

Νέα Θεραπευτική Παρέμβαση για την αντιμετώπιση της φλεγμονώδους ανοσολογικής απόκρισης που σχετίζεται με το νέο κορωνοϊό

Η θνησιμότητα σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονία από COVID-19 και συστηματική υπερβολική φλεγμονώδη ανοσολογική απόκριση είναι υψηλή. Η υπερβολική αντίδραση του ανοσοποιητικού με υπερπαραγωγή κυτταροκινών θεωρείται ένας από τους βασικούς μηχανισμούς που οδηγούν σε ταχεία και απότομη κλινική επιδείνωση ασθενείς με COVID-19. Πολλές τέτοιες κυτταροκίνες έχουν ενοχοποιηθεί και διάφορα φάρμακα που αναστέλλουν την δράση τους έχουν δώσει κάποια ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Σημαντικός παράγοντας φλεγμονής είναι η ιντερλευκίνη-6 και το φάρμακο tocilizumab που την αναστέλλει έχει δοκιμαστεί με κάποια επιτυχία ενώ βρίσκεται υπό αξιολόγηση σε τυχαιοποιημένες κλινικές δομικές. Επιπλέον και άλλα φάρμακα που δρουν είτε στην ιντερλευκίνη-6 είτε σε άλλες κυτταροκίνες ή παράγοντες φλεγμονής αξιολογούνται σε πολλές κλινικές μελέτες.

Ο παράγοντας διέγερσης των αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF) είναι μια κυτταροκίνη με βασικό ρόλο στη ρύθμιση της φλεγμονής. Η σύνδεση του στον υποδοχέα GM-CSF-α (GM-CSFRα) ενεργοποιεί πολλαπλές οδούς που αυξάνουν την φλεγμονώδη αντίδραση. Δρα σε κύτταρα όπως τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα, με αποτέλεσμα την αυξημένη έκκριση και άλλων προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, που περιλαμβάνουν την ιντερλευκίνη-6 και άλλες ιντερλευκίνες (όπως η -1, -23, -12), τον παράγοντα νέκρωσης όγκου, ενώ διεγείρει και άλλες οδούς της φλεγμονής. Το Mavrilimumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με τον υποδοχέα GM-CSFRα και διακόπτει τη μετάδοση της σηματοδότησης από τον GM-CSF. Το φάρμακο αυτό έχει δείξει αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε αρκετές κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα. Επίσης φαίνεται να σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά σοβαρών λοιμώξεων σε σύγκριση με άλλες ανοσορυθμιστικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται στη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Σε μια μικρή προοπτική μελέτη από την Ιταλία (Μιλάνο), που έγινε στο μεγαλύτερο νοσοκομείο της περιοχής (San Raffaele), οι ερευνητές χορήγησαν μια δόση Mavrilimumab σε ασθενείς με τεκμηριωμένη λοίμωξη από COVID-19, οι οποίοι δεν ήταν διασωληνωμένοι αλλά νοσηλεύτηκαν λόγω πνευμονίας από την νόσο και είχαν αυξημένους δείκτες φλεγμονής. Συνολικά 13 ασθενείς έλαβαν την θεραπεία και συγκρίθηκαν με 26 άλλους ασθενείς με παρόμοια χαρακτηριστικά οι οποίοι όμως δεν επιλέχθηκαν με τυχαίο τρόπο αλλά δεν έλαβαν την αγωγή για άλλους λόγους (ο συχνότερος ήταν ότι δεν υπήρχε διαθεσιμότητα του φαρμάκου). Και οι δυο ομάδες ασθενών λάμβαναν την καθιερωμένη θεραπεία κατά την περίοδο που έγινε η μελέτη (Μάρτιος και Απρίλιος 2020) η οποία συμπεριλάμβανε και υδροξυχλωροκίνη και αζιθρομυκίνη. Οι περισσότεροι ασθενείς και στις δύο ομάδες είχαν ανάγκη για συμπληρωματικό οξυγόνο. Τα αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν στο έγκυρο ιατρικό περιοδικό «The Lancet Rheumatology». Οι Καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής, της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ευστάθιος Καστρίτης** και **Θάνος Δημόπουλος**, Πρύτανης ΕΚΠΑ συνοψίζουν τα ευρήματα αυτής της μελέτης.

Κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης των 28 ημερών, δεν πέθανε κανένας ασθενής στην ομάδα που έλαβε mavrilimumab ενώ κατέληξαν επτά (27%) ασθενείς στην

ομάδα ελέγχου, με έξι από τους επτά θανάτους να σημειώνονται κατά την πρώτη εβδομάδα παρακολούθησης. Στις 28 ημέρες παρακολούθησης, όλοι οι ασθενείς στην ομάδα του manrilimumab και 17 (65%) ασθενείς στην ομάδα ελέγχου είχαν παρουσιάσει κλινική βελτίωση κατά δύο ή περισσότερα σημεία σε μια κλίμακα επτά σημείων. Ένας (8%) ασθενής στην ομάδα του manrilimumab χρειάστηκε διασωλήνωση σε σύγκριση με εννέα (35%) ασθενείς στην ομάδα ελέγχου. Ο ασθενής που έλαβε manrilimumab και χρειάστηκε διασωλήνωση βελτιώθηκε κατόπιν εντός της περιόδου παρατήρησης των 28 ημερών. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με manrilimumab εμφάνισαν επίσης κλινική βελτίωση σε μικρότερο χρόνο από ότι η ομάδα ελέγχου (διάμεσος χρόνος 8 έναντι 19 ημέρες) και έλαβαν εξιτήριο από το νοσοκομείο νωρίτερα (διάμεσος χρόνος 10 έναντι 20 ημέρες). Επίσης η ομάδα που έλαβε manrilimumab εμφάνισε μεγαλύτερη βελτίωση στις παραμέτρους της οξυγόνωσης και της αναπνευστικής λειτουργίας, εμφάνισε πτώση του πυρετού ταχύτερα και εμφάνισε σημαντικότερη και πρωιμότερη ελάττωση στους δείκτες φλεγμονής.

Όπως αναφέρουν και οι ερευνητές στην δημοσίευση τους, η μελέτη έχει σημαντικούς περιορισμούς όσον αφορά το μέγεθος της και την έλλειψη τυχαιοποίησης. Όμως, τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η χορήγηση manrilimumab φαίνεται να έχει ενθαρρυντικά προκαταρκτικά αποτελέσματα. Με βάση αυτά προτείνουν ότι θα πρέπει να αξιολογηθεί περαιτέρω σε μεγαλύτερες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές οι οποίες και προγραμματίζονται.