

Επίδραση της αντιθρομβωτικής αγωγής στην έκβαση μη νοσηλευόμενων ασθενών με συμπτωματική νόσο COVID-19

Τα δεδομένα της μελέτης ACTIV-4B δεν υποστηρίζουν τη χορήγηση ασπιρίνης ή απιξαμπάνης σε συμπτωματικούς ασθενείς με νόσο κλινικά σταθερή νόσο COVID-19 οι οποίοι δε χρειάζονται νοσηλεία, προκειμένου να μειωθούν επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα ή τους πνεύμονες

Οι νοσηλευόμενοι ασθενείς με νόσο COVID-19 λαμβάνουν αντιθρομβωτική θεραπεία για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων και μείωση της θνητότητας. Ωστόσο τα οφέλη και η κίνδυνοι αυτής της θεραπευτικής στρατηγικής δεν έχουν τεκμηριωθεί για τους μη νοσηλευόμενους ασθενείς με νόσο COVID-19.

Σκοπός της μελέτης ACTIV-4B που δημοσιεύτηκε στο έγκριτο περιοδικό JAMA ήταν να εξετάσει κατά πόσο η θεραπεία με αντιαιμοπεταλικά ή αντιπηκτικά φάρμακα μπορεί να ελαττώσει μείζονες επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα και τους πνεύμονες σε συμπτωματικούς, κλινικά σταθερούς ασθενείς με νόσο COVID-19, οι οποίοι δε χρειάζονται νοσηλεία. Οι Ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής **Ελένη Κορομπόκη** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ) αναφέρουν ότι πρόκειται για μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη που σχεδιάστηκε με σκοπό να συγκρίνει αντιαιμοπεταλικά και αντιπηκτικά φάρμακα με την εικονική θεραπεία σε 7,000 συμπτωματικούς ασθενείς με νόσο COVID-19, για τους οποίους δεν απαιτήθηκε νοσηλεία και των οποίων η κλινική κατάσταση κρίθηκε σταθερή. Η μελέτη διεξήχθη σε 52 κέντρα στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής μεταξύ του Σεπτεμβρίου 2020 και Ιουνίου 2021.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τέσσερις θεραπευτικές ομάδες (σε αναλογία 1:1:1:1): η πρώτη ομάδα (164 ασθενείς) έλαβε ασπιρίνη (81mg μια φορά ημερησίως), η δεύτερη ομάδα (165 ασθενείς) προφυλακτική δόση απιξαμπάνης (2.5mg δύο φορές ημερησίως), η τρίτη ομάδα (164 ασθενείς) θεραπευτική δόση απιξαμπάνης (5mg δύο φορές ημερησίως) και η τέταρτη ομάδα (164 ασθενείς) εικονικό φάρμακο (placebo). Οι ασθενείς έλαβαν τη χορηγούμενη θεραπεία για 45 ημέρες.

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το άθροισμα της θνητότητας από οποιοδήποτε αίτιο, του συμπτωματικού θρομβοεμβολικού επεισοδίου (φλεβικές και αρτηριακές θρομβώσεις), του εμφράγματος μυοκαρδίου, του εγκεφαλικού επεισοδίου ή της ανάγκης νοσηλείας για καρδιαγγειακό ή πνευμονολογικό αίτιο. Η αρχική ανάλυση για την αποτελεσματικότητα και τις αιμορραγικές επιπλοκές περιορίστηκε στους συμμετέχοντες οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστο μία δόση από τα φάρμακα της μελέτης.

Στις 18 Ιουνίου 2021 η επιτροπή ελέγχου των δεδομένων και της ασφάλειας της μελέτης πρότεινε πρόωρο τερματισμό της λόγω του περιορισμένου αριθμού συμβαμάτων, ο οποίος ήταν χαμηλότερος από τον αναμενόμενο. Στο διάστημα αυτό είχαν τυχαιοποιηθεί στη μελέτη 657 συμπτωματικοί, κλινικά σταθεροί, μη νοσηλευόμενοι ασθενείς με COVID-19 με μέση ηλικία τα 54 έτη, 59% εκ των οποίων ήταν γυναίκες. Το διάμεσο διάστημα από τη διάγνωση έως την τυχαιοποίηση και από την τυχαιοποίηση έως την έναρξη θεραπείας ήταν 7 ημέρες και 3 ημέρες αντίστοιχα. Από το σύνολο των 657 ασθενών 22 (3.3%) είχαν χρειαστεί νοσηλεία λόγω της COVID-19 πριν από την ένταξή τους στη μελέτη. Μεταξύ των 558 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη η συχνότητα εμφάνισης του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των τεσσάρων ομάδων και ήταν 0% στην ομάδα της ασπιρίνης, 0.7% στην ομάδα που έλαβε προφυλακτική δόση απιξαμπάνης,

1.4% στην ομάδα που έλαβε θεραπευτική δόση απιξαμπάνης και 0% στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο. Η διαφορά στον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν 2%, 4.5% και 6.9% για την ασπιρίνη, την προφυλακτική δόση απιξαμπάνης και τη θεραπευτική δόση απιξαμπάνης, αντίστοιχα. Ωστόσο καμία από τις αιμορραγικές επιπλοκές δεν ήταν μείζονα.

Συμπερασματικά, μεταξύ συμπτωματικών ασθενών με COVID-19 οι οποίοι δε χρειάζονται νοσηλεία και βρίσκονται σε σταθερή κλινική κατάσταση η χορήγηση ασπιρίνης ή απιξαμπάνης δε μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης του αθροιστικού καταληκτικού σημείου (θνητότητα από οποιοδήποτε αίτιο, συμπτωματικό θρομβοεμβολικό επεισόδιο (φλεβικές και αρτηριακές θρομβώσεις), έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή ανάγκη νοσηλείας για καρδιαγγειακό ή πνευμονολογικό αίτιο) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα μετά από ένταξη του 9% του αρχικού στόχου λόγω χαμηλού αριθμού συμβαμάτων σε σχέση με τα αναμενόμενα

Στην κριτική αξιολόγηση της μελέτης που δημοσιεύτηκε στο ίδιο περιοδικό αναφέρεται ότι οι μέχρι στιγμής ολοκληρωμένες κλινικές μελέτες των αντιθρομβωτικών θεραπειών σε ασθενείς με νόσο COVID-19 έχουν δείξει ότι σε βαρέως πάσχοντες η χορήγηση θεραπευτικής δόσης ηπαρίνης δεν βελτίωσε την κλινική έκβαση, ενώ αύξησε τις αιμορραγικές επιπλοκές, σε σχέση με τη συνήθη προφυλακτική χορήγηση ηπαρίνης. Οι μελέτες σε ασθενείς με ενδιάμεσης βαρύτητας νόσο COVID-19 έχουν καταλήξει σε διαφορετικά αποτελέσματα. Σε μια διεθνή βάση δεδομένων που συνδύασε τα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων μελετών ACTIV-4a, REMAP-CAP, και ATTACC, η θεραπευτική δόση ηπαρίνης ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης αύξησε την πιθανότητα επιβίωσης μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο μειώνοντας την πιθανότητα υποστήριξης ζωτικών οργάνων, σε σύγκριση με τη συνήθη (προφυλακτική) χορήγηση θρομβοπροφύλαξης. Αντιθέτως, οι μελέτες ACTION, INPIRATION και RAPID δεν έδειξαν διαφορά ως προς την έκβαση μεταξύ προφυλακτικής και θεραπευτικής δόσης αντιπηκτικής αγωγής. Επιπλέον σε όλες τις μελέτες η θεραπευτική δόση αντιπηκτικών σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών σε σχέση με την προφυλακτική χορήγηση. Σχετικά με τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, η μελέτη RECOVERY δεν έδειξε όφελος από τη χορήγηση ασπιρίνης σε νοσηλευόμενους ασθενείς με νόσο COVID-19 ως προς την επιβίωση, ωστόσο ο ρόλος των αντιαιμοπεταλιακών σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς παραμένει αδιευκρίνιστος.

Η μελέτη ACTIV-4B ήταν η πρώτη διπλή, τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη που σχεδιάστηκε έτσι ώστε να παρέχει αξιόπιστα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αντιθρομβωτικής αγωγής σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς με νόσο COVID-19. Ωστόσο η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα λόγω του χαμηλού αριθμού συμβαμάτων, γεγονός που δεν επιτρέπει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων. Εντούτοις, τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι δε φαίνεται να υπάρχει όφελος από τη χορήγηση ασπιρίνης ή απιξαμπάνης σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19.