

## Φαρμακοεπαγρύπνηση και εμβόλια έναντι της COVID-19

Από το Μάρτιο του 2020 οπότε και άρχισαν οι πρώτες κλινικές μελέτες των εμβολίων έναντι της COVID-19 έως σήμερα αρκετές μελέτες φάσης III έχουν ολοκληρωθεί και μια πλειάδα εμβολίων με διαφορετικούς μηχανισμούς (εμβόλια mRNA, με αδρανοποιημένους φορείς, ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη ή αδρανοποιημένο ιό) έχουν εγκριθεί από τους αρμόδιους ρυθμιστικούς οργανισμούς και χορηγούνται σε εκατομμύρια ανθρώπους. Μεταξύ αυτών, συγκαταλέγεται το BNT162b2 (Pfizer-BioNTech COVID-19 εμβόλιο) το οποίο αποτελείται από ένα λιπιδιακό νανοσωματίδιο που περιέχει το mRNA και εκφράζει την πρωτεΐνη ακίδα του ιού. Η ανοσογονικότητα του εμβολίου το οποίο χορηγείται σε δύο δόσεις, επιβεβαιώθηκε με τις μετρήσεις εξουδετερωτικών αντισωμάτων ακόμα και σε περιπτώσεις μεταλλάξεων του ιού, σε τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης I/II. Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου αποδείχθηκε σε μελέτη φάσης III και επιβεβαιώθηκε σε αναλύσεις βάσεων δεδομένων από χώρες με ευρεία εμβολιαστική κάλυψη του πληθυσμού όπως το Ισραήλ. Όλα τα εμβόλια έναντι της COVID-19 έχουν λάβει επείγουσα έγκριση με βάση μελέτες με δείγμα πληθυσμού δεκάδων χιλιάδων ατόμων ευρέως ηλικιακού φάσματος. Κατά τον εμβολιασμό όμως του γενικού πληθυσμού σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιθανό να καταγραφούν. Μετά την έγκρισή τους οι ρυθμιστικές αρχές της ΕΕ, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) καθώς και ο Αμερικανικός Οργανισμός Φαρμάκων (FDA), παρακολουθούν συνεχώς τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε άτομα που εμβολιάζονται. Με τον τρόπο αυτό εξασφαλίζεται η ανίχνευση πιθανών κινδύνων και η άμεση αντιμετώπισή τους. Πολλές πηγές δεδομένων αναλύονται, όπως εκθέσεις από ασθενείς και επαγγελματίες υγείας (μέσω υποβολής Κίτρινης Κάρτας), κλινικές μελέτες, ιατρική βιβλιογραφία και πληροφορίες που προέρχονται από άλλες ρυθμιστικές αρχές. Επιπλέον οι αρμόδιες ρυθμιστικές αρχές αξιολογούν με πολλή προσοχή ύποπτες ανεπιθύμητες ενέργειες για να προσδιορίσουν εάν αυτές συνδέονται ή όχι με το εμβόλιο. Με αυτόν τον τρόπο αποκλείεται η πιθανότητα οι ανεπιθύμητες ενέργειες να οφείλονται σε σύμπτωση ή σε παράγοντες που δεν συνδέονται με τον εμβολιασμό. Τέτοιοι παράγοντες μπορεί να είναι μια άλλη υποκείμενη νόσος ή το προκληθέν άγχος λόγω του εμβολιασμού.

Κατόπιν αναφορών προερχόμενες από την εθνική βάση καταγραφής του Ισραήλ, στις 17 Μαΐου, το κέντρο ελέγχου και πρόληψης νοσημάτων των Η.Π.Α. (CDC) εξέδωσε ανακοίνωση στην οποία αναφέρει ότι ένας μικρός αριθμός περιπτώσεων μυοκαρδίτιδας (φλεγμονής του μυοκαρδίου) έχουν αναφερθεί σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες, κυρίως άνδρες, συνήθως εντός 4 ημερών μετά τη χορήγηση της δεύτερης δόσης του εμβολίου BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) (<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/work-groups-vast/technical-report-2021-05-17.html>). Η πλειοψηφία των περιπτώσεων χαρακτηρίζεται από ήπια, αναστρέψιμη προσβολή της καρδιάς ενώ τα ποσοστά μυοκαρδίτιδας δε φαίνεται να ξεπερνούν τα αναμενόμενα για την εποχή. Η μυοκαρδίτιδα είναι συνήθως αποτέλεσμα λοίμωξης από συγκεκριμένους ιούς και αφού το συγκεκριμένο εμβόλιο δεν περιέχει ιό η αιτιολογική σύνδεση του με περιστατικά μυοκαρδίτιδας παραμένει υπο διερεύνηση. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων μυοκαρδίτιδας ανεξαρτήτως αιτιολογίας, η φλεγμονή του μυοκαρδίου είναι ασυμπτωματική. Σε μια μειοψηφία ασθενών, η μυοκαρδίτιδα εκδηλώνεται ως καρδιακή ανεπάρκεια σε συνδυασμό με αρρυθμίες ή και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Δεν έχουν αναφερθεί τέτοια περιστατικά συνδεόμενα με το εμβόλιο BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) μέχρι σήμερα. Συνοψίζοντας, οι Ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής Επικούρος

Καθηγητής **Αλέξανδρος Μπριασούλης** και Καθηγητής **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ) επισημαίνουν πως το κέντρο ελέγχου και πρόληψης ασθενειών των Η.Π.Α (CDC) επιβεβαιώνει το όφελος του εμβολίου, το οποίο υπερβαίνει κατά πολύ τον αμφισβητούμενο κίνδυνο σπάνιων ανεπιθύμητων παρενεργειών. Δεδομένη και επιτακτική κρίνεται η συνεχής φαρμακοεπαγρύπνηση με κύριο άξονα τις αναφορές των επαγγελματιών του τομέα της υγείας και με μοναδικό γνώμονα την ορθή και επιστημονική ανάλυση όλων των διαθέσιμων δεδομένων.

## Επιβεβαίωση της ευεργετικής δράσης της Μεσογειακής διαίτας έναντι της νόσου COVID-19, από Πανεπιστήμια της Ευρώπης και της Αμερικής.

Μια πρόσφατη επιδημιολογική έρευνα του Πανεπιστημίου της Navarra της Ισπανίας, σε συνεργασία με το Department of Nutrition του Πανεπιστημίου Harvard, που δημοσιεύτηκε τον Απρίλιο του 2021 στο επιστημονικό περιοδικό Clinical Nutrition με τίτλο «Μεσογειακή διαίτα και ο κίνδυνος COVID-19, στη μελέτη SUN του Πανεπιστημίου της Ναβάρρα» (*Mediterranean diet and the risk of COVID-19 in the 'Seguimiento Universidad de Navarra' cohort*), επιβεβαιώνει την προστατευτική δράση της Μεσογειακής διαίτας έναντι της νόσου COVID-19. Στο πλαίσιο αυτής της έρευνας, οι διατροφικές συνήθειες των 9.677 συμμετεχόντων εθελοντών καταγράφηκαν μέσω ερωτηματολογίων και αξιολογήθηκαν με βαθμολογία 0-9 αναλόγως με το πόσο κοντά στη Μεσογειακή διαίτα ήταν το μοντέλο διατροφής που ακολουθούσαν. Παράλληλα, κατά το διάστημα Φεβρουαρίου-Δεκεμβρίου 2020 εξετάστηκε πόσοι συμμετέχοντες βρέθηκαν θετικοί στον κορωνοϊό. Τα αποτελέσματα έδειξαν αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του βαθμού υιοθέτησης της Μεσογειακής διαίτας και της πιθανότητας νόσησης από τον SARS-CoV-2, καθώς όσο το μοντέλο διατροφής των συμμετεχόντων ήταν πιο κοντά στη Μεσογειακή διαίτα, τόσο χαμηλότερη ήταν η πιθανότητα νόσησης. Μάλιστα, οι συμμετέχοντες που ακολουθούσαν μοντέλο διατροφής που αξιολογήθηκε με βαθμολογία μεγαλύτερη του 6, παρουσίαζαν τη χαμηλότερη πιθανότητα νόσησης. Στη δημοσιευμένη αυτή επιδημιολογική έρευνα αναφέρεται και το άρθρο «Μικροθρεπτικά συστατικά, φυτοχημικά και Μεσογειακή διαίτα: ένας πιθανός προστατευτικός ρόλος έναντι του COVID-19, μέσω της τροποποίησης της δράσης και του μεταβολισμού του PAF» (*Micronutrients, phytochemicals and Mediterranean diet: a potential protective role against COVID-19 through modulation of PAF actions and metabolism*) που είχε ήδη δημοσιευτεί τον Ιανουάριο του 2021 στο επιστημονικό περιοδικό Nutrients από μέλη της ερευνητικής ομάδας του Ομότιμου Καθηγητή Βιοχημείας & Χημείας Τροφίμων του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών **Κ.Α. Δημόπουλου**, της Καθηγήτριας Βιοχημείας του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου **Σ. Αντωνοπούλου** και της Προϊσταμένης του Τμήματος Κλινικής Διατροφής στο ΓΝΑ Κοργιαλένιο - Μπενάκειο και διδάσκουσας του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου Δρ. **Π. Ντετοπούλου**. Στο άρθρο αυτό τα μέλη της Ελληνικής ομάδας διατύπωσαν την άποψη της πιθανής προστατευτικής δράσης της Μεσογειακής διαίτας έναντι της νόσου COVID-19, βασιζόμενοι στον προτεινόμενο από την ομάδα τους βιοχημικό μηχανισμό δράσης του κορωνοϊού, τον οποίο μηχανισμό έχουν περιγράψει σε προηγούμενες δημοσιεύσεις τους (Ιούνιο με Σεπτέμβριο του 2020), σε συνεργασία με τον Καθηγητή του Πανεπιστημίου Tufts της Βοστώνης Θεοχάρη Θεοχαρίδη, στην επιστημονική βάση Preprints και στα επιστημονικά περιοδικά Clinical Therapeutics και BioFactors

Το ίδιο σχεδόν διάστημα με την παραπάνω επιδημιολογική έρευνα δημοσιεύτηκε τον Μάιο του 2021 στο επιστημονικό περιοδικό Nutrients μία "έρευνα απόδειξης της ιδέας" (Proof-of-Concept), των Ιταλικών Πανεπιστημίων του Τορίνο και Παλέρμο, με τίτλο "Μεσογειακή διαίτα και λοίμωξη SARS-COV-2: Υπάρχει κάποια σχέση; Μια μελέτη απόδειξης της ιδέας" (*Mediterranean Diet and SARS-COV-2 Infection: Is There Any Association? A Proof-of-Concept Study*) που έγινε σε 1206 συμμετέχοντες εθελοντές για το διάστημα Ιανουαρίου-Φεβρουαρίου 2021. Η έρευνα αυτή επίσης επιβεβαιώνει την ευεργετική δράση της Μεσογειακής διαίτας έναντι της νόσου COVID-19. Σε αυτή την έρευνα των Ιταλικών Πανεπιστημίων, αναφέρεται επίσης το άρθρο στο Nutrients τον Ιανουάριο του 2021, στο οποίο η Ελληνική ομάδα διατύπωσε τον βιοχημικό μηχανισμό για την πιθανή προστατευτική δράση της Μεσογειακής διαίτας έναντι της νόσου COVID-19. Επιπλέον, γίνεται και εκτενής αναφορά στο δημοσιευμένο έργο της τελευταίας δεκαπενταετίας της Ελληνικής ομάδας για τον προτεινόμενο μηχανισμό της ευεργετικής δράσης που ασκεί η Μεσογειακή διαίτα μέσω της αναστολής του φλεγμονώδους και θρομβωτικού Παράγοντα Ενεργοποίησης των Αιμοπεταλίων (PAF).

Με τα αποτελέσματα των εν λόγω ερευνών των παραπάνω Πανεπιστημίων, ενισχύεται και ο βιοχημικός μηχανισμός που προτείνεται από την Ελληνική ομάδα.

## **Τα εξουδετερωτικά αντισώματα μπορούν να προβλέψουν σε ικανοποιητικό βαθμό το βαθμό ανοσιακής προστασίας μετά από συμπτωματική λοίμωξη COVID-19**

Η καταγραφή της ανοσιακής προστασίας μετά από συμπτωματική λοίμωξη COVID-19 (φυσική ανοσία) ή μετά από εμβολιασμό τόσο σε υγιείς λήπτες όσο και σε ασθενείς που αποτελούν ομάδες υψηλού κινδύνου για τη νόσο COVID-19, είναι εξαιρετικά σημαντική.

Ειδικότερα οι πληροφορίες που συλλέγονται στο πλαίσιο των υπό εξέλιξη κλινικών μελετών επιτρέπουν τόσο στην κατανόηση των πολύπλοκων μοριακών-κυτταρικών μηχανισμών ανοσιακής «απάντησης» σε διάφορες ομάδες πληθυσμού, όσο και στην ανάπτυξη νέων μεθόδων επιδημιολογικής επιτήρησης στον ευρύ πληθυσμό αλλά και χάραξης πολιτικών (βλέπε, επανεκκίνηση οικονομικών και κοινωνικών δραστηριοτήτων) και δράσεων (π.χ. ψηφιακό πιστοποιητικό COVID-19) σε κεντρικό διοικητικό επίπεδο (Ευρωπαϊκή Ένωση) προκειμένου να επανέλθουμε όσο πιο σύντομα στην, επιθυμητή από όλους μας, κανονικότητα.

Στο πλαίσιο αυτό, η Θεραπευτική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ ξεκίνησε τον Ιανουάριο του 2021 με την έναρξη του εμβολιαστικού προγράμματος στη χώρα μας μια εκτενή προοπτική μελέτη καταγραφής της ανοσολογικής απόκρισης στον εμβολιασμό έναντι του SARS-CoV-2 σε υγιείς λήπτες αλλά και ασθενείς διαφόρων νοσημάτων. Πρόκειται για τη μελέτη NCT04743388

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04743388>

με συντονιστές τους Καθηγητές του ΕΚΠΑ **Ευάγγελο Τέρπο**, **Ιωάννη Τρουγκάκο** και **Θάνο Δημόπουλο** (Πρύτανη ΕΚΠΑ). Τα ευρήματα αξιολογούνται και σε σχέση με παράλληλη, υπό εξέλιξη, μελέτη της ανοσολογικής απόκρισης, σε ασθενείς με COVID-19.

Για τη μελέτη ανοσιακής «απάντησης», είτε λόγω COVID-19 είτε μετά από εμβολιασμό, χρησιμοποιείται συνδυασμός μετρήσεων που αφορούν τόσο στην **παρουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων** (δηλαδή αντισωμάτων που αδρανοποιούν τον ιό SARS-CoV-2) στον ορό εμβολιασθέντων ή ασθενών με COVID-19, όσο και αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης ακίδας μέσω της οποίας ο ιός προσδένεται στα ανθρώπινα κύτταρα. Η συνδυαστική αυτή προσέγγιση αποσκοπεί στην όσο το δυνατόν ακριβέστερη αποτύπωση (*immune score*) της παρεχόμενης ανοσιακής προστασίας μέσω αντισωμάτων. Στο πλαίσιο αυτών των (υπό εξέλιξη) ιδιαίτερα σημαντικών σε διεθνές επίπεδο κλινικών μελετών που πραγματοποιούνται στο ΕΚΠΑ, έχουν δημοσιευθεί επιστημονικές εργασίες σε διεθνή περιοδικά υψηλού κύρους.

Σε συμφωνία με τα παραπάνω και δεδομένου ότι η ανάπτυξη προβλεπτικών μοντέλων ανοσιακής προστασίας από τη COVID-19 είναι απαραίτητη ώστε να βελτιωθεί ο σχεδιασμός και η περαιτέρω ανάπτυξη εμβολίων, πολύ πρόσφατη δημοσίευση από τους Khouiry και συνεργάτες στο έγκριτο περιοδικό Nature Medicine αναφέρει ότι **ο τίτλος των**

**εξουδετερωτικών αντισωμάτων μπορεί να προβλέψει σε ικανοποιητικό βαθμό την ανοσιακή προστασία από μελλοντική συμπτωματική λοίμωξη COVID-19.** Ειδικότερα, στη συγκεκριμένη εργασία, που αναλύουν οι παραπάνω Καθηγητές του ΕΚΠΑ, οι ερευνητές αξιολόγησαν τη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων εξουδετέρωσης του ιού *in vitro* και της παρατηρούμενης προστασίας από λοίμωξη COVID-19. Για το λόγο αυτό, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 7 εμβόλια, που ήδη βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο ανάπτυξης (περιλαμβάνονται και τα 4 που χορηγούνται στη χώρα μας), αλλά και δεδομένα από αναρρώσαντες μετά από COVID-19. Οι συγκεκριμένοι ερευνητές βρήκαν **ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του υψηλού τίτλου των εξουδετερωτικών αντισωμάτων (άνω του 50%) και της απουσίας σοβαρής ή έστω συμπτωματικής λοίμωξης COVID-19, 8 μήνες μετά τον εμβολιασμό.**

Τα αποτελέσματα είναι αντίστοιχα με μελέτες που αφορούν την εποχική γρίπη και τους εποχικούς κορωνοϊούς και δείχνουν ότι η ήπια επαναλοίμωξη είναι δυνατή μετά την παρέλευση ενός έτους από την αρχική λοίμωξη. Επιπλέον, οι ερευνητές αναφέρουν ότι σύμφωνα με το μοντέλο τους ο τίτλος της εξουδετέρωσης έναντι μεταλλαγμένων στελεχών του SARS-CoV-2 μειώνεται συγκριτικά με τον τίτλο της εξουδετέρωσης έναντι του αρχικού στελέχους στο οποίο βασίστηκαν τα διαθέσιμα εμβόλια έναντι του SARS-CoV-2. Ωστόσο, η συγκεκριμένη ερευνητική ομάδα, μοντελοποιώντας την πτώση του τίτλου των εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά τη διάρκεια των πρώτων 8 μηνών μετά τον εμβολιασμό, προβλέπει ότι παρά την ενδεχόμενη απώλεια προστασίας από τη ιϊκή μόλυνση, η προστασία από σοβαρή λοίμωξη COVID-19 πιθανότατα θα διατηρηθεί επί μακρόν ακόμη και σε περίπτωση απουσίας αναμνηστικού εμβολιασμού.

**Φυσικά η παραπάνω επισήμανση θα πρέπει να επιβεβαιωθεί και στο κλινικό πεδίο.** Στην κατεύθυνση αυτή η μελέτη του ΕΚΠΑ, στην οποία συμμετέχουν ήδη πάνω από 2500 άτομα εκτείνεται μέχρι το χρονικό σημείο των δεκαοκτώ (18) μηνών μετά τον πρώτο εμβολιασμό ή την ανάρωση από τη νόσο COVID-19 και αναμένεται να παράσχει ιδιαίτερα σημαντικές πληροφορίες όσον αφορά στο βαθμό ανοσιακής προστασίας μετά από εμβολιασμό ή συμπτωματική λοίμωξη COVID-19.

Συμπερασματικά, σύμφωνα με το προτεινόμενο μοντέλο οι ερευνητές σημειώνουν ότι **το επίπεδο εξουδετέρωσης του ιού, με τη μέτρηση εξουδετερωτικών αντισωμάτων, είναι ισχυρός προβλεπτικός παράγοντας της ανοσιακής προστασίας έναντι πιθανής λοίμωξης από SARS-CoV-2 και μπορεί να συνεισφέρει ουσιαστικά στο σχεδιασμό και στην ανάπτυξη αποτελεσματικών εμβολίων επόμενης γενιάς έναντι της COVID-19.**

Στο σημείο αυτό, οι ερευνητές του ΕΚΠΑ τονίζουν ότι **οι τίτλοι εξουδετερωτικών αντισωμάτων που αναπτύσσει το 95% των εμβολιασθέντων, χωρίς σοβαρά προβλήματα ανοσοκαταστολής, με τις δυο δόσεις των εμβολίων (πλήρως εμβολιασμένοι) είναι άνω του 90%.**