

SOLIDARITY

Αποτελέσματα της μεγάλης μελέτης Π.Ο.Υ. για την αξιολόγηση θεραπειών για την COVID-19



ΤΟΥ
ΘΑΝΟΥ
ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ,
πρώτανν ΕΚΠΑ

Τον Φεβρουάριο του 2020, ένα ερευνητικό φόρουμ του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) για την COVID-19, συνέστησε την αξιολόγηση των θεραπειών σε μεγάλες, τυχαίοποιημένες 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 Θάνας Δημόπουλος (πρώτανν ΕΚΠΑ) συνοψίζουν αυτά τα δεδομένα.

Έτσι τον Μάρτιο του 2020, ο ΠΟΥ ξεκίνησε μια μεγάλη, διεθνή, ανοικτή, τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή (η οποία έλαβε την ονομασία Solidarity - Αλληλεγγύη)

σε νοσηλευόμενους ασθενείς για να αξιολογήσει τη δραστηριότητα αυτών των τεσσάρων φαρμάκων. Η κλινική δοκιμή ήταν «προσαρμοζόμενη», δηλαδή, κατά τη 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 τη χορήγησή τους. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη αντιστοιχίστηκαν τυχαία,

σε ίση αναλογία, είτε να μη λάβουν κανένα ερευνητικό φάρμακο ή να λάβουν ένα από τα υπό δοκιμή φάρμακα, από αυτά που ήταν διαθέσιμα στο ερευνητικό κέντρο που συμμετείχε στη 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 2.750 ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν remdesivir, 954 υδροξυχλωροκίνη, 1.411 λοπιναβίρη (χωρίς ιντερφερόνη), 2.063 σε ιντερφερόνη (συμπεριλαμβανομένων 651 έως ιντερφερόνη συν λοπιναβίρη) και 4.088 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 1.253 θάνατοι στο νοσοκομείο (11,8% των ασθενών κατέληξαν, ορισμένοι μετά την 28η 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 τη 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 στη μελέτη, τη γεωγραφική περιοχή ή τη χρήση γλυκοκορτικοειδών.

Έτσι κατέληξαν 301 από 2.743 ασθενείς που έλαβαν remdesivir και 303 από 2.708 ασθενείς που έλαβαν τη θεραπεία ελέγχου, 104 από 947 ασθενείς που έλαβαν υδροξυχλωροκίνη και σε 84 από 906 που έλαβαν που έλαβαν την αντίστοιχη θεραπεία ελέγχου, 148 από 1.399 ασθενείς που έλαβαν λοπιναβίρη και 146 από 1.372 που έλαβαν που έλαβαν τη θεραπεία ελέγχου και 243 από 2.050 ασθενείς που έλαβαν ιντερφερόνη έναντι 216 από 2.050 που έλαβαν την αντίστοιχη θεραπεία ελέγχου. Οι περαιτέρω αναλύσεις, όπως αυτές που απέκλεισαν τους ασθενείς που έλαβαν γλυκοκορτικοειδή ή η ανάλυση της θνησιμότητας μεταξύ ασθενών που δεν ήταν διασωληνωμένοι κατά την είσοδο στη 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 την ανάρρωση 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 εξελισσόμενης αυτής μελέτης, όσον αφορά στη 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 τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές.

Τα φτωχά αποτελέσματα από τα σχήματα που δοκιμάστηκαν αρκούσαν για να καταρρίψουν τις αρχικές ελ-

πίδες, που γεννήθηκαν με βάση αποτελέσματα από μικρότερες ή μη τυχαίοποιημένες μελέτες, ότι κάποιο από αυτά τα φάρμακα θα μπορούσε να μειώσει ουσιωδώς 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 στο 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.

Η συσχέτιση του χαμηλού δείκτη μάζας σώματος (BMI) με τη θνησιμότητα από τη λοίμωξη COVID-19

Η παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με χειρότερη πρόγνωση σε άτομα με λοίμωξη COVID-19, χωρίς να έχει μελετηθεί η σχέση διαφορετικών BMI με το κλινικό αποτέλεσμα της λοίμωξης. Υπάρχουν πολλά δεδομένα ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς με λοίμωξη COVID-19 είναι πιθανότερο να χρειαστούν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Προκειμένου να διερευνηθεί η συσχέτιση των διαφορετικών BMI με την έκβαση της λοίμωξης, μία ομάδα από το τμήμα Ιατρικής Σχολής Donald and Barbara Zucker της Νέας Υόρκης στις ΗΠΑ ανέλυσε αναδρομικά 10.861 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν τον Μάρτιο και τον Απρίλιο του 2020 (Kim T et al. Body Mass Index as a Risk Factor for Clinical Outcomes in Patients Hospitalised with COVID-19 in New York. Obesity 2020 doi.org/10.1002/oby.23076). Οι ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Θεοδώρα, Ψαλτοπούλου, Παναγιώτης Μαλανδράκης, Ιωάννης Ντάνας και Θάνας Δημόπουλος (πρώτανν ΕΚΠΑ) συνοψίζουν τα κύρια ευρήματα της μελέτης. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 65 έτη με το 59,6% να είναι άνδρες. Το 2,2% ήταν λιποβαρείς (BMI<18,5), το 23,1% είχαν φυσιολογικό BMI (18,5-24,9), το 37% ήταν υπέρβαροι (25-29,9), και το 37,7% ήταν παχύσαρκοι (>30).

Συνολικά 2.220 ασθενείς (20,4%) χρειάστηκαν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και 2.596 (23,9%) απεβίωσαν. Στις διαφορετικές κατηγορίες BMI υπήρχε σημαντική διαφορά τόσο στην ανάγκη μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, όσο και στη θνησιμότητα. Παραδείγματος χάριν, το 12,4% των λιποβαρών ασθενών και το 73,8% των παχύσαρκων χρειάστηκε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Στην κατηγορία των λιποβαρών ασθενών κατέληξε το 39,2% των ασθενών και το 62,9% των παχύσαρκων. Επιπρόσθετες αναλύσεις έδειξαν ότι οι ασθενείς με BMI<18,5 είχαν αυξημένο κίνδυνο θανάτου (hazard ratio, HR=1,46), σχετικά με εκείνους που ανήκαν στην τάξη 3 της παχυσαρκίας (BMI>40), (HR=1,23).

Οι επιστήμονες δεν μπόρεσαν να δώσουν ικανοποιητική εξήγηση στο γεγονός αυτό, αλλά το απέδωσαν πιθανά στη γενικευμένη ασθενικότητα των ασθενών αυτών. Επομένως, η λοίμωξη COVID-19 έχει δυσμενέστερη πρόγνωση, τόσο στους παχύσαρκους ασθενείς, όσο και στους λιποβαρείς.

