

## **Αποτελέσματα της μεγάλης μελέτης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας Solidarity για την αξιολόγηση θεραπειών για την Covid-19**

Τον Φεβρουάριο του 2020, ένα ερευνητικό φόρουμ του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) για την Covid-19, συνέστησε την αξιολόγηση των θεραπειών σε μεγάλες, τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ορισμένων φαρμάκων που μπορεί να είχαν τουλάχιστον κάποια μέτρια επίδραση στη θνησιμότητα με βάση προκαταρκτικά αποτελέσματα : τα φάρμακα αυτά ήταν το remdesivir, η υδροξυχλωροκίνη (hydroxychloroquine), η lopinavir και η ιντερφερόνη-β 1α (interferon beta-1a). Οι Καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ευστάθιος Καστρίτης** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ), συνοψίζουν αυτά τα δεδομένα.

Έτσι τον Μάρτιο του 2020, ο ΠΟΥ ξεκίνησε μια μεγάλη, διεθνή, ανοιχτή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (η οποία έλαβε την ονομασία Solidarity – Αλληλεγγύη), σε νοσηλευόμενους ασθενείς για να αξιολογήσει την δραστηριότητα αυτών των τεσσάρων φαρμάκων. Η κλινική δοκιμή ήταν «προσαρμοζόμενη», δηλαδή, κατά την διάρκεια της μελέτης τα μη αποτελεσματικά φάρμακα θα μπορούσαν να απορριφθούν και να προστεθούν άλλα, καθώς θα αναλύονταν τα δεδομένα και θα εξελισσόταν η έρευνα πάνω στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων. Τελικά, η υδροξυχλωροκίνη, η λοπιναβίρη και η ιντερφερόνη, με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης, απορρίφθηκαν και σταμάτησε η περαιτέρω δοκιμή τους, ενώ άλλα φάρμακα, όπως μονοκλωνικά αντισώματα, θα προστεθούν. Οι ερευνητές αναφέρουν σε πρόσφατο τεύχος του μεγαλύτερου ιατρικού περιοδικού New England Journal of Medicine τα αρχικά αποτελέσματα για τα πρώτα τέσσερα φάρμακα.

Το πρωτόκολλο της κλινικής σχεδιάστηκε για να περιλαμβάνει εκατοντάδες νοσοκομεία σε δεκάδες χώρες. Τα υπό αξιολόγηση φάρμακα ήταν το remdesivir, η υδροξυχλωροκίνη, η λοπιναβίρη και η ιντερφερόνη βήτα-1α (που χορηγήθηκε μαζί με λοπιναβίρη έως τις 4 Ιουλίου). **Τα σχήματα υδροξυχλωροκίνης, λοπιναβίρης και ιντερφερόνης διακόπηκαν για «ματαιότητα» στις 19 Ιουνίου, 4 Ιουλίου και 16 Οκτωβρίου 2020, αντίστοιχα, δηλαδή η ανάλυση έδειξε ότι είναι απίθανο να υπάρχει σημαντικό όφελος από την χορήγηση τους.** Οι συμμετέχοντες στην μελέτη αντιστοιχίστηκαν τυχαία, σε ίση αναλογία, είτε να μην λάβουν κανένα ερευνητικό φάρμακο ή να λάβουν ένα από τα υπό δοκιμή φάρμακα, από αυτά που ήταν διαθέσιμα στο ερευνητικό κέντρο που συμμετείχε στην μελέτη, αλλά δεν χρησιμοποιήθηκαν placebo.

Ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της θνησιμότητας στο νοσοκομείο (δηλαδή, ο θάνατος κατά την αρχική νοσηλεία). Από τις 22 Μαρτίου έως τις 4 Οκτωβρίου 2020, συνολικά 11.330 ασθενείς συμμετείχαν στη δοκιμή από 405 νοσοκομεία σε 30 χώρες και στις έξι περιοχές του ΠΟΥ. Συνολικά 2750 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν remdesivir, 954 υδροξυχλωροκίνη, 1411 λοπιναβίρη (χωρίς ιντερφερόνη), 2063 σε ιντερφερόνη (συμπεριλαμβανομένων 651 έως ιντερφερόνη συν λοπιναβίρη) και 4088 δεν έλαβαν κάποιο σε ερευνητικό φάρμακο. Οι περισσότεροι ασθενείς (81%) ήταν νεότεροι από 70 ετών, 62% ήταν άνδρες, 25% είχαν διαβήτη, 8% ήταν ήδη διασωληνωμένοι. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών ήταν ισορροπημένα μεταξύ των ομάδων θεραπείας και της αντίστοιχης ομάδας ελέγχου. Καταγράφηκαν 1253 θάνατοι στο νοσοκομείο (11.8% των ασθενών κατέληξαν , ορισμένοι μετά την 28<sup>η</sup> ημέρα). Ο κίνδυνος θανάτου σχετιζόταν με διάφορους παράγοντες, ιδιαίτερα από την ηλικία (θνησιμότητα 20.4% σε ασθενείς ≥70 ετών και 6.2% σε ηλικίες <50 έτη) και το αν ήταν ήδη διασωληνωμένοι όταν ξεκίνησαν την

θεραπεία (θνησιμότητα 39 σε διασωληνωμένους και 9.5% σε ασθενείς που δεν ήταν διασωληνωμένοι).

**Κανένα από τα υπό δοκιμή φάρμακα δεν είχε συγκεκριμένη επίδραση στη θνησιμότητα, είτε συνολικά, είτε σε οποιαδήποτε υποομάδα ανάλογα με την ηλικία, την ανάγκη για διασωλήνωση κατά την είσοδο στην μελάτη, τη γεωγραφική περιοχή ή τη χρήση γλυκοκορτικοειδών.**

Έτσι κατέληξαν 301 από 2743 ασθενείς που έλαβαν remdesivir και 303 από 2708 ασθενείς που έλαβαν την θεραπεία έλεγχου, 104 από 947 ασθενείς που έλαβαν υδροξυχλωροκίνη και σε 84 από 906 που έλαβαν που έλαβαν την αντίστοιχη θεραπεία έλεγχου, 148 από 1399 ασθενείς που έλαβαν λοπιναβίρη και 146 από 1372 που έλαβαν που έλαβαν την θεραπεία έλεγχου και, 243 από 2050 ασθενείς που έλαβαν ιντερφερόνη έναντι 216 από 2050 που έλαβαν που έλαβαν την αντίστοιχη θεραπεία έλεγχου. Οι περαιτέρω αναλύσεις, όπως οι αυτές που απέκλεισαν τους ασθενείς που έλαβαν γλυκοκορτικοειδή ή η ανάλυση της θνησιμότητας μεταξύ ασθενών που δεν ήταν διασωληνωμένοι κατά την είσοδο στην μελέτη, δεν έδειξαν επίσης σαφή θετική επίδραση οποιουδήποτε από τα φάρμακα της κλινικής δοκιμής. Επίσης, κανένα από τα υπό δοκιμή φάρμακα δεν ελάττωσε την πιθανότητα διασωλήνωσης ή τον χρόνο μέχρι της ανάρρωσης και τη λήψη εξιτηρίου από το νοσοκομείο. Δεν υπήρξε κανένας θάνατος που να αποδόθηκε σε κάποιο από τα φάρμακα της κλινικής δοκιμής.

Έτσι τα κύρια αποτελέσματα της εξελισσόμενη αυτή μελέτης, όσον αφορά στην θνησιμότητα, την ανάγκη διασωλήνωσης και μηχανικού αερισμού και η διάρκεια της νοσηλείας δεν επηρεάστηκαν από κανένα από τα υπό δοκιμή φάρμακα, είτε συνολικά είτε σε κάποια συγκεκριμένη υποομάδα. Η ομοιότητα αυτού του μηδενικού αποτελέσματος και για τα τέσσερα φάρμακα δείχνει ότι κανένα από αυτά δεν έχει ουσιώδη επίδραση στην εξέλιξη της μείζονος νόσου. Για καθένα από αυτά τα τέσσερα φάρμακα αρκετές χιλιάδες ασθενείς έχουν πλέον αξιολογηθεί σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Τα φτωχά αποτελέσματα από τα σχήματα που δοκιμάστηκαν αρκούν για να καταρρίψουν τις αρχικές ελπίδες, που γεννήθηκαν με βάση αποτελέσματα από μικρότερες ή μη τυχαιοποιημένες μελέτες, ότι κάποιο από αυτά τα φάρμακα θα μπορούσε να μειώσει ουσιαστικά τη θνησιμότητα, την ανάγκη για διασωλήνωση.

**Για τρία από τα τέσσερα φάρμακα που μελετήθηκαν (υδροξυχλωροκίνη, λοπιναβίρη και ιντερφερόνη βήτα-1α), δεν υπάρχουν ενδείξεις οφέλους ενώ το όφελος όσον αφορά το τέταρτο (remdesivir) μπορεί να περιορίζεται στην ελάττωση της διάρκειας της νοσηλείας.**

Τα επόμενα ερωτήματα σχετικά με το remdesivir μπορεί να απαντηθούν μόνο σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές. Πρέπει το remdesivir να προορίζεται για τη θεραπεία ασθενών με συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου; Ποιος είναι ο καταλληλότερος χρόνος για τη χρήση του remdesivir και θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες;

Όμως η κλινική δοκιμή Solidarity εντάσσει περίπου 2.000 ασθενείς ανά μήνα και θα μπορέσει επίσης να αξιολογήσει περαιτέρω θεραπείες, όπως ανοσοτροποποιητικά φάρμακα ή μονοκλωνικά αντισώματα κατά του SARS-CoV-2.