

Φάρμακα που περιλαμβάνονται στις Κατευθυντήριες Οδηγίες για Αντιμετώπιση Ασθενών με λοίμωξη από τον νέο κορωνοϊό (COVID19)

Υπόβαθρο - Βιβλιογραφικά Δεδομένα

Lopinavir/ritonavir (Kaletra)

- Αναστολείς πρωτεάσης, χρήση για αντιμετώπιση HIV λοίμωξης. Η προσθήκη ριτοναβίρης στο σκεύασμα λειτουργεί ως φαρμακοενισχυτής.
- Διαθέσιμο υπό μορφή δισκίων, κάψουλας και πόσιμου διαλύματος. Οι κάψουλες και το πόσιμο διάλυμα πρέπει να λαμβάνονται με τροφή ενώ τα δισκία δύναται να χορηγηθούν με ή χωρίς φαγητό. Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται ακέραια (να μην τεμαχίζονται, θρυματίζονται ή μασώνται).

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- **Προσοχή:** τόσο η λοπιναβίρη όσο και η ριτοναβίρη αποτελούν ισχυρούς αναστολείς του κυτοχρώματος P450 (CYP3A), ως εκ τούτου αναμένονται σημαντικές αλληλεπιδράσεις με κάποια από τα πιθανώς συγχωρηγούμενα σκευάσματα. Προ της χορήγησης θα πρέπει να αξιολογείται το ενδεχόμενο σοβαρών αλληλεπιδράσεων. Προτείνεται ο ακόλουθος σύνδεσμος ο οποίος έχει επικαιροποιηθεί στο να περιλαμβάνει πειραματικά σκευάσματα έναντι του ιού SARS-CoV-2 (COVID-19): <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>
- **Λοιπές παρενέργειες:** συνηθέστερα γαστρεντερικές διαταραχές (διάρροια, ναυτία, έμετοι, επιγαστραλγία), μεταβολικές διαταραχές (υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία). Αναφέρονται επίσης παγκρεατίτιδα, κοιλιακό άλγος, διαταραχές ηπατικής βιοχημείας, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, κλπ.

Δεδομένα πιθανής χρήσης έναντι SARS-CoV-2 (COVID-19)

Η χρήση λοπιναβίρης/ριτοναβίρης ως πιθανή θεραπευτική επιλογή έναντι του ιού SARS-CoV-2 βασίζεται σε in vitro μελέτες, μελέτες σε ζώα και αναδρομικές σειρές ασθενών που νόσησαν από σύνδρομο SARS ή MERS [1-4]. Δεδομένης της συντηρημένης γενετικής αλληλουχίας κατά 80% μεταξύ των ιών SARS, MERS και SARS-CoV-2 πιθανολογείται ιατρικό όφελος και έναντι της νόσου COVID-19. Παλαιότερες αναφορές για τη χρήση λοπιναβίρης/ριτοναβίρης σε ασθενείς με SARS ή MERS αναφέρουν πιθανό όφελος όσο αφορά τη ταχύτητα αρνητικοποίησης των εκκρίσεων, μείωση της θνητότητας και μείωση της ανάγκης για διασωλήνωση. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι οι αναφορές αυτές **ΔΕΝ** έχουν επιβεβαιωθεί μέσω τυχαιοποιημένων μελετών ενώ σε κάποιες περιπτώσεις η χρήση λοπιναβίρης/ριτοναβίρης συνδυάστηκε με ριμπαβιρίνη ή/και ιντερφερόνη.

Επί του παρόντος τουλάχιστον 9 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν λάβει έγκριση στην Κίνα για αξιολόγηση της λοπιναβίρης/ριτοναβίρης ως πιθανή θεραπευτική επιλογή έναντι του ιού SARS-CoV-2, με ή χωρίς συνδυαστική χορήγηση λοιπών ουσιών όπως ριμπαβιρίνη ή ιντερφερόνη. Τα δεδομένα μέχρι στιγμής αφορούν μικρές σειρές ασθενών που δείχνουν πιθανό όφελος σε ασθενείς με πνευμονία από SARS-CoV-2, ωστόσο τα αποτελέσματα αυτά δεν έχουν επιβεβαιωθεί με μεγάλες σειρές ασθενών ή τυχαιοποιημένες μελέτες [5,6].

Chloroquine phosphate (Avloclor) και hydroxychloroquine (Plaquenil)

- Ανθελονοσιακά με ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες. Διαθέσιμα υπό μορφή δισκίων. Η χλωροκίνη θα πρέπει να λαμβάνεται μετά το φαγητό. Και για τα 2 σκευάσματα συστήνεται 4 ώρες χρονική απόσταση από τη λήψη αντιόξινων.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- **ΠΡΟΣΟΧΗ:** αντενδείκνυται η συγχορήγηση και των 2 σκευασμάτων μαζί με αμιωδαρόνη.

Χλωροκίνη

- Υπογλυκαιμία, ανεξαρτήτως από τη λήψη ή όχι αντιδιαβητικών δισκίων.
- Σε μερικούς ασθενείς δύναται να παρουσιαστεί παράταση του διαστήματος QT, ως εκ τούτου συνίσταται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με γνωστή παράταση ή με λοιπούς προδιαθεσικούς παράγοντες που δυνητικά παρατείνουν το διάστημα QT (καρδιακή ανεπάρκεια, κοιλιακές δυσρυθμίες, βραδυκαρδία, μη αναπληρώσιμη υποκαλλιαιμία/υπομαγνησιαιμία, συγχορήγηση με σκευάσματα που παρατείνουν το διάστημα QT – **ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΤΗΝ ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ** εάν αυτή κριθεί αναγκαία).
- Απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας.
- Προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιληψίας υπό αγωγή.
- Δύναται να προκαλέσει αιμόλυση επί ανεπάρκειας G6PD.
- Διαταραχές ηπατικής βιοχημείας.
- Δεν αναμένονται οφθαλμολογικές επιπλοκές λόγω της περιορισμένης χρονικής διάρκειας χορήγησης.

Υδροξυχλωροκίνη

- Υπογλυκαιμία, προσοχή επί ανεπάρκειας G6PD, δυνητική παράταση διαστήματος QT, αντενδείκνυται στην κύηση, εξάνθημα, γαστρεντερικές διαταραχές, σπανιότερα ζάλη, κεφαλαλγία, ευερεθιστότητα.
- Δύναται να ενισχύσει το ανασταλτικό αποτέλεσμα των αμινογλυκοσιδών στις νευρομυϊκές συνάψεις και να αντιστρέψει το αποτέλεσμα της νεοστιγμίνης σε ασθενείς με μυασθένεια Gravis. Συνίσταται προσοχή. Αναστρέψιμη δράση με τη διακοπή.

Δεδομένα πιθανής χρήσης έναντι SARS-CoV-2 (COVID 19)

Η αποτελεσματικότητα των εν λόγω σκευασμάτων πιθανά να αφορά την αλκαλοποίηση του pH του λυσοσώματος ενώ δυνητικά η ανοσοτροποποιητική τους δράση πιθανώς να προστατεύει εν μέρει από την ανοσολογική υπερδιέγερση και τις επιπλοκές αυτής. Αναφορικά με τη χρήση τους στη νόσο COVID-19 η πλειοψηφία των σειρών αφορούν τη χρήση χλωροκίνης, ωστόσο αναμένεται θεωρητικά παρόμοια δράση και για τη χρήση της υδροξυχλωροκίνης καθότι παράγωγο. Επιπλέον, μια πρόσφατα δημοσιευμένη in vitro μελέτη χαρακτηρίζει την υδροξυχλωροκίνη ως πιο δραστική ουσία [8], προτείνοντας επιπλέον τη χρήση δόσης εφόδου σε ασθενείς με COVID-19. Τα δεδομένα αφορούν in vitro αποτελεσματικότητα αλλά και σειρές ασθενών από την Κίνα. Η χρήση χλωροκίνης φαίνεται να

μειώνει την πιθανότητα εξέλιξης σε πνευμονία, τη διάρκεια της συμπτωματολογίας, και τη διάρκεια της θετικότητας των αναπνευστικών δειγμάτων [7-10]. Επί του παρόντος δύο κλινικές μελέτες αξιολογούν τη χρήση υδροξυχλωροκίνης ως πιθανή θεραπευτική επιλογή έναντι του ιού SARS-CoV-2 (η μια ως μονοθεραπεία και η δεύτερη σε συνδυασμό με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη). Αναφορικά με τη χρήση χλωροκίνης 2 κλινικές μελέτες βρίσκονται εν εξέλιξη, η μια αφορά τη χρήση της ως PrEP (pre-exposure prophylaxis) και η δεύτερη ως θεραπευτική επιλογή στο πλαίσιο συνδυαστικής θεραπείας με αναστολείς πρωτεάσης ή άλλα αντικά.

Oseltamivir (Tamiflu)

- Αναστολέας νευραμινιδάσης, χρήση έναντι του ιού της γρίπης.

Δεδομένα πιθανής χρήσης έναντι του ιού SARS-CoV-2 (COVID-19)

- Εξαιρετικά περιορισμένα δεδομένα. Επί του παρόντος μια κλινική μελέτη αξιολογεί τη χρήση οσελταμιβίρης σε συνδυασμό με αναστολείς πρωτεάσης. Μικρή σειρά ασθενών που έλαβαν οσελταμιβίρη στην Κίνα **ως μονοθεραπεία**, δεν παρουσίασαν κάποιο σημαντικό κλινικό ή εργαστηριακό όφελος. Ανεπίσημα προτείνεται σε κάποιες οδηγίες η χρήση της ως δεύτερο αντικό.

Ribavirin

- Λόγω περιορισμένης διαθεσιμότητας σε εθνικό επίπεδο επί του παρόντος εξαιρείται ως πιθανή επιλογή. Η χρήση **ΔΕΝ** προτείνεται **ως μονοθεραπεία**. Κλινικές μελέτες αξιολογούν τη χορήγηση ριμπαβιρίνης σε συνδυασμό με αναστολείς πρωτεάσης ή/και ιντερφερόνη.

Remdesivir

- Πειραματικό νουκλεοτιδικό ανάλογο σχεδιασμένο από την Gilead έναντι του ιού Ebola. Λόγω της in vitro δραστικότητάς της έναντι λοιπών RNA ιών (συμπεριλαμβανομένων SARS, MERS, SARS-CoV-2) η χρήση της προτάθηκε ως πιθανή επιλογή σε ασθενείς με COVID-19. Τουλάχιστον 8 κλινικές μελέτες αξιολογούν επί του παρόντος το σκεύασμα σε ασθενείς με ήπια ή σοβαρή πνευμονία σχετιζόμενη με τον ιό SARS-CoV-2. Η αξιολόγησή της σε εθνικό επίπεδο θα εξαρτηθεί από την προσβασιμότητα στο σκεύασμα.

Tocilizumab (RoActemra)

- Ενδοφλέβιο σκεύασμα αναστολέας της IL-6, για θεραπεία ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή στο πλαίσιο υπέρμετρης ανοσολογικής διέγερσης «καταιγίδα κυτταροκινών». Δύο κλινικές μελέτες αξιολογούν τη χρήση της ως ανοσοτροποποιητικό έναντι του SARS-CoV-2 στο πλαίσιο υπέρμετρης ανοσολογικής διέγερσης με συνοδό πολυοργανική ανεπάρκεια.

Βιβλιογραφία

1. Chan JF et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-beta1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis.* 2015;212(12):1904-1913.
2. Chu CM et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004;59(3):252-256.
3. Chan KS et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J.* 2003;9(6):399-406.
4. Kim UJ et al. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon-alpha for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther.* 2016;21(5):455-459.
5. Jun, C. et al. Effectiveness study on lopinavir/ritonavir and abidol for new coronavirus pneumonia. *Chin. J. Infect. Dis.* 38: E008, 2020
6. Wang Z et al. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Biosci Trends.* 2020
7. Wang M et al. Chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020 Feb 4 [Epub ahead of print].
8. Yao et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 9. [Epub ahead of print]
9. Gao J et al. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020 Feb 19 [Epub ahead of print].
10. Multicenter Collaboration Group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for Chloroquine in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia [in Chinese]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020.