μια μελέτη σε φάση 3, για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της τοσιλιζουμάμπης σε νοσηλευόμενους ασθενείς με σοβαρή πνευμονία Covid-19, δεν έδειξε κανένα όφελος στη θνησιμότητα ή άλλο σαφές κλινικό όφελος με τη χρήση αυτών των παραγόντων.⁴

Αποτελέσματα άλλων μελετών παρόλ'αυτά είναι ιδιαίτερα αισιόδοξα. Τοσιλιζουμάμπη, 8 mg/kg ως εφάπαξ δόση, συνιστάται για άτομα που απαιτούν οξυγόνο υψηλής ροής ή πιο εντατική αναπνευστική υποστήριξη μέσα σε 24-48 ώρες από την εισαγωγή σε ΜΕΘ ή που λαμβάνουν φροντίδα επιπέδου ΜΕΘ.¹⁶ Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για επιλεγμένους ασθενείς που είναι υπό οξυγόνο χαμηλής ροής, εάν προχωρούν κλινικά προς υψηλής ροής οξυγονοθεραπεία παρά τη χορήγηση δεξαμεθαζόνης και έχουν σημαντικά αυξημένους φλεγμονώδεις δείκτες, (CRP) ≥ 75 mg/L. Η χορήγηση τοσιλιζουμάμπης μπορεί να χρησιμοποιείται μόνο σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη (ή άλλο γλυκοκορτικοειδές) και περιορίζεται σε μία μόνο δόση. Δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην τοσιλιζουμάμπη, μη ελεγχόμενες σοβαρές λοιμώξεις εκτός του COVID-19, απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων < 500 κύτταρα/ μ L, αριθμός αιμοπεταλίων < 50.000 κύτταρα/ μ L, ALT > 5 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο και ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο διάτρησης του γαστρεντερικού. Πρέπει επίσης να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα. Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας (NIH) συνιστούν την προσθήκη τοσιλιζουμάμπης σε δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν πρόσφατα και νοσηλεύονται υπό οξυγόνο υψηλής ροής και είτε έχουν εισαχθεί στη ΜΕΘ εντός 24 ωρών ή έχουν αυξηθεί σημαντικά οι φλεγμονώδεις δείκτες τους.⁴ Μερικά μέλη πρότειναν την προσθήκη τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς υπό οξυγονοθεραπεία εάν παρουσιάζουν ταχέως αυξανόμενες ανάγκες οξυγόνου και CRP ≥ 75 mg/L.¹⁶ Η Εταιρεία Λοιμωδών Νοσημάτων της Αμερικής (IDSA) προτείνει την προσθήκη τοσιλιζουμάμπης στο πρότυπο περίθαλψης (δηλ. γλυκοκορτικοειδή) για νοσηλευόμενους ενήλικες που έχουν προοδευτικά σοβαρή ή κρίσιμη νόσο COVID-19 και αυξημένους δείκτες φλεγμονής.⁴

Σύμφωνα με τα ευρήματα της μεγάλης μελέτης RECOVERY, η τοσιλιζουμάμπη της εταιρείας Roche, (η οποία έχει χρήση κυρίως στη ρευματοειδή αρθρίτιδα), μειώνει τον κίνδυνο θανάτου σε όσους νοσηλεύονται με βαριάς μορφής Covid-19, ενώ μειώνει και το χρόνο ανάρρωσης καθώς και την ανάγκη για μηχανική υποστήριξη της αναπνευστικής λειτουργίας τους.¹⁷ Τα στοιχεία της μελέτης προέρχονται από 2.022 ασθενείς με Covid-19 που έλαβαν ενδοφλεβίως τοσιλιζουμάμπη. Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με μια ομάδα 2.094 ασθενών που έλαβαν μόνο τη συνήθη φροντίδα. Οι ερευνητές σημείωσαν ότι το 82% όλων των ασθενών λάμβανε και ένα συστηματικό στεροειδές, όπως δεξαμεθαζόνη. Με βάση τα αποτελέσματα, η τοσιλιζουμάμπη μείωσε τους θανάτους: από

τους ασθενείς της πρώτης ομάδας πέθαναν μέσα σε διάστημα 28 ημερών οι 596 (ποσοστό 29%), ενώ στη δεύτερη ομάδα καταγράφηκαν 694 θάνατοι (33%).^{4,17}

- Σαριλουμάμπη

Η σαριλουμάμπη είναι πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα . Αναστέλλει το μονοπάτι της ιντερλευκίνης-6 (IL-6), καθώς προσδέεται στον υποδοχέα της IL-6 και αναστέλλει τη δράση του.¹⁸

Στη δοκιμή Randomised, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial (Μελέτη Κοινωνικής Επίκτητης Πνευμονίας)(REMAP-CAP), σε 353 ασθενείς χορηγήθηκε τοσιλιζουμάμπη, σε 48 σαριλουμάμπη ενώ 402 ήταν στο control group. Μια ανάλυση επιβίωσης 90 ημερών έδειξε πως είχαν βελτιωμένη επιβίωση οι ομάδες που πήραν ανταγωνιστές IL-6, με αναλογία κινδύνου (σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου)1,61 (95% CI, 1,25 έως 2,08) και πιθανότητα υπεροχής μεγαλύτερη από 99,9%. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης REMAP-CAP, σε βαριά ασθενείς που βρίσκονταν υπό υποστήριξη οργάνων στη ΜΕΘ, η θεραπεία με ανταγωνιστές IL-6 (τοσιλιζουμάμπη και σαριλουμάμπη) έδειξε βελτιωμένα αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας.¹⁹

- Σιλτουξιμάμπη

Η σιλτουξιμάμπη (siltuximab) είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα. Προσκολλάται και αναστέλλει τη δράση της ιντερλευκίνης 6 (IL-6). Με την προσκόλλησή της στην IL-6, η σιλτουξιμάμπη αναστέλλει τη δράση της και με αυτό τον μηχανισμό διακόπτει τη μη φυσιολογική ανάπτυξη των κυττάρων, μειώνοντας λοιπόν και τα συμπτώματα της νόσου.²⁰Αν και ακόμα δεν έχει μελετηθεί εκτενώς, αποτελέσματα μελετών προσομοίωσης δείχνουν πως η συγχρόνηση τοσιλιζουμάμπης και σιλτουξιμάμπης είναι αποτελεσματικότερη από τη μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση ασθενών με COVID-19 που έχουν ή είναι σε κίνδυνο για ανάπτυξη ARDS.²¹

Δ3. Μονοκλωνικά αντισώματα

Τα μονοκλωνικά αντισώματα, που στοχεύουν την πρωτεΐνη S (Spike) του SARS CoV-2, αξιολογούνται επί του παρόντος μεταξύ των εξωτερικών ασθενών με ήπια έως μέτρια ασθένεια με πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα .⁴ Στις ΗΠΑ, οι συνδυασμοί bamlanivimab-etesevimab και carisivimab-imdevimab είναι διαθέσιμοι με EUA (άδεια για χρήση έκτακτης ανάγκης) από τον FDA (Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων), ενώ στην Ευρώπη ο EMA (Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων) επίσης ενέκρινε τους προαναφερθέντες συνδυασμούς μονοκλωνικών αντισωμάτων για επιλεγμένους εξωτερικούς ασθενείς με κίνδυνο σοβαρής νόσου. Παράγοντας κινδύνου για ασθενείς ≥ 18 ετών είναι οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- Δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) ≥ 35 kg/m²
- Χρόνια νεφρική νόσος
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Ανοσοκαταστολή

- ≥65 ετών
- ≥55 ετών που παρουσιάζουν υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο ή/και υπέρταση ή/και χρόνια αναπνευστική νόσο.^{4,22,23}

Αυτοί οι συνδυασμοί μονοκλωνικών αντισωμάτων πρέπει να δοθούν ως εφάπαξ ενδοφλέβια όσο πιο άμεσα γίνεται μετά από θετικό τεστ SARS CoV-2, κατά προτίμηση εντός 3-7 ημερών, αλλά όχι περισσότερο από 10 ημέρες μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων.^{22,23}

i. Bamlanivimab-etesevimab

Στο New England Journal of Medicine δημοσιοποιήθηκαν τα ευρήματα μιας κλινικής μελέτης φάσης 3 κατά την οποία μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα από ένα συνδυασμό μονοκλωνικών αντισωμάτων (bamlanivimab και etesevimab) έναντι του ιού SARS-CoV-2.

Στη δοκιμή, όσοι από τους ασθενείς είχαν ήπιας ή μέτριας βαρύτητας Covid-19, και δεν χρειάζονταν άμεση νοσηλεία αλλά είχαν υψηλό κίνδυνο για μετάπτωση σε σοβαρή νόσο, τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1: 1. Σε κάποιους χορηγήθηκε μία μόνο ενδοφλέβια έγχυση του συνδυασμού των αντισωμάτων (2800 mg bamlanivimab και 2800 mg etesevimab, που χορηγούνται μαζί) ενώ στους άλλους το εικονικό φάρμακο εντός 3 ημερών από όταν διαγνώστηκε ο COVID-19 εργαστηριακά.²⁴ Η συνολική κλινική έκβαση των ασθενών, υπολογίζεται είτε ως ανάγκη νοσηλείας είτε ως θάνατος από οποιαδήποτε αιτία μέχρι την 29η ημέρα από την χορήγηση της θεραπείας.²⁴

Οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία περί τα 54 έτη (52% γυναίκες). Συνολικά 1035 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και στους μεν χορηγήθηκε μια έγχυση bamlanivimab-etesevimab ενώ στους δε το εικονικό φάρμακο. Την 29η ημέρα, 11 από τους 518 ασθενείς (2,1%) στην ομάδα όπου χορηγήθηκε ο συνδυασμός bamlanivimab – etesevimab είχαν ανάγκη νοσηλείας λόγω Covid-19 (δεν σημειώθηκαν θάνατοι), σε σύγκριση με 36 από τους 517 ασθενείς (7,0%) στην ομάδα που δόθηκε το εικονικό φάρμακο που είτε έπρεπε να νοσηλευτούν για Covid-19 ή κατέληξαν (σημειώθηκαν 10 θάνατοι). Σε όσους έλαβαν bamlanivimab – etesevimab δε σημειώθηκαν θάνατοι ενώ στην ομάδα του placebo, σημειώθηκαν 10 θάνατοι. Από αυτούς τους δέκα θανάτους οι 9 συσχετίστηκαν από το ερευνητικό δυναμικό με τον Covid-19. Κατέληξαν, λοιπόν, στο εξής συμπέρασμα, πως στους ασθενείς που είχαν υψηλό κίνδυνο για επιπλοκές και χρειάζονται νοσηλεία, ο συνδυασμός bamlanivimab με etesevimab μειώνει σε σημαντικό βαθμό την πιθανότητα νοσηλείας και θανάτου (σχετιζόμενο με Covid-19) ενώ ταυτόχρονα επιταχύνει τη μείωση του ιικού φορτίου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.²⁴

ii. Casirivimab-imdevimab

Σχετικά με το συνδυασμό casirivimab-imdevimab, σε μια αδημοσίευτη μελέτη που περιελάμβανε 799 μη νοσηλευόμενους ενήλικες με ήπια έως μέτρια COVID-19, ο συνδυασμός των δύο μονοκλωνικών αντισωμάτων, σε δύο διαφορετικές δόσεις, δηλαδή 2400 και 8000 mg συνολικές δόσεις, συγκρίθηκαν με το εικονικό φάρμακο⁴. Στα προκαταρκτικά αποτελέσματα, και οι δύο δόσεις μείωσαν τα ιικά φορτία, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στις 28 ημέρες, το ποσοστό επισκέψεων στο Τμήμα Επειγόντων ή νοσηλείας ήταν χαμηλότερο με το συνδυασμό casirivimab-imdevimab (3% στην ομάδα συνδυασμού έναντι 9% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου). Μεταξύ αυτών που έλαβαν το συνδυασμό, οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση, ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας ήταν σπάνιες (πυρετός, κνίδωση, κνησμός, κοιλιακό άλγος και flushing). Σημειώθηκε επίσης ένα μεμονωμένο επεισόδιο αναφυλαξίας. Ο συνδυασμός των casirivimab-imdevimab μπορεί επίσης να χορηγηθεί υποδοριώς και έχει

αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο συμπτωματικής μόλυνσης SARS-CoV-2 κατά 81%. Αυτή η δοκιμή φάσης 3 συμπεριέλαβε 1.505 άτομα που ζούσαν στο ίδιο νοικοκυριό με άτομα που είχαν μολυνθεί με SARS-CoV-2 και οι οποίοι έλαβαν το συνδυασμό σε δόση 1200 mg υποδόρια.⁴ Η συνεχόμενη προσπάθεια αντιμετώπισης της πανδημίας αυτής αφήνει πάντα περιθώριο για νεότερες και πιο αποτελεσματικές θεραπείες που θα είναι διαθέσιμες σε όλες τις χώρες του κόσμου με μικρό κόστος.

iii. Nanobodies

Ένα νέο φάρμακο έναντι του Covid-19 ίσως αποτελέσουν μελλοντικά τα νανοσωματίδια. Αυτά έχουν το θετικό ότι μπορούν να παραχθούν σε μαζική κλίμακα με φθηνότερο κόστος συγκριτικά με τα μονοκλωνικά αντισώματα. Προσδένονται σφιχτά στην προεξέχουσα πρωτεΐνη-ακίδα του SARS-CoV-2, και μέσω αυτού του μηχανισμού εξουδετερώνουν την ικανότητά του να μολύνει τα ανθρώπινα κύτταρα.²⁵ Τα μονοκλωνικά αντισώματα, είναι πιο γνωστά, και όπως τα νανοσωματίδια, έτσι και αυτά μπορούν να προσδεθούν στην πρωτεΐνη-ακίδα του κορωνοϊού. Σε αντίθεση όμως με τα νανοσωματίδια, αυτά πρέπει να παραχθούν μέσα σε κύτταρα θηλαστικών ζώων και μετά να χορηγηθούν ενδοφλέβια. Αντίθετα, τα πολύ μικρότερα νανοσωματίδια, μπορούν να παραχθούν με τρόπο μαζικό και εύκολο μέσα σε βακτήρια ή μύκητες χρησιμοποιώντας τεχνικές βιοτεχνολογίας. Η χορήγησή τους μετά μπορεί να γίνει ακόμη και με μορφή αερολύματος από το στόμα.^{26,27}

Μία ερευνητική ομάδα, του Πανεπιστημίου της Καλιφόρνια και του Ιατρικού Ινστιτούτου Χάουαρντ Χιουζ στο Σαν Φρανσίσκο, έχοντας επικεφαλής τον Σουφ καινοτόμησε παρουσιάζοντας νανοσωματίδια τα οποία για να παραχθούν χρησιμοποιήθηκαν μύκητες.

Μια άλλη ομάδα, με επικεφαλής τη Γιουφί Σιάνγκ, δημιούργησε νανοσωματίδια τα οποία είναι βιολογικά και όχι συνθετικά, τα οποία απομονώνονται από τα λάμα. Έπειτα, με τη βοήθεια μικροβίων γίνεται μαζική και γρήγορη παραγωγή τους.

Τα νανοσωματίδια, λοιπόν, άφησαν πολλές υποσχέσεις στο προκλινικό στάδιο.²⁸

Οι ερευνητές του Πανεπιστημίου του Πίτσμπουργκ, που προέβησαν στη δημοσίευση στο «Science Advances», έδειξαν πως ένα τέτοιο αερόλυμα νανοσωματιδίων, ακόμα και σε πολύ χαμηλές δόσεις (Pittsburgh Nanobody-21 ή PIN-21) αρκούσε για να προστατεύσει τα τρωκτικά από βαριά λοίμωξη Covid-19. Ταυτόχρονα μειώθηκε το ιικό φορτίο του ιού στη ρινική κοιλότητα, τον λαιμό και τους πνεύμονες των ζώων, σε σύγκριση πάντα με τη θεραπεία με το εικονικό φάρμακο.²⁹

Τα νανοσωματίδια λοιπόν, εξουδετερώνουν τον ιό οδηγώντας σε δομική μετάβαση από μια προ της σύντηξης διαμόρφωση σε μια μη αναστρέψιμη διαμόρφωση μετά τη σύντηξη, η οποία δεν μπορεί να συνδεθεί με το ACE2 και έτσι, καθιστά τον SARS-CoV-2 ανίκανο να εισέλθει στο κύτταρο ξενιστή, και τα φώτα του μέλλοντος είναι στραμμένα προς αυτά.^{25,27,30,31}

Δ4. Πολυκλωνικά αντισώματα

Πλάσμα ιαθέντων

Πλάσμα που λαμβάνεται από άτομα που έχουν αναρρώσει από τον COVID-19 μπορεί να παρέχει παθητική ανοσία με βάση τα αντισώματα. Τα εξουδετερωτικά αντισώματα προτείνεται να είναι το κύριο ενεργό συστατικό, ενώ άλλοι ανοσοδιαμεσολαβητές στο πλάσμα θα μπορούσαν επίσης να παίξουν ρόλο. Το πλάσμα ιαθέντων που περιέχει υψηλούς εξουδετερωτικούς τίτλους αντισωμάτων πιστεύεται ότι έχει κλινικό όφελος όταν χορηγείται νωρίς κατά τη διάρκεια της νόσου και μπορεί να έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για άτομα με ελλείμματα στη παραγωγή αντισωμάτων, όπως αυτά που λαμβάνουν θεραπείες κατά του CD20.⁴ Ωστόσο, τα διαθέσιμα στοιχεία δεν υποστηρίζουν έναν σαφή μηχανισμό θεραπείας μέσω του πλάσματος σε ασθενείς με σοβαρή νόσο.

Μία αναδρομική ανάλυση 3082 ασθενών που έλαβαν πλάσμα ιαθέντων για σοβαρή COVID-19 άμεσα κιόλας από την έναρξη των συμπτωμάτων, έδειξε πως οι μη διασωληνωμένοι ασθενείς που έλαβαν πλάσμα το οποίο περιείχε υψηλούς τίτλους αντι-SARS-CoV-2 αντισωμάτων είχαν μεγάλη μείωση στους δείκτες θνησιμότητας.³²

Στις ΗΠΑ, για έκτακτες ανάγκες- EUA- έχει χορηγηθεί πλάσμα υψηλού τίτλου σε ασθενείς με COVID-19 οι οποίοι νοσηλεύονταν, νωρίς στην πορεία της νόσου, ή σε αυτούς που έχουν εξασθενημένη χυμική ανοσία^{32,33}. Παρ' όλα αυτά, λόγω έλλειψης σημαντικών κλινικών οφελών μέχρι σήμερα, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εκτός των κλινικών δοκιμών. Επίσης αξιολογείται σε εξωτερικούς ασθενείς με ήπια νόσο και ως προφύλαξη μετά την έκθεση. Τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμών αναμένονται.⁴

Δ5. Αντιθρομβωτική προφύλαξη και θεραπεία

Θρομβοπροφύλαξη με ηπαρίνη ενδιάμεσης και standard δόσης

Σε πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύτηκε στο JAMA, οι Sadeghipour et al. έχουν αναφέρει τα αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής κλινικής δοκιμής όπου εξετάστηκε η χορήγηση ενδιάμεσης δόσης έναντι της τυπικής δόσης θρομβοπροφύλαξης με ηπαρίνη σε κρίσιμα ασθενείς με COVID-19⁴. Μεταξύ 562 εγγεγραμμένων ασθενών, καμία σημαντική διαφορά δεν εντοπίστηκε στην κύρια αποτελεσματικότητα ή στα κύρια αποτελέσματα ασφάλειας, μεταξύ των δύο ομάδων. Η αποτελεσματικότητα καταγράφηκε σε 126 ασθενείς (45,7%) στην ομάδα ενδιάμεσης δόσης και σε 126 ασθενείς (44,1%) στην ομάδα προφύλαξης τυπικής δόσης. Τα αντίστοιχα ποσοστά θανάτου ήταν 43,1% έναντι 40,9%, VTE εμφανίστηκε στο 3,3% έναντι 3,5% και μεγάλη αιμορραγία εμφανίστηκε σε 2,5% έναντι 1,4%, αντίστοιχα.³⁴ Τα ποσοστά VTE που αναφέρονται σε κλινικές μελέτες σχετικά με τον COVID-19 έχουν διαφοροποιηθεί σημαντικά, με τα υψηλότερα ποσοστά σε πρώιμες έρευνες και τα χαμηλότερα ποσοστά σε πιο πρόσφατες.⁴ Πρόσφατες οδηγίες θρομβοπροφύλαξης (από το CHEST και την Αμερικανική Εταιρεία Αιματολογίας) κάνουν σύσταση

για θρομβοπροφυλακτική δόση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους έναντι της ενδιάμεσης δόσης σε βαριά άρρωστους ασθενείς με COVID-19.^{34,35}

Δ6. Ειδικά αντιϊικά

i. ACE2 decoys

Ο SARS-CoV-2 είναι ένας βήτα-κορωνοϊός με ιικό γονιδίωμα που κωδικοποιεί 29 ιικές πρωτεΐνες, κατηγοριοποιημένες σε τρεις κύριες κατηγορίες: δομικές πρωτεΐνες που περιλαμβάνουν την εξωτερική επίστρωση, μη δομικές πρωτεΐνες (NSPs), οι οποίες βοηθούν ο ιός να αναπαραχθεί και αρκετές βοηθητικές πρωτεΐνες, οι οποίες φαίνεται να παρεμβαίνουν στην ανοσοαπόκριση του ξενιστή. Μέχρι στιγμής, η εύρεση του κατάλληλου φαρμάκου περιστρέφεται κυρίως γύρω από τις δομικές και αντιγραφικές πρωτεΐνες.⁴ Ο SARS-CoV-2 έχει μόνο τέσσερις δομικές πρωτεΐνες. Οι πρωτεΐνες του φακέλου και της μεμβράνης αποτελούν το ιικό σφαιρικό κέλυφος ενώ οι νουκλεοκαψιδικές πρωτεΐνες το γονιδίωμα. Η τέταρτη πρωτεΐνη, ακίδα ή S πρωτεΐνη, προεξέχει από το κέλυφος, δημιουργώντας το αγκάθινο στέμμα που δίνει στον ιό το όνομά του (κορωνοϊός) και του επιτρέπει να συνδεθεί με τους υποδοχείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης 2 (ACE2), το οποίο και είναι το κύριο σημείο εισόδου του ιού στο κύτταρο ξενιστή.⁴

Ο Linski και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν μια de novo στρατηγική σχεδιασμού πρωτεϊνών για την εξουδετέρωση παθογόνων τα οποία εκμεταλλεύονται εξωκυτταρικές πρωτεΐνες των ξενιστών για να μολύνουν το κύτταρο. Κατασκεύασαν, λοιπόν, στο εργαστήριο ανάλογα μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 (hACE2) για την εξουδετέρωση του SARS-CoV-2.³⁶ Το καλύτερο μονοσθενές ανάλογο, CTC-445.2, συνδέεται με χαμηλή ναυμοριακή συγγένεια και υψηλή εξειδίκευση στην περιοχή δέσμευσης του υποδοχέα (RBD) της πρωτεΐνης ακίδας. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι ο σχεδιασμός είναι ακριβής και μπορεί ταυτόχρονα να συνδεθεί και με τα τρία RBDs μιας μεμονωμένης πρωτεΐνης. Ένα δισθενές ανάλογο, το CTC-445.2d, έδειξε ~ 10 φορές βελτιωμένη σύνδεση. Το CTC-445.2d εξουδετέρωσε ισχυρά τον ιό στα κύτταρα in vitro και μια μοναδική ενδορινική προφυλακτική δόση φάνηκε ότι προστατεύει τα χάμστερ (Syrian) από τον πιθανά θανατηφόρο SARS-CoV-2.³⁶

Περαιτέρω μελέτες αναμένονται.

ii. Protease inhibitors

- [PF-07304814](#)

Οι αναστολείς πρωτεάσης συνδέονται με ένα ιικό ένζυμο, το οποίο είναι γνωστό ως πρωτεάση, εμποδίζοντας έτσι τον πολλαπλασιασμό του ιού στο κύτταρο ξενιστή.

Οι αναστολείς πρωτεάσης έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από άλλα ιικά παθογόνα, όπως ο ιός HIV και ο HCV⁴. Θεραπείες που στοχεύουν τις ιικές πρωτεάσες δεν σχετίζονται γενικά με τοξικότητα και επομένως, αυτές οι ουσίες μπορεί να αντιπροσωπεύουν καλώς ανεκτές επιλογές αντιμετώπισης του COVID-19⁴.

Οι επιστήμονες της Pfizer είχαν αναπτύξει ένα φάρμακο που στοχεύει στο NSP5, μια πρωτεάση ειδικά για τον SARS-CoV-2 καθώς και άλλους κορωνοϊούς. Το φάρμακο αναπτύχθηκε το 2003 για να αποκλείσει το NSP5, γνωστό και ως κύρια πρωτεάση (Mpro), σε ασθενείς με σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS), τη λοίμωξη από κορωνοϊό που εμφανίστηκε το 2002. Αυτή η εργασία παραμερίστηκε όταν η πανδημία του SARS υποχώρησε. Ένα νέο ενδιαφέρον για αυτήν την ένωση αποκάλυψε ότι μπορεί να εμποδίσει την αναπαραγωγή του SARS-CoV-2 στα ανθρώπινα κύτταρα. ⁴ Οι ερευνητές της Pfizer άλλαξαν ελαφρώς τη δομή της ένωσης για να φτιάξουν μια πιο διαλυτή έκδοση, γνωστή ως PF-07304814. Αυτή η ένωση μείωσε σημαντικά το ιικό φορτίο σε ποντίκια, ενώ σε άλλα ζώα, αυξημένες συγκεντρώσεις του φαρμάκου μπορούσαν να φτάσουν σε αρκετούς ιστούς. Το Σεπτέμβριο του 2020, η Pfizer ξεκίνησε μια κλινική δοκιμή για τη μελέτη της ασφάλειας του PF-07304814, που χορηγείται ενδοφλεβίως, η οποία βρίσκεται επί του παρόντος σε φάση 1β μιας δοκιμής πολλαπλών δόσεων σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19.⁴

- PF-07321332

Το Μάρτιο του 2021, η Pfizer ανακοίνωσε ότι ξεκινά στις ΗΠΑ δοκιμές για την αποτελεσματικότητα ενός αναστολέα πρωτεάσης, που θα λαμβάνεται από το στόμα και θα μπορεί να δοθεί σε ασθενείς με συμπτώματα Covid-19, οι οποίοι δε νοσηλεύονται. ³⁷Το PF-07321332 είναι ένα φάρμακο πολλά υποσχόμενο μελλοντικά και οι μελέτες αναμένονται με ανυπομονησία. Μέχρι τώρα, οι δοκιμές για την αποτελεσματικότητα της ουσίας PF-07321332 έδειξαν ότι εμφανίζει ισχυρή δράση κατά του κορωνοϊού SARS-CoV-2, καθώς και κατά άλλων κορωνοϊών.³⁸⁻⁴⁰

- Boceprevin και GC376

Πολλοί ερευνητές εργάζονται σε αναστολείς της Mpro, παγκοσμίως. Τον Σεπτέμβριο του 2020, ερευνητές στην Κίνα ανέφεραν δύο φάρμακα, το boceprevir, ένα φάρμακο για την ηπατίτιδα C και το GC376, το οποίο σχεδιάστηκε για να μελετηθούν τα αιλουροειδή με κορωνοϊό. Και οι δύο ουσίες έχει αποδειχθεί ότι επιβραδύνουν την αναπαραγωγή του SARS-CoV-2 σε κύτταρα. Μέχρι σήμερα, έχουν σχεδιαστεί 807 μόρια για να αναστείλλουν ειδικά την Mpro του SARS-CoV-2, αλλά παραμένουν σε αρχικό στάδιο έρευνας.⁴

iii. Επαναστοχοποιημένα νουκλεοσίδια και νουκλεοσιδικά ανάλογα

- Μολνοπιραβίρη

Η μολνοπιραβίρη, ένα νουκλεοσιδικό ανάλογο που μπορεί να ληφθεί από το στόμα, αναπτύχθηκε αρχικά για την καταπολέμηση της γρίπης. Έχει τεκμηριωθεί ότι η μολνοπιραβίρη ενσωματώνεται σε σκέλη RNA στη θέση της κυτιδίνης, ξεκινώντας έτσι σφάλματα στη διαδικασία αντιγραφής και προκαλώντας μια θανατηφόρα σειρά μεταλλάξεων στον ιό. Αυτός ο μηχανισμός έχει εγείρει αμφιβολίες για το φάρμακο που προκαλεί παρόμοιες μεταλλάξεις στα κύτταρα ξενιστές. Παρ' όλα αυτά, τέτοια φαινόμενα δεν έχουν αναφερθεί μέχρι τώρα σε ζώα. ⁴ Η μολνοπιραβίρη έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την αντιγραφή πολλών κορωνοϊών, συμπεριλαμβανομένου του SARS-CoV-2, σε μελέτες σε ποντίκια, ενώ οδήγησε σε σημαντικά μειωμένη αντιγραφή του SARS-CoV-2 στα ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών.⁴

Ο Richard Plemper, ο οποίος είναι μοριακός ιολόγος και βιοχημικός στο Georgia State University, δημοσίευσε μια μελέτη η οποία αποδεικνύει πως το εν λόγω φάρμακο αποτρέπει τη μετάδοση του SARS-CoV-2 σε κουνάβια. Τα κουνάβια χρησιμοποιούνται από τους επιστήμονες για να μοντελοποιήσουν τις εκθέσεις ανθρώπινου κορωνοϊού.⁴¹ Οι ερευνητές θεωρούν πως υπάρχει μεγάλη πιθανότητα τα δεδομένα στα κουνάβια να είναι ενδεικτικά του τι μπορεί να κάνει το φάρμακο στους ανθρώπους. Αυτό υπόσχεται πολλά για τη μελλοντική θεραπεία του ιού.⁴¹

Οι Wahl et al. έδειξαν ότι το φάρμακο αυτό μείωσε τον πολλαπλασιασμό του ιού 100.000 φορές σε ποντίκια που είχαν αναπτυχθεί με ανθρώπινο πνευμονικό ιστό.⁴²

Γενικά, το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί *per os* και νωρίς στην πορεία της νόσου, όταν θεωρητικά η αντιγραφή του SARS-CoV-2 συνήθως κορυφώνεται, σε αντίθεση με τα ενέσιμα φάρμακα.⁴

Η μολνοπιραβίρη βρίσκεται τώρα σε κλινική δοκιμή Φάσης 2/3 που διεξάγεται από την Merck και Ridgeback Biotherapeutics, με τα αποτελέσματα να αναμένονται από Σεπτέμβριο ή Οκτώβριο του 2021.⁴³ Το φάρμακο φαίνεται να είναι καλά ανεκτό, χωρίς σοβαρές δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία των εθελοντών. Η ταχύτητα με την οποία μειώνεται το ιικό φορτίο σε ασθενείς με COVID-19 πρώιμου σταδίου, οι οποίοι και υποβάλλονται σε θεραπεία με μολνοπιραβίρη, αφήνει πολλές υποσχέσεις.^{41,44,45}

- Διάφορα

Οι ερευνητές είναι αισιόδοξοι και για άλλα επαναστοχοποιημένα νουκλεοσίδια και νουκλεοσιδικά ανάλογα, τα οποία λειτουργούν «παραπλανώντας» την RNA-πολυμεράση που εξαρτάται από το RNA του κορωνοϊού (RdRp). Οι πιο γνωστοί υποψήφιοι είναι η φαβιπιραβίρη και η τριαζαβιρίνη, τα οποία αρχικά σχεδιάστηκαν κατά της γρίπης, η ριμπαβιρίνη, ένα φάρμακο για τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό και την ηπατίτιδα C και η γαλιδεσιβίρη, το οποίο μπορεί να είναι δραστικό κατά των ιών του Έμπολα, του Ζίκα και του κίτρινου πυρετού.⁴

Επιπλέον, έχουν γίνει προσπάθειες για να μπλοκάρουν άλλες αναπαραγωγικές πρωτεΐνες αντιγραφής και μεταγραφής (RTC). Δύο ενώσεις, που ονομάζονται zotatifin και πλιτιδεψίνη, φαίνεται να σταματούν τον πολλαπλασιασμό του ιού παρεμβαίνοντας στο NSP9, το ένζυμο που αγκιστρώνει το RNA. Η πλιτιδεψίνη βρίσκεται αυτή τη στιγμή σε δοκιμή φάσης 2/3 από την ισπανική φαρμακευτική εταιρεία PharmaMar.⁴

Δ7. Άλλα επαναστοχοποιημένα φάρμακα

i. Κολχικίνη

Η βρετανική μελέτη RECOVERY μας έχει δείξει πως η κολχικίνη δεν προκαλεί μείωση της θνησιμότητας σε ασθενείς με COVID-19 οι οποίοι νοσηλεύονται. Τα αποτελέσματα οδήγησαν στο συμπέρασμα πως δε σημειώνεται σημαντική διαφορά στη θνητότητα στις 28 ημέρες, είτε οι ασθενείς λάμβαναν κολχικίνη σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή είτε μονοθεραπεία με κορτικοστεροειδή.⁴⁶

Τα δεδομένα αυτά ήρθαν στη δημοσιότητα μετά την συνάντηση της επιτροπής παρακολούθησης δεδομένων (Data Monitoring Committee -DMC) της κλινικής δοκιμής RECOVERY. Η επιτροπή αυτή ήλεγξε τα δεδομένα που αφορούσαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των θεραπειών αυτών, και μεταξύ αυτών και τα αποτελέσματα των συμμετεχόντων στο σκέλος που λάμβανε -τυχαίοποιημένα- κολχικίνη αντί της συνήθους περίθαλψης. 94% όσων είχαν υποβληθεί σε θεραπεία λάμβαναν ως συνήθη περίθαλψη, κορτικοστεροειδή όπως η δεξαμεθαζόνη.⁴⁶

Η ανάλυση βασίζεται σε 2.178 αναφερόμενους θανάτους ανάμεσα σε 11.162 ασθενείς. Έτσι, σταμάτησε η εγγραφή ασθενών στο σκέλος της δοκιμής που θα λάμβανε κολχικίνη.⁴⁶

ii. Υδροξυχλωροκίνη και Λοπιναβίρη/ΡΙτοναβίρη

Πριν από τη διακοπή της κολχικίνης, ο ΠΟΥ στις 4 Ιουλίου 2020, αποδέχθηκε τη σύσταση από τη Διεθνή Διεύθυνση της μελέτης Solidarity, για τη διακοπή της υδροξυχλωροκίνης και της λοπιναβίρης/ριτοναβίρης.⁴

Η Solidarity Trial καθιερώθηκε από τον ΠΟΥ σε μια προσπάθεια να βρεθεί μια αποτελεσματική θεραπεία για τον COVID-19 για νοσηλευόμενους ασθενείς. Η Διεθνής Διοικούσα Επιτροπή έκανε αυτή τη σύσταση βάσει των αποδεικτικών στοιχείων για την υδροξυχλωροκίνη έναντι του προτύπου φροντίδας και για τις λοπιναβίρη/ριτοναβίρη έναντι της πρότυπης φροντίδας από τη δοκιμή Solidarity.

Η χρήση υδροξυχλωροκίνης και λοπιναβίρης/ριτοναβίρης είχε ως αποτέλεσμα ελάχιστη έως καθόλου μείωση της θνησιμότητας των νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19, σε σύγκριση με αυτή των ασθενών που λαμβάνουν το πρότυπο περίθαλψης.⁴

iii. Αζιθρομυκίνη

Στο πλαίσιο επίσης της δοκιμής RECOVERY οι επιλεγμένοι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία είτε στο συνήθη πρότυπο φροντίδας είτε στο συνήθη πρότυπο περίθαλψης συν αζιθρομυκίνη 500 mg μία φορά την ημέρα από το στόμα ή ενδοφλεβίως για 10 ημέρες ή μέχρι την έξοδο (ή κατανομή σε μία από τις άλλες ομάδες θεραπείας RECOVERY).⁴⁷ Μεταξύ 7 Απριλίου και 27 Νοεμβρίου 2020, από 16.442 ασθενείς που εγγράφηκαν στη δοκιμή RECOVERY, 9433 (57%) ήταν επιλέξιμοι και 7763 συμπεριλήφθησαν στην αξιολόγηση της αζιθρομυκίνης. Η μέση ηλικία αυτών των συμμετεχόντων στη μελέτη ήταν 65,3 έτη (SD 15,7) και περίπου το ένα τρίτο ήταν γυναίκες (2944 [38%] από 7763). 2582 ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία για να λάβουν αζιθρομυκίνη και 5181 ασθενείς τυχαία κατανεμήθηκαν στη συνήθη περίθαλψη. Συνολικά, 561 ασθενείς (22%) που τους είχε χορηγηθεί αζιθρομυκίνη και 1162 (22%) ασθενείς που είχαν λάβει τη συνήθη περίθαλψη πέθαναν εντός 28 ημερών (αναλογία ποσοστών 0,97, 95%CI 0,87-1,07, $p = 0,50$).^{47,48} Δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στη διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο (διάμεσος 10 ημέρες [5 έως > 28] έναντι 11 ημερών [5 έως > 28]) ή το ποσοστό των ασθενών που έβγαιναν από το νοσοκομείο ζωντανό εντός 28 ημερών (αναλογία ποσοστών 1,04, 95% CI 0,98-1,10, $p = 0,19$). Συμπεραίνουμε πως σε ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο με COVID-19, η αζιθρομυκίνη δεν βελτίωσε την επιβίωση ή άλλα προκαθορισμένα κλινικά αποτελέσματα. Η χρήση αζιθρομυκίνης σε ασθενείς που εισάγονται σε νοσοκομείο με COVID-19 θα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς στους οποίους υπάρχει σαφής αντιμικροβιακή ένδειξη.^{47,48}

Επιπλέον, στη μελέτη PRINCIPLE, συμμετείχαν 2.120 εξωτερικοί ασθενείς στο Ηνωμένο Βασίλειο, συγκεκριμένα 500 ασθενείς στην ομάδα με την αζιθρομυκίνη συν τη συνήθη φροντίδα, 823 στη συνήθη ομάδα φροντίδας, και 797 σε άλλες ομάδες παρέμβασης. Τα αποτελέσματα από αυτή τη μελέτη δεν υποστηρίζουν τη συνήθη χρήση της αζιθρομυκίνης για μείωση του χρόνου ανάρρωσης ή του κινδύνου νοσηλείας σε άτομα με COVID-19 στην κοινότητα.

4

iv. Ανθελονοσιακά

- Ιβερμεκτίνη

Η ιβερμεκτίνη είναι ένα γνωστό, φάρμακο κατά των παρασίτων, το οποίο είναι εγκεκριμένο από τον FDA. Έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για πολλά χρόνια για τη θεραπεία παρασιτικών ασθενειών. Είναι ένα από τα ασφαλέστερα γνωστά φάρμακα. Φαίνεται πως έχει πολύ ισχυρή ικανότητα να αναστέλλει την αντιγραφή του SARS-CoV-2 και να καταστέλλει τη φλεγμονή.⁴⁹

Μια τυχαιοποιημένη πιλοτική μελέτη, η οποία ερεύνησε την άμεση (εντός 72 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων) έναρξη της ιβερμεκτίνης σε ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου για σοβαρές ασθένειες δεν έδειξαν σημαντικές επιδράσεις στα ιικά φορτία και τη θετική PCR μετά από 7 ημέρες, αν και έδειξαν ανάρρωση από υποσμία/ανοσμία.⁴ Σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη τυχαιοποιημένη δοκιμή ελεγχόμενη με ένα εικονικό φάρμακο, η οποία διεξήχθη σε άτομα με ήπια ασθένεια, χορηγήθηκε για 5 ημέρες ιβερμεκτίνη, αλλά δεν έδειξε ουσιαστικά οφέλη στη διάρκεια των συμπτωμάτων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.⁴ Σε μια άλλη τυχαιοποιημένη, απλή τυφλή μελέτη σε πληθυσμό βαρέως πάσχοντων ασθενών με COVID-19, η προσθήκη ιβερμεκτίνης για 5 ημέρες σε πρωτόκολλο θεραπείας 3 παραγόντων αποτελούμενο από υδροξυχλωροκίνη, φαβιπιραβίρη και αζιθρομυκίνη μείωσε τα επίπεδα CRP, D-dimers και φεριτίνης μετά από 5 ημέρες κατά τις οποίες δε φάνηκε να επηρεάζει σημαντικά τη θνησιμότητα, το ποσοστό κλινικής βελτίωσης ή τους δείκτες οξυγόνωσης.⁴ Επικαλούμενοι την τρέχουσα έλλειψη συγκεκριμένων στοιχείων για σαφές όφελος της ιβερμεκτίνης έναντι του SARS-CoV-2, τόσο ο EMA όσο και ο ΠΟΥ έχουν συμβουλέψει να μην χρησιμοποιείται εκτός κλινικών δοκιμών προς το παρόν.⁴

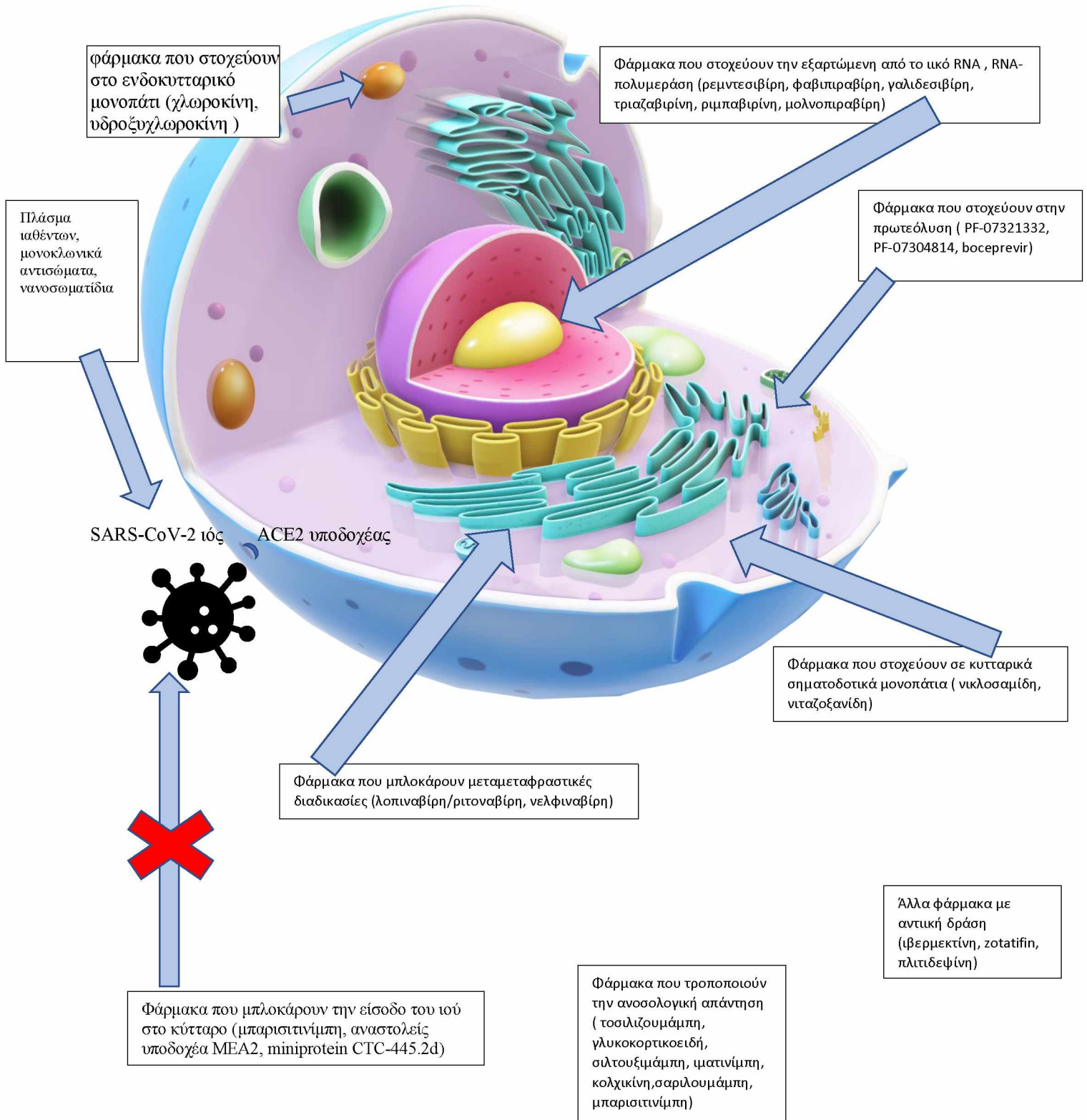
- Νιταζοξανίδη

Η νιταζοξανίδη είναι ένα αντιικό φάρμακο ευρέος φάσματος. Βρίσκεται σε κλινική ανάπτυξη σε μελέτες φάσης III. Στόχος είναι η θεραπεία αλλά και η πρόληψη οξέων αναπνευστικών νόσων οι οποίες και προκαλούνται από αναπνευστικούς ιούς (συμπεριλαμβανομένων των ιών της γρίπης, των ρινοϊών, των εντεροϊών, των κορωνοϊών, της παραινφλουέντζας, του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού, του ανθρώπινου μεταπνευμοϊού, κ.α).⁵⁰ Το NT-300 δίνεται σε δισκία από το στόμα. Πλεονέκτημά του είναι ότι εμφανίζει υψηλές συγκεντρώσεις στην αναπνευστική οδό. Σε κυτταρικές καλλιέργειες, η νιταζοξανίδη, η οποία είναι και το δραστικό συστατικό στο NT-300, βρέθηκε να αναστέλλει την ωρίμανση της πρωτεΐνης-ακίδας του SARS-CoV-2. Με αυτό τον τρόπο αποτρέπει τον σχηματισμό συγκυτίων SARS-CoV-2 με τα κύτταρα-στόχους.^{50,51} Η νιταζοξανίδη φέρεται επίσης να αναστέλλει την αντιγραφή του SARS και του ιού MERS. Στη μελέτη των Rossignol et al., μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή κλινική δοκιμή (NCT04486313) συμμετείχαν συνολικά 1.092 άτομα.⁵¹ Η ηλικία τους κυμαίνεται από 12 ετών και άνω και είχαν συμπτώματα από το αναπνευστικό συμβατά με COVID-19. Εντάχθηκαν ως εξωτερικοί ασθενείς εντός 72 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Οι αναλύσεις για την αποτελεσματικότητα επικεντρώνονται στους 379 συμμετέχοντες οι οποίοι είχαν εργαστηριακά επιβεβαιωμένη λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 κατά την ένταξη στη συγκεκριμένη μελέτη (112 από αυτούς έλαβαν NT-300 και 126 το εικονικό φάρμακο).⁵¹ Στους ασθενείς με ήπια νόσο, το NT-300 φάνηκε πως μειώνει το διάμεσο χρόνο μέχρι την "σταθερή κλινική ανταπόκριση" κατά 3.1 ημέρες (10.3 ημέρες έναντι 13.4 ημερών με το εικονικό φάρμακο). Επίσης φάνηκε 85% μειωμένη η πιθανότητα εξέλιξης της λοίμωξης σε σοβαρή νόσο COVID-19.⁵¹ Τα αποτελέσματα είναι αισιόδοξα αλλά απαιτούνται περισσότερα στοιχεία για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του NT-300 και τη χρήση του στην κλινική πράξη στην πρόωπη φάση της νόσου.

- Νικλοσαμίδη

Η νικλοσαμίδη είναι ένας ανθελμινθικός παράγοντας που χρησιμοποιείται κατά των μολύνσεων από ταινίες με αποδεδειγμένη in vitro αντιική δράση κατά του κορωνοϊού SARS. ⁴Η αποτελεσματικότητα της νικλοζαμίδης για διάφορους βαθμούς σοβαρότητας της μόλυνσης COVID-19 δοκιμάζεται επί του παρόντος σε κλινικές δοκιμές φάσης 2 (NCT04436458, NCT04753619, NCT04603924).⁴

Στο σχήμα 2 απεικονίζονται οι πιθανές θεραπείες έναντι της λοίμωξης από τον κορωνοϊό SARS-CoV-2.



Σχήμα 2. Πιθανή αντική θεραπεία κατά της λοίμωξης από τον κορωνοϊό SARS-CoV-2

Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρά το γεγονός ότι προς το παρόν δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για τον SARS CoV-2, υπάρχουν σχολαστικές προσπάθειες για την ανάπτυξη νέων και πολλά υποσχόμενων ενώσεων για την καταπολέμηση του SARS-CoV-2.

Σε πολλές μελέτες αξιοποιούνται τα υπάρχοντα φάρμακα και αναπτύσσονται στρατηγικές για τη θεραπεία του COVID-19. Προς το παρόν, βρίσκονται σε εξέλιξη πολλές κλινικές δοκιμές για να ελεγχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα διαφόρων υποψηφίων φαρμάκων σε ασθενείς με COVID-19. Εκτός από την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των υποψηφίων παραγόντων έμφαση δίνεται και στην πρόληψη κυρίως μέσω εμβολιασμού. Ενώ, λοιπόν, η πανδημία συνεχίζει να εξαπλώνεται παγκοσμίως, είναι επείγουσα ανάγκη να κατανοήσουμε τα οφέλη και τους κινδύνους κάθε θεραπείας. Ένας συνδυασμός θεραπειών που χορηγούνται σε διαφορετικά στάδια μόλυνσης φαίνεται να παρέχουν τα καλύτερα αποτελέσματα στους ασθενείς. Καθώς οι περισσότερες κλινικές δοκιμές διεξάγονται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, υπάρχει ανάγκη για ποιοτικότερες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές υψηλής ποιότητας, ειδικά σε ασθενείς σε πρώιμα στάδια μόλυνσης. Όπως ακριβώς ένα αποτελεσματικό και ασφαλές εμβόλιο που διανέμεται παγκοσμίως αποτελεί σημείο καμπής στην επίλυση της πανδημίας του COVID-19, έτσι και η θεραπεία η οποία θα είναι προσβάσιμη σε όλα τα κράτη, σε όλους τους ανθρώπους, είναι επιτακτική.

ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. D, K. *et al.* A complementary critical appraisal on systematic reviews regarding the most efficient therapeutic strategies for the current COVID-19 (SARS-CoV-2) pandemic. *Journal of medical virology* **93**, 2705–2721 (2021).
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. <https://covid19.who.int/>.
3. Tarighi, P. *et al.* A review of potential suggested drugs for coronavirus disease (COVID-19) treatment. *European Journal of Pharmacology* **895**, 173890 (2021).
4. Vallianou, N. G., Tsilingiris, D., Christodoulatos, G. S., Karampela, I. & Dalamaga, M. Anti-viral treatment for SARS-CoV-2 infection: A race against time amidst the ongoing pandemic. *Metabolism Open* **10**, 100096 (2021).
5. Hatmi, Z. N. A Systematic Review of Systematic Reviews on the COVID-19 Pandemic. *SN Comprehensive Clinical Medicine* **2021 3:2 3**, 419–436 (2021).
6. Kheirabadi, D. *et al.* A complementary critical appraisal on systematic reviews regarding the most efficient therapeutic strategies for the current COVID-19 (SARS-CoV-2) pandemic. *Journal of Medical Virology* **93**, 2705–2721 (2021).
7. YS, P. *et al.* Corticosteroid therapy for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* **100**, e25719 (2021).
8. Group, T. R. C. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436> **384**, 693–704 (2020).
9. Zhong, H. *et al.* Efficacy and safety of current therapeutic options for COVID-19 - lessons to be learnt from SARS and MERS epidemic: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacological Research* **157**, (2020).
10. R, Q. *et al.* The therapeutic effect and safety of the drugs for COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* **100**, e25532 (2021).
11. Jorgensen, S. C. J., Tse, C. L. Y., Burry, L. & Dresser, L. D. Baricitinib: A Review of Pharmacology, Safety, and Emerging Clinical Experience in COVID-19. *Pharmacotherapy* **40**, 843–856 (2020).
12. X, Z., Y, Z., W, Q., J, Z. & Z, Q. Baricitinib, a drug with potential effect to prevent SARS-COV-2 from entering target cells and control cytokine storm induced by COVID-19. *International immunopharmacology* **86**, (2020).
13. AC, K. *et al.* Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *The New England journal of medicine* **384**, 795–807 (2021).
14. Sheppard, M., Laskou, F., Stapleton, P. P., Hadavi, S. & Dasgupta, B. Tocilizumab (Actemra). *Human Vaccines & Immunotherapeutics* **13**, 1972 (2017).
15. Stone, J. H. *et al.* Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *New England Journal of Medicine* **383**, 2333–2344 (2020).
16. Rosas, I. O. *et al.* Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028700> **384**, 1503–1516 (2021).

17. UNDER EMBARGO UNTIL 15:00 GMT THURSDAY 11 FEBRUARY 2021 Tocilizumab reduces deaths in patients hospitalised with COVID-19.
18. E, G. *et al.* Sarilumab use in severe SARS-CoV-2 pneumonia. *EClinicalMedicine* **27**, (2020).
19. Investigators, T. R.-C. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100433> **384**, 1491–1502 (2021).
20. JG, R. *et al.* Pharmaco-Immunomodulatory Therapy in COVID-19. *Drugs* **80**, 1267–1292 (2020).
21. Doyle, E. B., Bentley, D. & Dodds, M. G. COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): a Simulation Study of the Effects of Combination Therapy with Tocilizumab and Siltuximab. *British Journal of Clinical Pharmacology* (2021) doi:10.1111/BCP.15009.
22. What's new | COVID-19 Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/about-the-guidelines/whats-new/>.
23. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19 | FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-monoclonal-antibody-treatment-covid-19>.
24. Dougan, M. *et al.* Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102685> (2021) doi:10.1056/NEJMOA2102685.
25. Lu, Q. *et al.* Development of multivalent nanobodies blocking SARS-CoV-2 infection by targeting RBD of spike protein. *Journal of Nanobiotechnology* **19**, (2021).
26. Sasisekharan, R. Preparing for the Future — Nanobodies for Covid-19? <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr2101205> **384**, 1568–1571 (2021).
27. H, Z. *et al.* Nanobodies, the potent agents to detect and treat the Coronavirus infections: A systematic review. *Molecular and cellular probes* **55**, (2021).
28. Xiang, Y. *et al.* Versatile and multivalent nanobodies efficiently neutralize SARS-CoV-2. *Science* **370**, 1479–1484 (2020).
29. Nambulli, S. *et al.* Inhalable Nanobody (PiN-21) prevents and treats SARS-CoV-2 infections in Syrian hamsters at ultra-low doses. *Science Advances* **7**, eabh0319 (2021).
30. Ma, H. *et al.* Potent Neutralization of SARS-CoV-2 by Hetero-Bivalent Alpaca Nanobodies Targeting the Spike Receptor-Binding Domain. *Journal of Virology* **95**, (2021).
31. T, G. *et al.* Neutralization of SARS-CoV-2 by highly potent, hyperthermostable, and mutation-tolerant nanobodies. *The EMBO journal* (2021) doi:10.15252/EMBJ.2021107985.
32. Joyner, M. J. *et al.* Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031893> **384**, 1015–1027 (2021).
33. Y, W. *et al.* Convalescent plasma may be a possible treatment for COVID-19: A systematic review. *International immunopharmacology* **91**, (2021).
34. Al-Samkari, H. Finding the Optimal Thromboprophylaxis Dose in Patients With COVID-19. *JAMA* **325**, 1613–1615 (2021).
35. JA, H., WB, L., JF, C., CJ, L.-A. & EP, S. Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology* **319**, L211–L217 (2020).

36. TW, L. *et al.* De novo design of potent and resilient hACE2 decoys to neutralize SARS-CoV-2. *Science (New York, N.Y.)* **370**, 1208–1214 (2020).
37. Pavan, M., Bolcato, G., Bassani, D., Sturlese, M. & Moro, S. Supervised Molecular Dynamics (SuMD) Insights into the mechanism of action of SARS-CoV-2 main protease inhibitor PF-07321332. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **36**, 1646 (2021).
38. Namchuk, M. N. Early Returns on Small Molecule Therapeutics for SARS-CoV-2. *ACS Infectious Diseases* **7**, 1298–1302 (2021).
39. Liu, C. *et al.* Dual inhibition of SARS-CoV-2 and human rhinovirus with protease inhibitors in clinical development. *Antiviral Research* **187**, (2021).
40. Vandyck, K. & Deval, J. Considerations for the discovery and development of 3-chymotrypsin-like cysteine protease inhibitors targeting SARS-CoV-2 infection. *Current Opinion in Virology* **49**, 36 (2021).
41. RM, C., JD, W. & RK, P. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nature microbiology* **6**, 11–18 (2021).
42. Wahl, A. *et al.* SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature* **2021** 591:7850 **591**, 451–457 (2021).
43. Merck begins rolling submission for molnupiravir to treat Covid-19 patients. <https://www.pharmaceutical-business-review.com/news/merck-rolling-submission-molnupiravir-covid-19-patients/>.
44. WP, P. *et al.* Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2. *Antimicrobial agents and chemotherapy* **65**, (2021).
45. W, F. *et al.* Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. *medRxiv : the preprint server for health sciences* (2021) doi:10.1101/2021.06.17.21258639.
46. Nissen, C. B. *et al.* The role of antirheumatics in patients with COVID-19. *The Lancet Rheumatology* **3**, e447–e459 (2021).
47. Abaleke, E. *et al.* Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet* **397**, 605–612 (2021).
48. O'Connor, S. In patients hospitalized with COVID-19, adding azithromycin to usual care did not reduce 28-d mortality. *Annals of internal medicine* **174**, JC64 (2021).
49. H, K. *et al.* Ivermectin as a potential drug for treatment of COVID-19: an in-sync review with clinical and computational attributes. *Pharmacological reports : PR* **73**, 736–749 (2021).
50. ROMARK ANNOUNCES INITIAL RESULTS OF PHASE 3 CLINICAL TRIAL OF NT-300 TABLETS FOR THE TREATMENT OF COVID-19 - www.romark.com. <https://www.romark.com/romark-announces-initial-results-of-phase-3-clinical-trial-of-nt-300-tablets-for-the-treatment-of-covid-19/>.
51. Rossignol, J.-F. *et al.* Early treatment with nitazoxanide prevents worsening of mild and moderate COVID-19 and subsequent hospitalization. *medRxiv* 2021.04.19.21255441 (2021) doi:10.1101/2021.04.19.21255441.