

Η μελέτη RECOVERY για την αποτελεσματικότητα του Tocilizumab σε μέτρια και βαριά νόσο COVID-19

Τα ευρήματα της μεγάλης τυχαίοποιημένης μελέτης RECOVERY που δημοσιεύθηκαν στο έγκυρο περιοδικό The Lancet έδειξαν ότι η θεραπεία με το φάρμακο **tocilizumab βελτίωσε την επιβίωση και άλλα κλινικά αποτελέσματα σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 που εμφανίζουν υποξία (χαμηλό οξυγόνο στο αρτηριακό αίμα) και στοιχεία συστηματικής φλεγμονής**. Η προσθήκη του tocilizumab στην θεραπεία μείωσε τη θνησιμότητα στις 28 ημέρες, αύξησε την πιθανότητα εξιτηρίου από το νοσοκομείο εντός 28 ημερών και, μεταξύ των ασθενών που δεν είχαν η εμφάνιζαν ανάγκη για μηχανικό αερισμό κατά την στιγμή της τυχαίωσης, μείωσε την πιθανότητα επιδείνωσης είτε προς τον επεμβατικό αερισμό ή θάνατο. Αυτά τα οφέλη παρατηρήθηκαν ανεξάρτητα από την βαρύτητα της αναπνευστικής υποστήριξης και ήταν επιπρόσθετα στο όφελος των συστηματικά χορηγουμένων κορτικοστεροειδών (που πλέον αποτελούν καθιερωμένη θεραπεία για την μέτρια ή σοβαρή COVID). Οι Καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ευστάθιος Καστρίτης** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ)(<https://mdimop.gr/covid19/>), συνοψίζουν τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης.

Η μελέτη RECOVERY ξεκαθάρισε αρκετά το τοπίο σχετικά με την χορήγηση στοχευμένης αντιφλεγμονώδους θεραπείας για τη νόσο COVID-19. Το tocilizumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της ιντερλευκίνης-6, μιας κυτταροκίνης που έχει σημαντικό ρόλο στην φλεγμονή γενικά (πχ σε χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα) αλλά και στην υπερφλεγμονώδη αντίδραση που παρατηρείται στην COVID ειδικά. Από τα μέσα του 2020, έχουν αναφερθεί οκτώ τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές του tocilizumab για τη θεραπεία της COVID-19. Σε αυτές περιλαμβάνονται επτά μικρές δοκιμές (με λιγότερους από 100 θανάτους σε καθεμία) και η κάπως μεγαλύτερη δοκιμή REMAP-CAP, η οποία ενέταξε ασθενείς με σοβαρή COVID-19, 99% των οποίων χρειάστηκε μη επεμβατική αναπνευστική υποστήριξη ή επεμβατικό μηχανικό αερισμό. Συνολικά, οι προηγούμενες κλινικές δοκιμές δεν είχαν δείξει σημαντικό όφελος όσον αφορά την ελάττωση της θνησιμότητας με την προσθήκη του tocilizumab στην θεραπεία (η αναλογία σχετικού κινδύνου όσον αφορά την θνησιμότητα ήταν 0.89, με 95% διάστημα αξιοπιστίας 0.72-1.11). Όμως, η κλινική δοκιμή RECOVERY ενέταξε σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό ασθενών (περίπου τέσσερις φορές περισσότερους) από όλες τις προηγούμενες δοκιμές μαζί.

Η πολυεπίπεδη κλινική δοκιμή RECOVERY είναι η μεγαλύτερη τυχαίοποιημένη δοκιμή για την αποτελεσματικότητα του tocilizumab σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19. Μεταξύ 23 Απριλίου 2020 και 24 Ιανουαρίου 2021, 4.116 συμπεριλήφθηκαν στην αξιολόγηση του tocilizumab, συμπεριλαμβανομένων 3.385 (82%) ασθενών που λάμβαναν και συστηματικά κορτικοστεροειδή. Στην κλινική μελέτη που αφορούσε την αξιολόγηση του tocilizumab εντάχθηκαν ασθενείς με COVID-19 που εμφάνιζαν υποξία και αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (δηλαδή με επίπεδα CRP ≥ 75 mg/L). Στους ασθενείς χορηγήθηκε, τυχαία, είτε η συνήθης θεραπεία (n = 2094) ή η συνήθης θεραπεία μαζί με την προσθήκη tocilizumab (n = 2022) σε δόση 400 mg – 800 mg (ανάλογα με το βάρος). Μια δεύτερη δόση του tocilizumab μπορούσε να δοθεί 12-24 ώρες αργότερα εάν η κατάσταση του ασθενούς δεν είχε βελτιωθεί.

Η μέση ηλικία των ασθενών της μελέτης ήταν 63.5 έτη και η διάμεση τιμή της CRP ήταν 143 mg / L. Κατά την τυχαιοποίηση, 562 (14%) ασθενείς λάμβαναν επεμβατικό μηχανικό αερισμό (δηλ. ήταν διασωληνωμένοι), 1686 (41%) λάμβαναν μη επεμβατική αναπνευστική υποστήριξη (συμπεριλαμβανομένης υψηλής ροής οξυγόνου με ρινική κάνουλα ή μη επεμβατικό αερισμό συνεχούς θετικής πίεσης) ενώ 1868 (45%) δεν λάμβαναν συμπληρωματικό οξυγόνο με συμβατικά μέσα.

Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η θνησιμότητα ανεξαρτήτως αιτίας, ενώ τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν το χρόνο μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο και το σύνθετο καταληκτικό σημείο της ανάγκης για επεμβατικό μηχανικό αερισμό ή του θανάτου εντός 28 ημερών (μεταξύ εκείνων που δεν λάμβαναν επεμβατικό μηχανικό αερισμό κατά την τυχαιοποίηση).

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η θεραπεία με tocilizumab ελάττωσε την θνησιμότητα στις 28 ημέρες: 621 (31%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tocilizumab κατέληξαν εντός 28 ημερών σε σύγκριση με 729 (35%) ασθενείς που είχαν λάβει την καθιερωμένη θεραπεία χωρίς tocilizumab (λόγος σχετικού κινδύνου 0.85 με 95% διάστημα αξιοπιστίας 0.76–0.94, και $P = 0.0028$). Τα αποτελέσματα αυτά παρατηρήθηκαν σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που λάμβαναν συστηματικά κορτικοστεροειδή. Επιπλέον, οι ασθενείς που έλαβαν tocilizumab είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα εξόδου από το νοσοκομείο εντός 28 ημερών σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν μόνο τη συνήθη φροντίδα (57% έναντι 50%, $P < 0.0001$). Μεταξύ των ασθενών που δεν λάμβαναν επεμβατικό μηχανικό αερισμό κατά την τυχαιοποίηση, όσοι έλαβαν tocilizumab ήταν λιγότερο πιθανό να φτάσουν στο σύνθετο τελικό σημείο της ανάγκης για επεμβατικό μηχανικό αερισμό ή θάνατο (35% έναντι 42%, λόγος σχετικού κινδύνου 0.84, με 95% διάστημα αξιοπιστίας 0.77-0.92, $P < 0,0001$).

Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα, και συνδυάζοντας τα δεδομένα από τη μελέτη RECOVERY με αυτά των άλλων μικρότερων μελετών, τότε από τις εννέα δοκιμές βγαίνει το συμπέρασμα ότι η προσθήκη του tocilizumab σχετίζεται με σημαντική αναλογική μείωση της θνησιμότητας στις 28 μέρες κατά 14%. Επίσης είναι σημαντικό ότι τα οφέλη από την προσθήκη του tocilizumab είναι επιπλέον εκείνων που έχουν αναφερθεί προηγουμένως για την προσθήκη της δεξαμεθαζόνης, όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα της μελέτης RECOVERY, όπου η πλειοψηφία των ασθενών λάμβανε δεξαμεθαζόνη.

Τα αποτελέσματα της μελέτης RECOVERY είχαν ανακοινωθεί, αλλά χωρίς λεπτομέρειες πριν από λίγους μήνες. Στην συγκεκριμένη δημοσίευση στο Lancet τα αποτελέσματα παρουσιάζονται με λεπτομέρειες, μετά και από κρίση από την συντακτική ομάδα του περιοδικού και από ειδικούς. Αξίζει να σημειωθεί ότι το tocilizumab χρησιμοποιείται ήδη στις μονάδες COVID της χώρας μας, εδώ και πολλούς μήνες, σε ασθενείς που νοσηλεύονται για την νόσο και εμφανίζουν αυξημένους δείκτες φλεγμονής (όπως αυξημένα επίπεδα της CRP).