

## **Ο συνδυασμός κορτικοστεροειδών και τοσιλιζουμάμπης (tocilizumab) σε νοσηλευόμενους ασθενών με COVID-19) που εμφανίζουν σύνδρομο από «καταιγίδα κυτταροκινών»**

Μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19 που εμφανίζουν σύνδρομο από «καταιγίδα κυτταροκινών», ο συνδυασμός κορτικοστεροειδών και τοσιλιζουμάμπης (tocilizumab) συσχετίστηκε με καλύτερη επιβίωση σε σχέση με την καθιερωμένη θεραπεία και κορτικοστεροειδή, μόνα ή σε συνδυασμό με το αντιφλεγμονώδες φάρμακο anakinra. Τα αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν στο ιατρικό περιοδικό CHEST.

Επιπλέον, η χρήση κορτικοστεροειδών είτε μόνη είτε σε συνδυασμό με tocilizumab ή anakinra συσχετίστηκε με μειωμένη θνησιμότητα μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών σε σύγκριση με την καθιερωμένη θεραπεία, που δεν περιλάμβανε κανένα από αυτά τα φάρμακα.

Τα ευρήματα αυτά προέρχονται από μια αναδρομική ανάλυση των δεδομένων από 5.776 ασθενείς με COVID-19 που νοσηλεύτηκαν μεταξύ 1 Μαρτίου 2020 και 24 Απριλίου 2020, σε 12 νοσοκομεία της Νέα Υόρκης. Οι Καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ευστάθιος Καστρίτης** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ), συνοψίζουν αυτά τα ευρήματα. Όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν σχετιζόμενο με την COVID-19 σύνδρομο «καταιγίδας κυτταροκινών», που ορίστηκε από την παρουσία υψηλών επιπέδων φλεγμονωδών παραγόντων (επίπεδα φερριτίνης > 700ng / mL, επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης > 30mg / dL ή επίπεδα γαλακτικής δεϋδρογενάσης > 300 U/L.)

Οι ασθενείς συχνότερα εμφάνιζαν τα κριτήρια με βάση την αυξημένη υψηλή γαλακτική δεϋδρογενάση (76,2%) μόνο ή σε συνδυασμό, ακολουθούμενη από αυξημένη φερριτίνη (63,2%) και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (8,4%). Περισσότερο από το 80% των ασθενών είχαν αυξημένα επίπεδα D-διμερών.

Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε ομάδες σύμφωνα με τον τύπο της ανοσοτροποποιητικής θεραπείας που έλαβαν ενώ νοσηλεύονταν: (1) σε όσους έλαβαν μόνο την τότε καθιερωμένη θεραπεία (n = 3.076 ασθενείς με διάμεση ηλικία, ~65 έτη). (2) σε όσους έλαβαν μόνο κορτικοστεροειδή (n = 1.383 ασθενείς με διάμεση ηλικία, 66.5 έτη); (3) σε όσους έλαβαν κορτικοστεροειδή μαζί με tocilizumab (n = 454 ασθενείς με διάμεση ηλικία, 64.5 έτη); (4) σε όσους έλαβαν κορτικοστεροειδή μαζί με anakinra (n = 733 ασθενείς, διάμεση ηλικία 65.7 έτη) και (5) σε όσους έλαβαν μόνο tocilizumab (n = 73, διάμεση ηλικία ~62 έτη) · και (6) μόνο anakinra (n = 57 · μέση ηλικία, 66,7 έτη). Περίπου τα 2/3 των ασθενών σε κάθε ομάδα ήταν άνδρες. Στην περίοδο υπό μελέτη φάρμακα όπως υδροξυχλωροκίνη, αζιθρομυκίνη, κολχικίνη και βιταμίνη C, είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό, χορηγήθηκαν σε όλους τους ασθενείς με COVID-19 ως μέρος των τότε καθιερωμένων πρωτοκόλλων.

**Από την ανάλυση προέκυψε ότι ασθενείς που έλαβαν κορτικοστεροειδή και tocilizumab είχαν ελαττωμένο κίνδυνο θανάτου κατά 56% σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν μόνο την καθιερωμένη θεραπεία και είχαν ελαττωμένο κίνδυνο θανάτου κατά 34% σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν μόνο κορτικοστεροειδή και 36% μειωμένο κίνδυνο σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν κορτικοστεροειδή μαζί με anakinra.** Επίσης, αυτή η συσχέτιση με ελαττωμένη θνησιμότητα από τον συνδυασμό κορτικοστεροειδών και tocilizumab παρέμεινε ακόμα και μετά την ανάλυση για γνωστούς παράγοντες που επηρεάζουν τη θνησιμότητα στην COVID-19. Σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν μόνο την τότε καθιερωμένη θεραπεία

υπήρξε βελτίωση στην επιβίωση και μεταξύ των ασθενών που έλαβαν μόνο κορτικοστεροειδή ή σε συνδυασμό με tocilizumab ή anakinra.

Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν κορτικοστεροειδή υπήρξαν αυξημένα ποσοστά λοιμώξεων (βακτηριαμίας και μυκηταιμία) σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έλαβαν κορτικοστεροειδή.

Η μελέτη αυτή είναι η μεγαλύτερη αναδρομική ανάλυση μέχρι σήμερα που συγκρίνει την χρήση ανοσορρυθμιστικών θεραπειών, όπως κορτικοστεροειδή, tocilizumab ή anakinra στη θεραπεία της COVID-19 με σύνδρομο «καταιγίδας κυτταροκινών». Καθώς η μελέτη αυτή είναι αναδρομική έχει πολλούς περιορισμούς ως προς την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, όμως τα ευρήματα συμφωνούν με αυτά άλλων μελετών που έχουν δείξει όφελος από την χρήση των κορτικοστεροειδών. Η χρήση του tocilizumab, μόνου ή σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή, καθώς και των κορτικοστεροειδών, σε συνδυασμό με anakinra, βρίσκεται υπό διερεύνηση και σε προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες που διεξάγονται ανά τον κόσμο (και στην Ελλάδα), που θα καθορίσουν καλύτερα την θέση αυτών των συνδυασμών στην αντιμετώπιση του συνδρόμου «καταιγίδας κυτταροκινών» στην COVID-19.