

Έχει ρόλο η υδροξυχλωροκίνη στην αντιμετώπιση ασθενών με Covid-19 που χρειάζονται νοσηλεία;

Σύμφωνα με μια αναδρομική ανάλυση σε σημαντικό αριθμό ασθενών, που δημοσιεύθηκε στο *International Journal of Infectious Diseases*, η θεραπεία με υδροξυχλωροκίνη, μόνη ή και σε συνδυασμό με αζιθρομυκίνη, πιθανό ελάττωσε σημαντικά τη θνησιμότητα μεταξύ νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19. Η θεραπεία δόθηκε σε ένα αυστηρά ελεγχόμενο πρωτόκολλο μέσα στο νοσοκομείο. Η μελέτη αυτή αποτελεί ακόμα μια αναδρομική ανάλυση της χρήσης της υδροξυχλωροκίνης σε ασθενείς με COVID-19, οι οποίες έχουν δώσει μάλλον αντιφατικά αποτελέσματα. 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.

Η συγκεκριμένη μελέτη περιέλαβε ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο με COVID από τις 10 Μαρτίου 2020 έως τις 2 Μαΐου 2020. Όλοι οι ασθενείς που αξιολογήθηκαν ήταν 18 ετών και άνω και έλαβαν σε θεραπεία ως νοσηλευόμενοι για τουλάχιστον 48 ώρες, εκτός εάν κατέληξαν εντός 24 ωρών. Ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της θεραπείας με υδροξυχλωροκίνη έναντι υδροξυχλωροκίνης σε συνδυασμό με αζιθρομυκίνη, μόνο αζιθρομυκίνη και άλλες θεραπείες για την COVID-19. Το κύριο καταληκτικό σημείο της ανάλυσης ήταν η θνησιμότητα κατά την διάρκεια της νοσηλείας στο νοσοκομείο.

Σε αυτή τη μελέτη, η υδροξυχλωροκίνη χορηγήθηκε σε δόση 400 mg δύο φορές την ημέρα για 2 δόσεις την πρώτη ημέρα, ακολουθούμενη από 200 mg δύο φορές την ημέρα τις ημέρες 2-5. Εν τω μεταξύ, η αζιθρομυκίνη δόθηκε σε δόση 500 mg μία φορά την ημέρα την πρώτη ημέρα, ακολουθούμενη από δόση 250 mg μία φορά την ημέρα για τις επόμενες 4 ημέρες. Οι συγγραφείς σημείωσαν ότι ο συνδυασμός υδροξυχλωροκίνης με αζιθρομυκίνη χορηγήθηκε σε επιλεγμένους ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19 και χωρίς παράγοντες καρδιακού κινδύνου. Ένας αλγόριθμος με βάση το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) χρησιμοποιήθηκε για την χρήση υδροξυχλωροκίνης, στον οποίο η διάρκεια του διαστήματος QTc >500 ms θεωρήθηκε ως παράγοντας

αυξημένου καρδιακού κινδύνου. Συνεπώς, η υδροξυχλωροκίνη χορηγήθηκε σε ασθενείς με σοβαρή νόσο με παρακολούθηση με τηλεμετρία και συνεχείς ελέγχους του διαστήματος QTc στο ΗΚΓ, δηλαδή αρκετά αυστηρή παρακολούθηση για την πιθανότητα καρδιακών αρρυθμιών.

Συνολικά, στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 2.541 ασθενείς, με διάμεση ηλικία 64 έτη, από τους οποίους λίγο πάνω από τους μισούς ήταν άνδρες και η πλειονότητα (52%) είχαν δείκτη μάζας σώματος (BMI) ≥ 30 , δηλαδή ήταν παχύσαρκοι. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 28.5 ημέρες. Οι συγγραφείς σημείωσαν ότι η συντριπτική πλειονότητα των ασθενών έλαβαν υδροξυχλωροκίνη αμέσως μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, με το 82% να λαμβάνει το φάρμακο εντός 24 ωρών από την εισαγωγή και το 91% εντός 48 ωρών.

Η συνολική ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα ήταν 18.1%. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν μόνο υδροξυχλωροκίνη η θνητότητα ήταν 13.5%, έναντι 20.1% μεταξύ αυτών που έλαβαν υδροξυχλωροκίνη μαζί με αζιθρομυκίνη έναντι 22.4% μεταξύ αυτών που έλαβαν μόνο αζιθρομυκίνη και 26.4% μεταξύ των ασθενών που δεν έλαβαν θεραπεία με κανένα από τα παραπάνω φάρμακα.

Η κύρια αιτία θανάτου ήταν αναπνευστική ανεπάρκεια, στο 88% των περιπτώσεων. Σε σύγκριση με την ομάδα που δεν έλαβε ούτε υδροξυχλωροκίνη ούτε αζιθρομυκίνη, οι συγγραφείς ανέφεραν ότι η υδροξυχλωροκίνη ελάττωσε κατά 66% την αναλογία σχετικού κινδύνου για θάνατο, ενώ η υδροξυχλωροκίνη και αζιθρομυκίνη μείωσε την αναλογία σχετικού κινδύνου κατά 71% (τιμή $p < 0.001$).

Επιπλέον, από την ανασκόπηση των δεδομένων δεν φάνηκε να υπήρξαν σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες λόγω της χορήγησης της υδροξυχλωροκίνης. Κατά τους συγγραφείς, αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι οι ασθενείς έλαβαν έγκαιρη και επιθετική ιατρική αγωγή με αποτέλεσμα να εμφανίζουν μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης μυοκαρδίτιδας και καρδιακής φλεγμονής, που συνήθως παρατηρείται σε μεταγενέστερα στάδια της νόσου COVID-19. Επιπλέον, η παρακολούθηση με τηλεμετρία και η αυστηρή παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών μπορεί να συνέβαλλαν στην πρόληψη των επικίνδυνων αρρυθμιών και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Τα ευρήματα αυτής της αναδρομικής μελέτης παρατήρησης παρέχουν ορισμένα χρήσιμα δεδομένα σχετικά με την θεραπεία με υδροξυχλωροκίνη. Ωστόσο, τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνευτούν με προσοχή. Τα παραπάνω σχετικά θετικά αποτελέσματα επιτεύχθηκαν σε ασθενείς που νοσηλεύθηκαν στο νοσοκομείο και είχαν στενή παρακολούθηση. Η αγωγή χορηγήθηκε σχετικά νωρίς, με την εισαγωγή στο νοσοκομείο ενώ υποστηρικτική αγωγή, που περιλάμβανε και κορτικοειδή επίσης χορηγήθηκε σε ορισμένους ασθενείς. Το παρατηρούμενο όφελος από την υδροξυχλωροκίνη σε αυτή την ανάλυση μπορεί να σχετίζεται με τη χρήση της νωρίς στην πορεία της νόσου, με την χορήγηση τυποποιημένης και ασφαλούς δοσολογίας, με τα κριτήρια ένταξης, τις συννοσηρότητες ή να είναι αποτέλεσμα της σημαντικού αριθμού ασθενών. Τα αποτελέσματα αυτά απαιτούν επιβεβαίωση σε προοπτικές, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές καθώς άλλες αντίστοιχες μελέτες δεν έχουν δείξει ανάλογα αποτελέσματα.

Σε μια αναδρομική ανάλυση που δημοσιεύθηκε στο περιοδικό *New England Journal of Medicine*, πριν από 2 εβδομάδες, αξιολογήθηκε η χρήση της υδροξυχλωροκίνης και της ανάγκης για διασωλήνωσης ή του θανάτου σε ένα μεγάλο ιατρικό κέντρο στη Νέα Υόρκη, σε διαδοχικούς ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με Covid-19. Από 1446 διαδοχικούς ασθενείς, 70 ασθενείς χρειάστηκαν διασωλήνωση, πέθαναν ή έλαβαν εξιτήριο εντός 24 ωρών μετά την εισαγωγή στον νοσοκομείο και αποκλείστηκαν από την ανάλυση. Από τους υπόλοιπους 1376 ασθενείς, κατά τη διάρκεια μιας διάμεσης παρακολούθησης 22.5 ημερών, οι 811 (58.9%) έλαβαν υδροξυχλωροκίνη (600 mg δύο φορές την πρώτη ημέρα, στη συνέχεια 400 mg ημερησίως για διάμεσο διάστημα 5 ημερών). Το 45.8% των ασθενών έλαβαν θεραπεία εντός 24 ωρών από την είσοδο τους στο τμήμα των επειγόντων και το 85.9% εντός 48 ωρών. Οι ασθενείς που έλαβαν υδροξυχλωροκίνη εμφάνιζαν πιο βαριά νόσο από εκείνους που δεν έλαβαν υδροξυχλωροκίνη (η διάμεσος λόγος της μερικής πίεσης του αρτηριακού οξυγόνου προς το κλάσμα του εισπνεόμενου οξυγόνου ήταν 223 έναντι 360, με χαμηλότερες τιμές να δείχνουν πιο βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια). Συνολικά, 346 ασθενείς (25.1%) εμφάνισαν το καταληκτικό συμβάν (180 ασθενείς διασωληνώθηκαν, εκ των οποίων 66 στη συνέχεια πέθαναν και 166 πέθαναν χωρίς διασωλήνωση). Στην κύρια ανάλυση, δεν φάνηκε να υπήρχε σημαντική σχέση μεταξύ της

χρήσης υδροξυχλωροκίνης και της διασωλήνωσης ή του θανάτου (ο λόγος σχετικού κινδύνου ήταν 1.04) και τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια σε πολλαπλές αναλύσεις ευαισθησίας. Έτσι οι συγγραφείς συμπέραναν ότι σε ασθενείς με Covid-19 που είχαν εισαχθεί στο νοσοκομείο, η χορήγηση υδροξυχλωροκίνης δεν ελάττωσε ούτε και αύξησε τον κίνδυνο διασωλήνωσης ή θανάτου.

Από τις δύο παραπάνω μελέτες, που προέρχονται από τις ΗΠΑ, γίνεται φανερό ότι οι αναδρομικές αναλύσεις δεν μπορούν να δώσουν ικανοποιητικά στοιχεία σχετικά με τον πραγματικό ρόλο της υδροξυχλωροκίνης σε ασθενείς με Covid-19. Η αποτελεσματικότητα της αγωγής με υδροξυχλωροκίνη θα πρέπει να εξεταστεί σε καλά σχεδιασμένες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες. Όμως, στις 4 Ιουλίου 2020, ο ΠΟΥ αποδέχθηκε τη σύσταση της Διεθνούς Διευθύνουσας Επιτροπής της μελέτης Solidarity (“Αλληλεγγύη”) για τη διακοπή των προοπτικών μελετών της ΠΟΥ για την υδροξυχλωροκίνη (αλλά και για τον συνδυασμό λοπιναβίρης / ριτοναβίρης). Η Διεθνής Διευθύνουσα Επιτροπή διατύπωσε τη σύσταση αυτή με βάση τα στοιχεία για την δραστηριότητα της υδροξυχλωροκίνης έναντι της καθιερωμένης θεραπείας με βάση προκαταρκτικά ενδιάμεσα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής Solidarity, και μετά από μια ανασκόπηση των στοιχείων από όλες τις κλινικές δοκιμές που παρουσιάστηκαν στη σύνοδο κορυφής της 1-2ης Ιουλίου της ΠΟΥ, η οποία αφορούσε την έρευνα και την καινοτομία για την αντιμετώπιση της COVID-19. Σύμφωνα με αυτά τα ενδιάμεσα αποτελέσματα της μελέτης, η χορήγηση υδροξυχλωροκίνης εμφανίζει μικρό ή καθόλου όφελος όσον αφορά την μείωση της θνησιμότητας σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19. Τα αποτελέσματα της ενδιάμεσης ανάλυσης δεν παρείχα ενδείξεις αύξησης της θνησιμότητας αλλά υπήρχαν, ορισμένα σχετικά σήματα ασφάλειας στα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα της δοκιμής Discovery, που ήταν μέρος δοκιμής Solidarity. Τα προσωρινά αποτελέσματα της μελέτης Solidarity προετοιμάζονται τώρα για δημοσίευση και κρίση και δεν είναι ακόμα πλήρως διαθέσιμα. Η απόφαση της ΠΟΥ αφορούσε μόνο τη διεξαγωγή της μελέτης Solidarity σε νοσοκομειακούς ασθενείς και όχι την αξιολόγηση της υδροξυχλωροκίνης σε μελέτες σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς ή ως προφύλαξη πριν ή μετά την έκθεση στην COVID-19.