

Εξελίξεις στην θεραπεία της COVID-19

Νικόλαος Β. Σύψας

Καθηγητής Λοιμωξιολογίας Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Αθηνών, "Λαϊκό" Γ.Ν.Α.

Οι τελευταίοι 10 μήνες υπήρξαν ιδιαίτερα παραγωγικοί, όσον αφορά στην εισαγωγή στην κλινική πράξη νέων καινοτόμων φαρμάκων και θεραπειών, που θα έχουν ιδιαίτερα ευεργετική επίδραση στην πορεία της πανδημίας και την κλινική έκβαση της COVID-19. Ιδιαίτερη σημασία έχει η ανάπτυξη αντιικών φαρμάκων και μονοκλωνικών αντισωμάτων, που, όταν χορηγηθούν χωρίς σε ασθενείς με ήπια/μέτρια νόσο, αλλά με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για κακή έκβαση, αποτρέπουν σε μεγάλο βαθμό την πρόοδο της νόσου, την εισαγωγή στο νοσοκομείο και τελικά ελαττώνουν θεαματικά τη θνητότητα.

Η ρεμδεσιβίρη είναι ένα αντιικό φάρμακο που αναστέλλει το ιικό ένζυμο πολυμεράση του RNA και έτσι αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό του ιού. Μελέτες του 2020 έδειξαν ότι όταν χορηγείται για 5 ημέρες σε νοσηλεύόμενους ασθενείς με COVID-19, σε χαμηλή παροχή οξυγόνου, ελαττώνει σημαντικά το χρόνο προς την ανάρρωση. Τον Ιούνιο 2021 ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης PINETREE, όπου το φάρμακο χορηγήθηκε για τρεις ημέρες σε εξω-νοσοκομειακούς ασθενείς με ήπια/μέτρια νόσο και ένα τουλάχιστον παράγοντα κινδύνου για κακή έκβαση. Η μελέτη ήταν τυχαίοποιημένη και έδειξε ότι στους ασθενείς που έλαβαν πρώιμη θεραπεία με ρεμδεσιβίρη ο κίνδυνος νοσηλείας ή θανάτου ελαττώθηκε κατά 87%, σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η μολνουπιραβίρη είναι προφάρμακο που μεταβολίζεται στον οργανισμό στο νουκλεοσιδικό ανάλογο υδροξυκυτιδίνη, το οποίο ενσωματώνεται κατά την αντιγραφή στο ιικό RNA με αποτέλεσμα να αθροίζονται πολλαπλές μεταλλάξεις και τα παραγόμενα ιικά σωματίδια να είναι μη λειτουργικά (lethal mutagenesis). Η μολνουπιραβίρη χορηγήθηκε στη μελέτη MOVE-OUT (N Engl J Med 2022; 386:509-520) σε ασθενείς που δεν χρειάζονταν νοσηλεία για COVID-19 λοίμωξη, είχαν συμπτώματα ενάρξεως <5 ημερών και ήταν ανεμβολιαστοί με τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για σοβαρή νόσο. Στις 29 ημέρες παρακολούθησης,



τα άτομα που έλαβαν μολνουπιραβίρη είχαν 31% μικρότερο κίνδυνο για θάνατο ή νοσηλεία αποδιδόμενα στην COVID-19 λοίμωξη, συγκρινόμενα με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Μια νεότερη προσθήκη στα αντιικά φάρμακα από του στόματος είναι ο συνδυασμός νιματρελβίρη/ριτοναβίρη. Η νιματρελβίρη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της πρωτεάσης του ιού SARS-CoV-2, ενώ η ριτοναβίρη δρα ως φαρμακοενισχυτής. Η νιματρελβίρη/ριτοναβίρη χορηγήθηκε στη διπλά τυφλή μελέτη φάσης 2/3 EPIC-HR (N Engl J Med. 2022 Feb 16) σε ασθενείς με COVID-19 λοίμωξη που δεν χρειάζονταν νοσηλεία, είχαν έναρξη συμπτωμάτων <5 ημέρες και τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για σοβαρή νόσο. Στις 28 ημέρες παρακολούθησης, φάνηκε ότι τα άτομα που έλαβαν νιματρελβίρη/ριτοναβίρη είχαν 88,9% μικρότερο σχετικό κίνδυνο για νοσηλεία ή θάνατο, σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Για πρώτη φορά εισάγεται η έννοια της προφυλακτικής αγωγής πριν την έκθεση, δηλαδή, χορήγηση του συνδυασμού των μονοκλωνικών αντισωμάτων fixagevimb / cilgavimab, σε ασθενείς οι οποίοι ΔΕΝ έχουν τρέχουσα λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 και ΔΕΝ έχουν γνωστή, πρόσφατη έκθεση στον SARS-CoV-2, αλλά έχουν σοβαρή ανοσοκαταστολή, που δεν τους επιτρέπει να αναπτύξουν ανοσιακή απάντηση στον εμβολιασμό ή δεν μπορούν να εμβολιαστούν για ιατρικούς λόγους. Η μελέτη PROVENT

συνέχεια στη σελ. 14 ▶

Μια νεότερη προσθήκη στα αντιικά φάρμακα από του στόματος είναι ο συνδυασμός νιματρελβίρη/ριτοναβίρη.

συνέχεια από τη σελ. 16 ▶

(JAMA. 2022 Jan 25;327(4):384-385) έδειξε ότι η χορήγηση μιας δόσης tixagevimab/cilgavimab στον πληθυσμό που περιγράψαμε παραπάνω ελάττωσε κατά 83% τον κίνδυνο εμφάνισης COVID-19 τους επόμενους 6 μήνες, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Τέλος, σημαντική εξέλιξη είναι η έγκριση από τον EMA των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων anakinra και tocilizumab για τη θεραπεία νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19. Η έγκριση στηρίχθηκε στα αποτελέσματα κλινικών μελετών, που δημοσιεύτηκαν σε έγκριτα περιοδικά (Nat Med. 2021 Oct;27:1752-1760, Lancet. 2021 May 1;397:1637-1645).

Πλέον έχουμε στη διάθεση μας εμβόλια, αντιικά και ανοσοτροποποιητικά φάρμακα και μονοκλωνικά αντισώματα, που είναι εξαιρετικά αποτελεσματικά στην πρόληψη και τη θεραπεία της COVID-19, ενώ είναι σε εξέλιξη πολλές κλινικές μελέτες με ελπιδοφόρα καινοτόμα φάρμακα. Η πρώιμη αποτελεσματική θεραπεία της ήπιας COVID-19 αναμένεται να αλλάξει τη θεραπευτική στρατηγική στο δόγμα "test and treat", δηλαδή γίνεται διαγνωστικός έλεγχος μόνο σε όσους έχουν συμπτώματα (εγκαταλείπονται οι μαζικοί έλεγχοι σε ασυμπτωματικά άτομα), και σε αυτούς που είναι θετικοί και έχουν έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου θα χορηγείται άμεσα θεραπεία στο σπίτι ή στο νοσοκομείο ως εξωτερικός ασθενής με τα νέα αντιικά φάρμακα η/και αντισώματα. Με τον τρόπο αυτό, σε συνδυασμό με τον εμβολιασμό, θα ελαττωθούν θεαματικά οι νοσηλείες και οι θάνατοι, θα ελαχιστοποιηθεί η πίεση στο σύστημα υγείας και θα επανέλθει η κανονικότητα στην κοινωνική ζωή. ◉