

## **Μονοκλωνικά αντισώματα για την πρόληψη της COVID-19 σε στενές επαφές υψηλού κινδύνου**

Θεραπείες κατά του SARS-CoV-2 που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόληψη της εξέλιξης από ασυμπτωματική λοίμωξη σε συμπτωματική νόσο αλλά και για την ελάττωση της μεταδοτικότητας του ιού από τα άτομα που έχουν μολυνθεί μπορεί να αποτελέσουν σημαντική βοήθεια στην αντιμετώπιση της COVID-19, ειδικά μεταξύ ορισμένων ειδικών ομάδων πληθυσμού που δεν μπορούν να εμβολιαστούν ή στους οποίους ο εμβολιασμός δεν είναι αποτελεσματικός. Τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι πρωτεϊνών του ιού SARS-CoV-2 αποτελούν μια θεραπεία που μπορεί να ελαττώσει την πιθανότητα σοβαρής νόσου σε άτομα που μολύνθηκαν και που έχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών σε περίπτωση σοβαρής COVID-19. Οι Καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ευστάθιος Καστρίτης** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ) συνοψίζουν αυτά τα δεδομένα

Το Casirivimab και το imdevimab είναι δυο εξουδερωτικά μονοκλωνικά αντισώματα που δεσμεύουν μη επικαλυπτόμενους επιτόπους στην περιοχή δέσμησης του υποδοχέα στην πρωτεΐνης-ακίδα του SARS-CoV-2 και εμποδίζουν την είσοδο του ιού στα κύτταρα. Ο συνδυασμός δύο αντισωμάτων μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης COVID-19 και η θεραπεία με τον συνδυασμό Casirivimab και imdevimab έχει φανεί αποτελεσματική στην αντιμετώπιση μη νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19 και στην πρόληψη της λοίμωξης σε άτομα που ήρθαν σε στενή επαφή με κρούσματα.

Μια κλινική δοκιμή, που τα αποτελέσματά της δημοσιεύθηκαν στο έγκριτο ιατρικό περιοδικό JAMA στις 14 Ιανουαρίου 2022, αξιολόγησε την επίδραση του συνδυασμού (που χορηγείται υποδορίως) casirivimab και imdevimab στην εξέλιξη από την πρώιμη ασυμπτωματική λοίμωξη SARS-CoV-2 σε συμπτωματική COVID-19. Πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη φάσης 3 κλινική δοκιμή, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, που έγινε σε άτομα που ήταν στενές οικιακές επαφές ενός κρούσματος μολυσμένου από τον SARS-CoV-2 και δεν εμφάνιζαν ακόμα συμπτώματα της νόσου. Επιπλέον τα άτομα αυτά έπρεπε να μην έχουν αντισώματα έναντι του SARS-CoV-2 (δηλαδή να μην έχουν νοσήσει προηγουμένως). Τα ασυμπτωματικά αυτά άτομα (ηλικίας  $\geq 12$  ετών) ήταν επιλέξιμα εφόσον είχαν περάσει λιγότερο από 96 ώρες από το πρώτο θετικό μοριακό τεστ στο αρχικό πρώτο κρούσμα (που αποτέλεσε την αρχική επαφή υψηλού κινδύνου). Η μελέτη έγινε σε 112 κέντρα στις ΗΠΑ, τη Ρουμανία και τη Μολδαβία από τον Ιούλιο του 2020 έως τον Ιανουάριο 2021. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν μια υποδόρια δόση casirivimab και imdevimab (σε δόση 1200 mg, 600 mg το καθένα,  $n = 158$ ) ή να λάβουν εικονικό φάρμακο ( $n = 156$ ).

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το ποσοστό των οροαρνητικών συμμετεχόντων (δηλαδή ατόμων που δεν είχαν προηγούμενη ανοσία έναντι του ιού) που ανέπτυξαν συμπτωματική νόσο COVID-19 κατά τη διάρκεια της περιόδου αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας των 28 ημερών. Τα βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν ο αριθμός των εβδομάδων συμπτωματικής μόλυνσης από τον SARS-CoV-2 και ο αριθμός των εβδομάδων με υψηλό ιικό φορτίο ( $>4 \log_{10}$  αντίγραφα/mL).

Μεταξύ των 314 τυχαιοποιημένων συμμετεχόντων (με διάμεση ηλικία 41 έτη, εκ των οποίων 51,6% γυναίκες), οι 310 (99,7%) ολοκλήρωσαν την παρακολούθηση για την περίοδο αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας. Τα 204 άτομα ήταν ασυμπτωματικά και οροαρνητικά (δηλαδή δεν είχαν αντισώματα έναντι του SARS-CoV-2) κατά την έναρξη της μελέτης και

συμπεριλήφθηκαν στην πρωτογενή ανάλυση αποτελεσματικότητας. Η υποδόρια χορήγηση casirivimab και imdevimab απέτρεψε σε σημαντικό βαθμό την εξέλιξη σε συμπτωματική νόσο (29/100 [29%] με το φάρμακο έναντι 44/104 [42.3%] με το εικονικό φάρμακο. Ο σχετικός λόγος πιθανοτήτων ήταν 0.54 και απόλυτη διαφορά κινδύνου -13,3%. Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0.04$ ). Το casirivimab/imdevimab μείωσε τον αριθμό των «συμπτωματικών εβδομάδων ανά 1000 συμμετέχοντες» (895.7 εβδομάδες έναντι 1637.4 εβδομάδες με το εικονικό φάρμακο,  $P=0.03$ ), που αντιστοιχεί σε μια μείωση περίπου 5.6 ημερών στη διάρκεια των συμπτωμάτων ανά συμμετέχοντα που εμφάνισε συμπτώματα. Η θεραπεία με casirivimab και imdevimab μείωσε επίσης τον αριθμό των εβδομάδων με υψηλό ιϊκό φορτίο ανά 1000 συμμετέχοντες (489.8 εβδομάδες έναντι 811.9 εβδομάδες με το εικονικό φάρμακο,  $P=0.001$ ). Το ποσοστό των συμμετεχόντων που έλαβαν casirivimab και imdevimab που είχαν μια ή περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν 33.5% έναντι 48.1% για το εικονικό φάρμακο, συμπεριλαμβανομένων συμβάντων που σχετίζονται (25.8% έναντι 39.7%) ή δεν σχετίζονται (11% έναντι 16%) με την COVID- 19.

Συνεπώς, οι συγγραφείς της μελέτης καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι μεταξύ των ασυμπτωματικών ατόμων που είχαν θετικό μοριακό τεστ για τον SARS-CoV-2 μετά από στενή οικιακή επαφή με μολυσμένο άτομο, η θεραπεία με τον υποδόριο συνδυασμό μονοκλωνικών αντισωμάτων casirivimab και imdevimab μείωσε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής COVID-19 έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Όμως η μελέτη έχει ορισμένους περιορισμούς. Οι σημαντικότεροι είναι ότι αυτή η μελέτη διεξήχθη πριν από τον εκτεταμένο εμβολιασμό και την εμφάνιση των παραλλαγών του ιού Delta (B.1.617.2) και Omicron (B.1.1.529) ενώ το μέγεθος του δείγματος ήταν σχετικά μικρό.