

## Αποτελεσματικότητα του Tofacitinib σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19

Οι σοβαρές εκδηλώσεις της COVID-19 σχετίζονται με μια υπερβολική ανοσολογική απόκριση που προκαλείται από την υπερβολική έκκριση ορισμένων κυτταροκινών όπως η ιντερλευκίνη-6, ο παράγοντα νέκρωσης όγκου α (TNF-α) και άλλες κυτταροκίνες, προκαλώντας το σύνδρομο που ονομάζεται «καταιγίδα κυτταροκινών». Το tofacitinib είναι ένας από του στόματος χορηγούμενος εκλεκτικός αναστολέας των κινασών JAK (Janus kinase) με αποτέλεσμα να μπλοκάρει τις οδούς με τις οποίους μεταφέρεται η σηματοδότηση από τους υποδοχείς των κυτταροκινών (που βρίσκονται στην επιφάνεια του κυττάρου) μέσα στο κύτταρο. Κατά συνέπεια, δεν προκαλείται κυτταρική απόκριση και έμμεσα καταστέλλεται η παραγωγή κυτοκινών και πιθανά το tofacitinib να μπορεί να αναστείλει και να βελτιώσει την προοδευτική, φλεγμονώδη βλάβη στους πνευμονες σε νοσηλευόμενους ασθενείς με Covid-19.

Στο περιοδικό New England Journal Of Medicine, δημοσιεύθηκαν προσφάτως τα αποτελέσματα μιας πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλής, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινικής δοκιμής που διερεύνησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του tofacitinib σε νοσηλευόμενους ασθενείς με πνευμονία Covid-19 που δεν λάμβαναν μη επεμβατικό ή επεμβατικό αερισμό. Οι Καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ευστάθιος Καστρίτης** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ), συνοψίζουν τα κύρια ευρήματα της μελέτης.

Σε αυτή την διπλά τυφλή μελέτη οι ασθενείς έλαβαν σε αναλογία 1: 1, είτε tofacitinib σε δόση 10 mg ή εικονικό φάρμακο (Placebo) δύο φορές την ημέρα για έως και 14 ημέρες ή μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο. Το πρωταρχικό καταληκτικό αποτέλεσμα της μελέτης ήταν είτε ο θάνατος ή η εγκατάσταση αναπνευστικής ανεπάρκειας έως την 28η ημέρα. Η βαρύτητα της αναπνευστικής ανεπάρκειας εκτιμήθηκε με τη χρήση μια οκταβάθμιας κλίμακας βαθμονόμησης (βαθμολογίες που κυμαίνονται από 1 έως 8 και υψηλότερες βαθμολογίες να δείχνουν χειρότερη κατάσταση).

Συνολικά 289 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην μελέτη σε 15 κέντρα στη Βραζιλία. Συνολικά, το 89.3% των ασθενών έλαβαν γλυκοκορτικοειδή (κορτιζόνη) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Η αθροιστική συχνότητα εμφάνισης θανάτου ή αναπνευστικής ανεπάρκειας έως την 28η ημέρα ήταν 18.1% στην ομάδα που έλαβε το tofacitinib και 29% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (λόγος σχετικός κινδύνου, 0.63 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0.41 έως 0.97 και  $P = 0.04$ ), αντιστοιχώντας σε ελάττωση κατά 37% του σχετικού κινδύνου. Όσον αφορά τους

θανάτους έως την 28η ημέρα, από οποιαδήποτε αιτία, αυτός συνέβη σε 2.8% των ασθενών στην ομάδα του tofacitinib και στο 5.5% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (σχετικό λόγος κινδύνου, 0.49, με 95% διάστημα αξιοπιστίας 0.15 έως 1.63). Όσον αφορά την κλινική αξιολόγηση της κατάστασης των ασθενών με βάση την οκταβάθμια κλίμακα οι σχετική πιθανότητα χειρότερης βαθμονόμησης (δηλαδή υψηλότερη βαθμολογία και βαρύτερη κλινική κατάσταση) με το tofacitinib, την ημέρα 14 ήταν 0.60 (με 95% διάστημα αξιοπιστίας 0.36 έως 1.00, αντιστοιχώντας σε σχετική ελάττωση κατά 40%) και την ημέρα 28 ήταν 0.54 (95% διάστημα αξιοπιστίας, 0.27 έως 1.06). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε 20 ασθενείς (ποσοστό 14,1%) στην ομάδα του tofacitinib και σε 17 (ποσοστό 12.0%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Αυτά τα αποτελέσματα ήταν ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, τη διάρκεια των συμπτωμάτων και τη χρήση γλυκοκορτικοειδών (κορτιζόνης) και το επίπεδο συμπληρωματικού οξυγόνου κατά την έναρξη της θεραπείας με το tofacitinib. Ένας ακόμα αναστολέας της κινάσης JAK (το baricitinib) έχει δείξει επίσης όφελος στην αντιμετώπιση σοβαρής COVID-19. Με βάση τα αποτελέσματα από την παρούσα και τις προηγούμενες μελέτες φαίνεται τα φάρμακα αυτά έχουν θέση σε νοσηλευόμενους ασθενείς με Covid-19 που δεν λαμβάνουν ακόμη επεμβατικό μηχανικό αερισμό (δεν είναι δηλαδή δεν είναι διασωληνωμένοι).