

Ελληνική πρόταση για την αντιμετώπιση της πνευμονίας COVID-19, δείχνει κατά 64% συνολική βελτίωση και 55% μείωση των θανάτων

Η μοναδική στον κόσμο ολοκληρωμένη μελέτη Φάσης III, δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Nature Medicine

Αναμένεται απάντηση από τον EMA

Η έγκαιρη αντιμετώπιση της πνευμονίας από COVID-19 με μια ειδικά στοχευμένη θεραπευτική προσέγγιση με το φάρμακο Anakinra¹, μείωσε τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου κατά 64% και θανάτου κατά 55%. Αυτό είναι το βασικό συμπέρασμα της μελέτης SAVE-MORE που σχεδίασε και συντόνισε η **Ελληνική Ομάδα Μελέτης της Σήψης**² με επικεφαλής τον Καθηγητή Παθολογίας-Λοιμώξεων της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ **Ευάγγελος Γιαμαρέλλο – Μπουρμπούλης**³, με βάση οδηγίες της ειδικής επιτροπής του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (European Medicines Agency - EMA).

Η μελέτη υλοποιήθηκε σε συνεργασία με **37 κέντρα, στην Ελλάδα (29) και στην Ιταλία (8)** και τα αποτελέσματα έχουν κατατεθεί στον **Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων** από τον οποίο αναμένεται **απάντηση για την έγκριση** ή μη, της ένδειξης του φαρμάκου Anakinra για την νόσο COVID-19.

Τα στοιχεία και τα συμπεράσματα της μελέτης δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό **Nature Medicine**⁴ στις 3 Σεπτεμβρίου κάτι που είναι ιδιαίτερος σημαντικός για την διάχυση της γνώσης παγκοσμίως όσον αφορά την αντιμετώπιση της COVID-19.

Αναλυτικότερα:

Η μελέτη SAVE MORE περιγράφει μία πλήρη στρατηγική της αντιμετώπισης των ασθενών με COVID-19 πνευμονία η οποία έχει δύο στάδια:

- Στο πρώτο στάδιο, πρέπει να γίνει μέτρηση του βιοδείκτη suPAR⁵ στο αίμα κάθε ασθενούς που νοσηλεύεται με COVID-19 πνευμονία
- Στο δεύτερο στάδιο, αν η τιμή του βιοδείκτη suPAR είναι μεγαλύτερη ή ίση με 6 ng/ml ξεκινά θεραπεία με το φάρμακο anakinra (δόση 100mg/ημέρα υποδορίως για έως 10 ημέρες).

Η κλινική εξέλιξη αξιολογήθηκε στην Κλίμακα CPS των 11 σημείων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ). Τα αποτελέσματα - μετά από 28 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας - έδειξαν **συνολική βελτίωση της κλινικής εξέλιξης** των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το φάρμακο

anakinra συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο **κατά 64%**. Η βελτίωση μπορεί να δοθεί συνοπτικά ως εξής:

- ✓ Σχεδόν **τριπλασιάζεται (αυξάνεται 2,78 φορές) η πιθανότητα ίασης**. (Αν υπάρχουν 2 ασθενείς που έχουν πλήρως ιαθεί με την τρέχουσα αντιμετώπιση, με την προσθήκη anakinra αυξάνονται σε 5)
- ✓ **Μειώνεται κατά 50% η πιθανότητα παραμονής στο νοσοκομείο ή στη ΜΕΘ**. (Αν υπάρχουν 2 ασθενείς που παραμένουν νοσηλευόμενοι σε κοινό θάλαμο υπό οξυγόνο, ή σε ΜΕΘ με την τρέχουσα αντιμετώπιση, με την προσθήκη anakinra μειώνονται σε 1 και στις δύο περιπτώσεις)
- ✓ **Μειώνεται κατά 55% ο κίνδυνος θανάτου**. (Αν υπάρχουν 2 ασθενείς που έχουν πεθάνει με την τρέχουσα αντιμετώπιση, με την προσθήκη anakinra μειώνονται σε 1)

Η μελέτη **SAVE-MORE**:

- είναι η πρώτη μεγάλη, βασική, διπλά τυχαιοποιημένη (τυφλή), ελεγχόμενη μελέτη⁶ που αξιολογεί ειδικά έναν πληθυσμό ασθενών οι οποίοι εμφανίζουν κίνδυνο σοβαρής εξέλιξης της νόσου
- αξιολόγησε το Anakinra σε σχέση με την καθιερωμένη θεραπεία (Standard Of Care - SOC) που αφορά τη χορήγηση δεξαμεθαζόνης, αντιπηκτικών και ρεμδεσιβίρης, σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή πνευμονία από COVID-19
- βασίστηκε στα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης SAVE (φάσης II), που έλαβε έγκριση από τον ΕΟΦ τον Οκτώβρη του 2020
- σχεδιάστηκε (όπως και η SAVE) από τον καθηγητή Ευάγγελο Γιαμαρέλο - Μπουρμπούλη και το Ελληνικό Ινστιτούτο Μελέτης της Σήψης με την συμβουλευτική υποστήριξη του **European Task Force (EMA)** για την Covid-19
- υλοποιήθηκε από το Δεκέμβριο 2020 ως τον Απρίλιο 2021 σε **29 κέντρα**⁷ στην Ελλάδα και 8 στην Ιταλία, ενώ στην Ολλανδία γίνεται η βιοανάλυση των δειγμάτων των ασθενών. **Τα έξι κέντρα προέρχονται από το ΕΚΠΑ**
- περιέλαβε περισσότερους από **600 νοσηλευόμενους ασθενείς**. (Συγκεκριμένα 606 ασθενείς με τυχαία διαλογή από αρχικό δείγμα 1060 ασθενών)
- χρηματοδοτήθηκε από το Ελληνικό Ινστιτούτο Μελέτης Σήψης και υποστηρίχθηκε (όπως και η SAVE) από την εταιρεία **Sobi που είναι ο ΚΑΚ (Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας) του Anakinra**, με χορηγία του φαρμάκου και χρηματική υποστήριξη μέρους των συνολικών εξόδων.

Όπως δήλωσε ο επικεφαλής της έρευνας Καθηγητής Ευάγγελος Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης³, «πρόκειται για την **μοναδική στον κόσμο** ολοκληρωμένη μελέτη φάσης III που έχει δημοσιευτεί σε περιοδικό της εμβέλειας του *Nature Medicine*. **Εκπροσωπώντας όλη την ομάδα και τα κέντρα στην Ελλάδα και την Ιταλία** που εργαστήκαμε σκληρά τους προηγούμενους μήνες αισθανόμαστε δικαιωμένοι και χρήσιμοι γιατί **συμβάλαμε στη βελτίωση της φροντίδας πολλών ασθενών μας** σε αυτή την κρίσιμη εποχή της πανδημίας. Έχουμε πλέον την ευκαιρία να μοιραστούμε τα ενθαρρυντικά ευρήματά μας με την διεθνή ιατροφαρμακευτική κοινότητα, **συνεργαζόμαστε ήδη στενά με τον EMA** και συζητάμε και με άλλες ρυθμιστικούς φορείς στην Ελλάδα και σε άλλες χώρες. Νιώθουμε ότι **κάναμε το χρέος μας**, ως γιατροί και ερευνητές, απέναντι στους δικούς μας ασθενείς, την χώρα μας, αλλά και όλους όσοι αγωνίζονται σκληρά για να βρουν λύσεις απέναντι στην πανδημία. **Ευχαριστώ όλους** όσοι συμμετείχαν σε αυτή την προσπάθεια».

Σημειώσεις:

¹ Το **Anakinra** είναι ένα βιοφαρμακευτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Πρόκειται για μια ανασυνδυασμένη έκδοση της πρωτεΐνης ανταγωνιστή του ανθρώπινου υποδοχέα ιντερλευκίνης 1, η οποία εξουδετερώνει τη βιολογική δραστικότητα της ιντερλευκίνης-1α και της ιντερλευκίνης-1β αναστέλλοντας ανταγωνιστικά τη δέσμευσή τους στον υποδοχέα τύπου Ι της ιντερλευκίνης-1 (IL-1RI). Η ιντερλευκίνη-1 (IL-1) είναι μία βασική προ-φλεγμονώδης κυτοκίνη, η οποία μεσολαβεί σε πολλές κυτταρικές αποκρίσεις, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που είναι σημαντικές στην αρθρική φλεγμονή. Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) του Anakinra είναι η εταιρεία Sobi.

² Το **Ελληνικό Ινστιτούτο Μελέτης της Σήψης (HISS)** - www.sepsis.gr, είναι ένας μη κερδοσκοπικός οργανισμός με έδρα την Αθήνα. Ξεκίνησε τη δραστηριότητά του τον Μάιο 2006 με στόχο τη διαχείριση, τη συνεργασία, την εκπαίδευση και κυρίως την έρευνα σε θέματα σήψης. Συντονίζει τις ερευνητικές δράσεις στον τομέα της σήψης και των σοβαρών φλεγμονωδών διαταραχών σε 58 τμήματα Παθολογίας και Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) στην Ελλάδα και στο εξωτερικό. Το Ινστιτούτο έχει χρηματοδοτήσει τη διεξαγωγή περισσότερων από 30 κλινικών μελετών και στο παρελθόν έχει υποστηρίξει περισσότερες από 100 δημοσιεύσεις. Είναι μέλος και εκπροσωπείται στην Ευρωπαϊκή Συμμαχία για τη Σήψη (European Sepsis Alliance).

³ Ο **Ευάγγελος Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης**, είναι Καθηγητής Παθολογίας και Λοιμώξεων του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος της Πανευρωπαϊκής Εταιρείας Καταπληξίας (European Shock Society) και Πρόεδρος του Διοικητικού Συμβουλίου της Ευρωπαϊκής Συμμαχίας κατά της Σήψης (European Sepsis Alliance).

⁴ Link μελέτης (Nature Medicine): <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01499-z>

⁵ Το **SuPAR** (Soluble urokinase Plasminogen Activating Receptor) είναι η διαλυτή μορφή, μιας πρωτεΐνης (uPAR) που σχετίζεται με κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και μπορεί να ανιχνευτεί / μετρηθεί σε διάφορα βιολογικά υγρά, όπως το πλάσμα, τα ούρα και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Αυξημένα επίπεδα SuPAR αντανakλούν ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και έχουν αξιολογηθεί ως βιοδείκτης φλεγμονής και βλάβης των οργάνων σε μια σειρά από νοσήματα, κυρίως στην ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου (CVD), όπου το SuPAR μπορεί να συνδέεται και με την αθηροσκλήρωση σε αρχικό στάδιο.

⁶ Με τον όρο **διπλά τυχαιοποιημένη («τυφλή») μελέτη** εννοείται αφενός ότι ούτε ο ασθενής, ούτε ο γιατρός γνωρίζουν αν δίδεται θεραπεία με το υπό έρευνα φάρμακο, ή με άλλο με το οποίο συγκρίνεται, ή με εικονικό φάρμακο (placebo), κάτι που βοηθά να αποτραπεί η προκατάληψη (ή η μεροληψία) ως προς την αποτελεσματικότητα του υπό έρευνα φαρμάκου και αφετέρου η απόφαση για το ποια θεραπεία/φάρμακο θα δοθεί βασίζεται στην τύχη και όχι σε επιλογή του ερευνητή, ή του γιατρού, έτσι ώστε να κατανέμονται όλοι οι ασθενείς στις διαφορετικές ομάδες μιας μελέτης με παρόμοιο και δίκαιο τρόπο.

⁷ Τα Κέντρα που συμμετείχαν στη μελέτη SAVE-MORE

Ερευνητικά κέντρα στην περιοχή της Αττικής
Κλινική COVID-19, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ (Ιωάννης Καλομενίδης, Καθηγητής Πνευμονολογίας)
Δ' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ, (Αναστασία Αντωνιάδου, Καθηγήτρια Παθολογίας-Λοιμώξεων)
Α' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών ΣΩΤΗΡΙΑ (Καθηγήτρια Αντωνία Κουτσούκου)
Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών ΣΩΤΗΡΙΑ (Γαρυφαλλιά Πουλάκου, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας)
Θεραπευτική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ, (Ευάγγελος Κωστής, Διευθυντής ΕΣΥ)
Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών ΛΑΪΚΟ, (Μιχαήλ Σαμάρκος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας- Λοιμώξεων)
Α' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ (Γεώργιος Αδάμης, Διευθυντής ΕΣΥ)
Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών ΣΩΤΗΡΙΑ (Αικατερίνη Αργυράκη, Επιμελήτρια Α')
Α' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών ΚΟΡΓΙΑΛΕΝΕΙΟ-ΜΠΕΝΑΚΕΙΟ Ε.Ε.Σ. (Βασιλική Τζαβάρα, Διευθύντρια ΕΣΥ)
Γ' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών ΚΟΡΓΙΑΛΕΝΕΙΟ-ΜΠΕΝΑΚΕΙΟ Ε.Ε.Σ (Μαρία Χίνη, Διευθύντρια ΕΣΥ)
2 ^η Πνευμονολογική Κλινική Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών ΣΩΤΗΡΙΑ (Αγγελική Ράπτη, Διευθύντρια ΕΣΥ)
4 ^η Πνευμονολογική Κλινική Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών ΣΩΤΗΡΙΑ (Γιώργος Τσουκαλάς, Διευθυντής ΕΣΥ)
5 ^η Πνευμονολογική Κλινική Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών ΣΩΤΗΡΙΑ (Αικατερίνη Δημάκου, Διευθύντρια ΕΣΥ)
10 ^η Πνευμονολογική Κλινική Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών ΣΩΤΗΡΙΑ (Ηλίας Καΐνης, Διευθυντής ΕΣΥ)
Α' Παθολογική Κλινική Γενικό Νοσοκομείο Νέας Ιωνίας ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΕΙΟ-ΠΑΤΗΣΣΙΩΝ (Αικατερίνη Μασγάλα-Σεφερλή, Διευθύντρια ΕΣΥ)
Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών ΕΛΠΙΣ (Αρχοντούλα Φράγκου, Διευθύντρια ΕΣΥ)
Α' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ελευσίνας ΘΡΙΑΣΙΟ (Στυλιανή Συμπάρδη, Διευθύντρια ΕΣΥ)
Β' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ελευσίνας ΘΡΙΑΣΙΟ (Ζωή Αλεξίου, Διευθύντρια ΕΣΥ)
Α' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Βούλας ΑΣΚΛΗΠΕΙΟ (Ιωάννης Μπληζιώτης, Επιμελητής ΕΣΥ)
Β' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά ΤΖΑΝΕΙΟ (Γεώργιος Χρύσος, Διευθυντής ΕΣΥ)
Ερευνητικά κέντρα εκτός Αθηνών
Α' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ (Συμεών Μεταλλίδης, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμωξιολογίας)
Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ (Μιχάλης Δούμας, Καθηγητής Παθολογίας)
Α' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ (Γλυκερία Τζατζάγου, Διευθύντρια ΕΣΥ)
Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ (Βασίλειος Κωστής, Καθηγητής Παθολογίας)
Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ, (Καρολίνα Ακινόσογλου, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας)

Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, (Γιώργος Νταλέκος, Καθηγητής Παθολογίας)
Β' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης (Περικλής Παναγόπουλος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας)
Α' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, (Χαράλαμπος Μηλιώνης, Καθηγητής Παθολογίας)
Πνευμονολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Κέρκυρας (Ηλίας Παπανικολάου, Διευθυντής ΕΣΥ)
Ερευνητικά Κέντρα στην Ιταλία
Κλινική Λοιμωξιολογίας, Ospedale Policlinico San Martino IRCCS και Τμήμα Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Γενεύης (PI: Prof. M. Bassetti)
Παθολογική Κλινική, Ινστιτούτο Spallanzani της Ρώμης (PI: G. Ippolito)
Dipartimento Scienze di Laboratorio e Infettivologiche - Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS, (PI: Prof. M. Fantoni)
Spedali Civili, Brescia ASST Spedali Civili Hospital, Πανεπιστήμιο της Μπρέσια (PI: Prof. F. Castelli)
Τμήμα Λοιμωδών - Τροπικών Νοσημάτων και Μικροβιολογίας, IRCSS Sacro Cuore Hospital, Negrar, Verona (PI: Prof. Z. Bissofi)
Μονάδα Ανοσολογίας, Ρευματολογίας, Αλλεργίας και Σπάνιων Παθήσεων (UnIRAR), IRCCS Ospedale San Raffaele & Vita-Salute San Raffaele University, Milan (PI: Prof. L. Dagna)
Ερευνητικό Νοσοκομείο Humanitas, Μιλάνο (PI: Prof. C. Selmi)
Παθολογική Κλινική, Hospital of Jesolo (PI: Dr. F. Serino)