

Αποτελέσματα της χορήγησης του ανοσοτροποποιητικού baricitinib σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19

Η υπερβολική ανοσολογική απάντηση σε μια λοίμωξη μπορεί να είναι εξίσου επιβλαβής ή και περισσότερο από το ίδιο το παθογόνο που προκαλεί τη λοίμωξη. Παλαιότερες μελέτες είχαν δείξει ότι σε ορισμένες περιπτώσεις ανοσοκατασταλτικά φάρμακα μπορεί να δρουν προστατευτικά στην περίπτωση σήψης. Η υπερβολική αντίδραση του ανοσοποιητικού αποτελεί ένα από τα χαρακτηριστικά της λοίμωξης COVID-19. Ο θάνατος από την COVID-19 μπορεί να συμβεί εξαιτίας μιας υπερβολικής, μη αναλογικής ανοσολογικής απόκρισης (παρόμοια με τη σήψη παρά τη χρήση αποτελεσματικών αντιβιοτικών). Με βάση αυτά τα δεδομένα το ερώτημα εάν τυχόν ανοσολογικές παρεμβάσεις θα μπορούσαν να βελτιώσουν την επιβίωση ασθενών με COVID-19, έχει τεθεί επανειλημμένα. Όπως και στην περίπτωση της βακτηριακής σήψης, μελέτες που αξιολόγησαν τη χρήση στεροειδών (κορτιζόνης) στην COVID-19 έχουν παράγει γενικά θετικά αποτελέσματα, αν και δεν ήταν όλες οι μελέτες απόλυτα θετικές. Μια άλλη ανοσορυθμιστική θεραπεία που έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες είναι η χρήση αναστολέων της κινάσης Janus (JAK). Μελέτες με βάση ειδική ανάλυση μέσω τεχνητής νοημοσύνης, μηχανιστικές μελέτες και κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι το baricitinib, ένας αναστολέας των κινασών JAK1 και JAK2, με πολλαπλούς μηχανισμούς δράσης, μπορεί να αποτελέσει μια σημαντική θεραπευτική επιλογή. Το baricitinib, έχει εγκριθεί σε περισσότερες από 70 χώρες ως θεραπεία για ενήλικες με μέτρια έως σοβαρά ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα. Πιθανές παρενέργειες του φαρμάκου, όπως δευτερογενείς λοιμώξεις και φλεβική θρόμβωση, σχετίζονται με αλλαγές στους φλεγμονώδεις καταρράκτες και την πήξη. Ωστόσο, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σπάνιες σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, την εγκεκριμένη ένδειξη για τη baricitinib.

Οι Καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ευστάθιος Καστρίτης** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ) αναφέρουν ότι στο ιατρικό περιοδικό *The Lancet Respiratory Medicine*, δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα μια τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο, διπλής-τυφλής κλινικής δοκιμής (η μελέτη COV-BARRIER), η οποία αξιολόγησε τη χρήση της baricitinib σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19. Η τυχαιοποίηση της μελέτης έγινε αυστηρά μέσω ενός

διαδραστικού συστήματος απόκρισης και διαστρωμάτωσε την κατανομή των ασθενών στα σκέλη της μελέτης με βάση τη σοβαρότητα της νόσου, την ηλικία, την περιοχή και τη χρήση στεροειδών. Η κλινική δοκιμή διεξήχθη σε 101 κέντρα σε 12 χώρες και συμμετείχαν 1525 ασθενείς. Το σύνθετο κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισε ανάγκη και προχώρησε σε χορήγηση οξυγόνου σε υψηλές ροές, μη επεμβατικό αερισμό, επεμβατικό μηχανικό αερισμό (διασωλήνωση) ή θάνατο έως την ημέρα 28. Συνολικά, το 27.8% των συμμετεχόντων που έλαβαν baricitinib και το 30.5% που έλαβαν εικονικό φάρμακο εμφάνισαν το κύριο καταληκτικό σημείο (σχετικός λόγος πιθανοτήτων 0.85, με 95% διάστημα αξιοπιστίας 0.67-1.08, $p=0.18$), με απόλυτη διαφορά κινδύνου -2.7 ποσοστιαίες μονάδες (με 95% διάστημα αξιοπιστίας -7.3 έως $+1.9$). Η θνησιμότητα στις 28 ημέρες για όλες τις αιτίες ήταν 8% ($n = 62$) για τη baricitinib και 13% ($n = 100$). Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo), οι ασθενείς που έλαβαν baricitinib είχαν σχετική μείωση 38,2% και απόλυτη μείωση 5 ποσοστιαίων μονάδων στην ολική θνησιμότητα (ανεξαρτήτως αιτίας) στις 28 ημέρες (λόγος σχετικού κινδύνου 0.57 με 95% διάστημα αξιοπιστίας 0.41-0.78 και $p = 0.0018$). Με βάση αυτά τα αποτελέσματα ο αριθμός των ασθενών που απαιτείται να λάβει τη θεραπεία (number needed to treat - NNT) για την πρόληψη ενός επιπλέον θανάτου είναι 20. Τα αποτελέσματα αυτά είναι ιδιαίτερα θετικά. Για σύγκριση, οι άλλες δύο ανοσορρυθμιστικές θεραπείες που συσχετίστηκαν με μείωση της θνησιμότητας είναι η δεξαμεθαζόνη (η οποία έδειξε σχετική μείωση 17% και απόλυτη μείωση θνησιμότητας 2-8% και ο αριθμός των ασθενών που απαιτείται να λάβει τη θεραπεία για την πρόληψη ενός επιπλέον θανάτου είναι 36) και η τοσιλιζουμάμπη (tocilizumab) (η οποία παρουσίασε 15% σχετική μείωση και 4% απόλυτη μείωση θνησιμότητας και ο αριθμός των ασθενών που απαιτείται να λάβει τη θεραπεία για την πρόληψη ενός επιπλέον θανάτου είναι 25).

Παρόλο που η κλινική μελέτη COV-BARRIER δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων για το σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό αποτέλεσμα, παρόμοιο αποτέλεσμα έχει επιτευχθεί και στη μελέτη Adaptive Covid Treatment Trial (ACTT) -2, η οποία συνέκρινε επίσης το baricitinib με εικονικό φάρμακο, αλλά σε συνδυασμό με τη ρεμδεσιβίρη. Υπάρχουν δύο πιθανές εξηγήσεις για τις διαφορές μεταξύ αυτών των δοκιμών. Πρώτον, μια συνεργιστική επίδραση της baricitinib

με remdesivir θα μπορούσε να επιταχύνει περαιτέρω την κλινική ανάρρωση στην μελέτη ACTT-2 αλλά όχι στην μελέτη COV-BARRIER (επειδή μόνο το 18,9% έλαβε ρεμδεσιβίρη). Δεύτερον, η χορήγηση υποστηρικτικής αναπνευστικής φροντίδας ήταν ετερογενής στις 12 χώρες που συμμετείχαν στη μελέτη COV-BARRIER, επειδή τόσο η ένδειξη όσο και ο χρόνος των παρεμβάσεων αναπνευστικής υποστήριξης (δηλαδή συμπληρωματικό οξυγόνο, οξυγόνο με συσκευές υψηλής ροής και επεμβατικός αερισμός) μπορεί να διαφέρει πολύ μεταξύ των χωρών. Η μελέτη ACTT-2 έγινε κυρίως στις ΗΠΑ, οπότε υπήρχε μια πιο ομοιογενής προσέγγιση.

Τόσο η μελέτη COV-BARRIER έδειξε μείωση στη θνησιμότητα στις 28 ημέρες και στις 60 ημέρες, όσο και η μελέτη ACTT-2, παρά το γεγονός ότι δεν ήταν σχεδιασμένη και δεν είχε αρκετή στατιστική ισχύ για αποτελέσματα θνησιμότητας, έδειξε σταθερά καλύτερη επιβίωση και σημαντική μείωση της θνησιμότητας στις 28 ημέρες (λόγος σχετικού κινδύνου 0.47 με 95% CI 0.24-0.93), σε ασθενείς που χρειάζονταν συμπληρωματικό οξυγόνο ή οξυγόνο με υψηλές ροές. Το αποτέλεσμα αυτό είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στη μελέτη COV-BARRIER (όπου ο σχετικός λόγος είναι HR 0.57). Είναι σημαντικό ότι στην μελέτη COV-BARRIER ότι το όφελος στην επιβίωση που παρέχεται από το baricitinib ήταν ανεξάρτητο από την χορήγηση στεροειδών (κυρίως δεξαμεθαζόνη). Σε αντίθεση, η χρήση tocilizumab έδειξε όφελος σε μια ανοιχτή κλινική δοκιμή όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με στεροειδή αλλά όχι όταν δεν υπήρχε συγχορήγηση με στεροειδή.

Τα αποτελέσματα ασφάλειας της μελέτης COV-BARRIER επιβεβαίωσαν τα ευρήματα της ACTT-2, δηλαδή, ότι η θεραπεία με baricitinib δεν συσχετίστηκε με περισσότερες παρενέργειες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο αν και θα μπορούσαν να αναμένονται περισσότερες δευτερογενείς λοιμώξεις και θρομβωτικά συμβάντα στην ομάδα της baricitinib. Ωστόσο, σε περισσότερους από 2500 ασθενείς (και στις δύο μελέτες συνολικά), η ασφάλεια της baricitinib ήταν σχεδόν ίδια με εκείνη του εικονικού φαρμάκου. Στην πραγματικότητα, στην μελέτη ACTT-2, ο αριθμός των δευτερογενών λοιμώξεων ήταν σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα της baricitinib από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, υποδηλώνοντας ότι η ανοσοτροποποίηση που προκαλείται από το baricitinib μπορεί να μην είναι τόσο ανοσοκατασταλτική όσο από άλλα φάρμακα όπως τα στεροειδή.

Επιπλέον, ακόμη και με την προσθήκη στεροειδών (τα οποία επιτρέπονταν για τη θεραπεία της COVID-19 στην COV-BARRIER αλλά όχι στην ACTT-2), το baricitinib δεν συσχετίστηκε με περισσότερες λοιμώξεις. Αυτό το εύρημα δείχνει ότι ο συνδυασμός baricitinib και στεροειδών είναι αρκετά ασφαλής. Το baricitinib έχει λίγες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, αποβάλλεται σε μεγάλο βαθμό αμετάβλητο και μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε ηλικιωμένους με υποκείμενα νοσήματα, όπως και με νεφρική δυσλειτουργία. Επιπλέον, επειδή τόσο το baricitinib όσο και τα στεροειδή υπάρχουν και σε μορφή δισκίου και είναι προσιτά, προσφέρονται για χρήση και σε χώρες χαμηλού εισοδήματος και μεσαίου εισοδήματος.