

## **Η θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του SARS-CoV-2 μειώνει τον κίνδυνο θανάτου σε νοσηλευόμενους ασθενείς που δεν έχουν αναπτύξει αντισώματα έναντι του ιού**

Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής RECOVERY έδειξαν ότι η χορήγηση ενός κοκτέιλ μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2 ελάττωσε τον κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς που νοσηλεύονταν με σοβαρή COVID-19 και που δεν είχαν αναπτύξει αντισώματα έναντι του ιού. Η μελέτη έχει αναρτηθεί στον ιστότοπο medrxiv, (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.15.21258542v1.full.pdf>) και δεν έχει δημοσιευθεί ακόμα σε περιοδικό μετά από κρίση. Οι Καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ευστάθιος Καστρίτης** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ), συνοψίζουν τα κύρια ευρήματα της μελέτης.

Η μελέτη RECOVERY είναι μια μεγάλη πλατφόρμα στην οποία έχουν δοκιμαστεί πολλές διαφορετικές θεραπείες για την COVID-19, όπως είναι η δεξαμεθαζόνη. Στο συγκεκριμένο σκέλος της μελέτης χορηγήθηκε ένας συνδυασμός δύο μονοκλωνικών αντισωμάτων, του casirivimab και του imdevimab, γνωστών ως REGEN-COV.

Ο συνδυασμός των αντισωμάτων casirivimab και του imdevimab έχει δοκιμαστεί σε προηγούμενες μελέτες σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών της νόσου, και έχει φανεί ότι η θεραπεία μείωσε το ιϊκό φορτίο, μείωσε το χρόνο μέχρι την ύφεση των συμπτωμάτων και μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο νοσηλείας. Στις μελέτες εκείνες όμως χρησιμοποιήθηκαν σημαντικά μικρότερες δόσεις του συνδυασμού των αντισωμάτων. Στην μελέτη RECOVERY χορηγήθηκαν 4 γραμμάρια του casirivimab and και 4 γραμμάρια του imdevimab.

Μεταξύ 18 Σεπτεμβρίου 2020 και 22 Μαΐου 2021, 9785 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με COVID-19 τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν την συνήθη θεραπεία με ή χωρίς τον συνδυασμό των αντισωμάτων. Από τους ασθενείς, περίπου το ένα τρίτο ήταν οροαρνητικό για αντισώματα έναντι του SARS-CoV-2 κατά την έναρξη (δηλαδή δεν είχε αναπτύξει ανιχνεύσιμο τίτλο αντισωμάτων ειδικών για τον SARS-CoV-2 κατά την έναρξη της θεραπείας με το αντίσωμα). Περίπου οι μισοί ασθενείς ήταν οροθετικοί (είχαν δηλαδή ήδη αναπτύξει αντισώματα έναντι του ιού) και για το ένα έκτο δεν είχε προσδιοριστεί αν είχαν ή όχι αντισώματα.

Σύμφωνα με την ανακοίνωση, μεταξύ των ασθενών που ήταν οροαρνητικοί κατά την έναρξη, ο οποίος ήταν ο κύριος πληθυσμός ανάλυσης για αυτήν τη σύγκριση, ο συνδυασμός των αντισωμάτων μείωσε σημαντικά το πρωτογενές καταληκτικό σημείο του θανάτου στις 28 ημέρες κατά το ένα πέμπτο, και πιο συγκεκριμένα κατέληξε το 24% των ασθενών στην ομάδα που έλαβε τον συνδυασμό των αντισωμάτων έναντι του 30% των ασθενών που έλαβε την καθιερωμένη θεραπεία (ο λόγος τους σχετικού κινδύνου είναι 0.80 με 95% διάστημα αξιοπιστίας 0.70-0.91 και  $p=0.0010$ ). Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, υπολογίζεται ότι για κάθε 100 ασθενείς με σοβαρή COVID-19 που δεν έχουν αναπτύξει αντισώματα και θα λάβουν θεραπεία με συνδυασμό αντισωμάτων, θα υπήρχαν έξι λιγότεροι θάνατοι.

Τα προκαταρκτικά δεδομένα έδειξαν ότι υπήρχαν «σαφείς ενδείξεις» ότι η επίδραση της θεραπείας σε «ορο-αρνητικούς» ασθενείς διέφερε από αυτή των «οροθετικών» ασθενών

(αυτών δηλαδή που είχαν ήδη αναπτύξει αντισώματα). Σε συνολική ανάλυση της οροθετικής ομάδας, καθώς και εκείνων με άγνωστο τίτλο αντισωμάτων, με τους «οροαρνητικούς» ασθενείς, δεν υπήρχε πλέον σημαντική επίδραση στη θνησιμότητα 28 ημερών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι συνολικά το 20% των ασθενών στην ομάδα συνδυασμού αντισωμάτων κατέληξε σε σύγκριση με το 21% των ασθενών στην ομάδα ελέγχου (που έλαβε μόνο την καθιερωμένη θεραπεία).

Περαιτέρω ανάλυση, για την ομάδα των «οροαρνητικών» ασθενών, η διάμεση διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο ήταν μικρότερη μεταξύ εκείνων στους οποίους χορηγήθηκε ο συνδυασμός των αντισωμάτων έναντι αυτών που δεν τα έλαβαν (13 έναντι 17 ημέρες). Επιπρόσθετα, το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν εξιτήριο την ημέρα 28 ήταν μεγαλύτερο μεταξύ των ασθενών που έλαβαν τον συνδυασμό αντισωμάτων σε σύγκριση με αυτούς που δεν τα έλαβαν (64% έναντι 58%). Μεταξύ των οροαρνητικών ασθενών που δεν λάμβαναν επεμβατικό μηχανικό αερισμό (δεν ήταν διασωληνωμένοι) κατά την έναρξη της θεραπείας, ο κίνδυνος εξέλιξης της βαρύτητας της νόσου είτε σε ανάγκη για διασωλήνωση ή θάνατο ήταν επίσης χαμηλότερος μεταξύ εκείνων που έλαβαν τον συνδυασμό των αντισωμάτων (30% έναντι 37% αυτών που δεν τα έλαβαν).

**Με βάση τα ευρήματα αυτά οι ερευνητές της μελέτης προτείνουν ότι ο συνδυασμός των αντισωμάτων, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε νοσηλευόμενους ασθενείς οι οποίοι όμως δεν έχουν αναπτύξει αντισώματα έναντι του ιού, συνεπώς απαιτείται εξέταση για την παρουσία ή όχι αυτών των αντισωμάτων πριν την χορήγηση τους.**