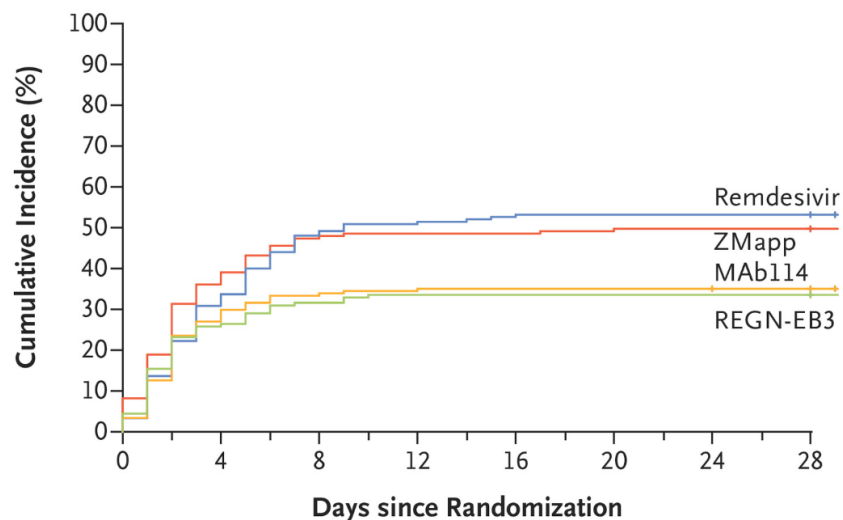




1. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics

Mulangu et al. NEJM, Dec 12 2019

Incidence of Death, Overall



שימוש ב-Remdesivir (GS-5734) היא תרופה ניסיונית בעלת פעילות רחבה כנגד וירוסי RNA, כמו SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, Ebolavirus, Marburgvirus, Paramyxoviridae (הגורמים בי היתר לחצבת וחזרת), ו-Pneumoviridae (כמו RSV).

התרופה ניתנת IV בצורת pro-drug ועוברת מטבוליזם בתאים. בעקבות התהליך, היא מתפקדת כמולקולה אנאלוגית לאדנוזין, נקשרת ל-RNA polymerase הויראלי, גורמת לעצירה של תהליך השעתוק ופוגעת במנגנון הרפליקציה של הוירוס. קיימת גם מולקולה דומה, GS-441524, שהוכחה כיעילה כנגד וירוסים ממשפחת הקורונה בחתולים.

ככל הנראה יש מנגנוני עמידות לתרופה בקרב וירוסי קורונה. תוארו מקרים בהם הריכוז האפקטיבי EC_{50} עלה פי 6. עם זאת, העמידות לא הייתה מוחלטת, היא הפחיתה את יכולת ההישרדות של הוירוס, הופיעה בשלב מאוחר יחסית, והפחיתה את עצמת תסמיני המחלה. לכן, ייתכן והמחסום הגנטי לפיתוח עמידות משמעותית הוא גבוה.

התרופה צברה מוניטין כבעלת יעילות נגד וירוס האבולה (Ebola). פרט למידע מניסויים פרה-קליניים, Remdesivir הפחיתה את רפליקציית הוירוס בניסוי שבוצע בקופי rhesus, והצליחה להגן ממוות על כל החיות המודבקות במהלך 28 הימים של הניסוי בהשוואה ל-100% תמותה בקבוצת הביקורת. **ניסוי RCT לטיפול בחולי אבולה שפורסם ב-NEJM לאחרונה¹, זרוע הטיפול ב-Remdesivir הופסקה בשל תמותה גבוהה בהשוואה לטיפולים אחרים מבוססי נוגדנים.**

בטיחות

Remdesivir הוערכה בניסויים קליניים בפאזה 1 ו-2. בניסוי RCT (פאזה 2) לעיל¹ תוארו 9 חולים עם תופעות לוואי משמעותיות, אך ועדה פרמקולוגית בלתי תלויה סיכמה שרק מקרה אחד של תת ל"ד שהוביל למוות עלול היה להגרם ממתן התרופה. הכותבים מסייגים ואומרים שיתכן וגם במקרה זה מדובר בביטוי של ממחלת הבסיס-אבולה.

טיפול ב-COVID-19

בנוסף למידע על הפעילות של Remdesivir כנגד SARS-CoV-2 במחקר פרה-קליני, יש כיום תאור מקרה של טיפול מוצלח בחולה COVID-19 הראשון שהגיע לארה"ב. החולה קיבל את התרופה כטיפול חמלה והחלים ללא תופעות לוואי משמעותיות. כמו כן, ישנם 7 ניסויים קליניים פעילים בפאזה 3 ותוצאות מחקר קליני נוסף שמוצג פה בהמשך.





2. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19

Grein et al. NEJM, Apr 10 2020

Table 2. Summary of Adverse Events.

Event	Invasive Ventilation (N=34)	Noninvasive Oxygen Support (N=19)	Total (N=53)
	number of patients (percent)		
Any adverse event	22 (65)	10 (53)	32 (60)
Adverse events occurring in 2 or more patients			
Hepatic enzyme increased*	8 (24)	4 (21)	12 (23)
Diarrhea	1 (3)	4 (21)	5 (9)
Rash	3 (9)	1 (5)	4 (8)
Renal impairment	4 (12)	0	4 (8)
Hypotension	3 (9)	1 (5)	4 (8)
Acute kidney injury	2 (6)	1 (5)	3 (6)
Atrial fibrillation	2 (6)	1 (5)	3 (6)
Multiple-organ-dysfunction syndrome	3 (9)	0	3 (6)
Hypernatremia	3 (9)	0	3 (6)
Deep-vein thrombosis	3 (9)	0	3 (6)
Acute respiratory distress syndrome	1 (3)	1 (5)	2 (4)
Pneumothorax	2 (6)	0	2 (4)
Hematuria	2 (6)	0	2 (4)
Delirium	1 (3)	1 (5)	2 (4)
Septic shock	2 (6)	0	2 (4)
Pyrexia	1 (3)	1 (5)	2 (4)
Any serious adverse event	9 (26)	3 (16)	12 (23)
Serious events occurring in 2 or more patients			
Multiple-organ-dysfunction syndrome	2 (6)	0	2 (4)
Septic shock	2 (6)	0	2 (4)
Acute kidney injury	2 (6)	0	2 (4)
Hypotension	2 (6)	0	2 (4)

Remdesivir כטיפול חמלה בחולי COVID-19 קשים²

במחקר של חברת Remdesivir, Gilead Sciences ניתנה כטיפול חמלה. חולי COVID-19 מאומתים עם סטורציה נמוכה מ-94% באויר חדר וכאלה שקיבלו סיוע נשימתי קיבלו מנת העמסה של 200 מ"ג ביום הראשון ולאחריו מנות יומיות של 100 מ"ג לתקופה של עד 10 ימים. מתוך 53 חולים, מרבית החולים (57%) היו מונשמים ו-4 קיבלו טיפול ב-ECMO. תוך חציון של 18 ימי מעקב, 68% מהחולים השתפרו מבחינת תלותם בסיוע נשימתי, כולל גמילה של 57% מהחולים המונשמים אינבזיבית. אצל 15% נצפתה החמרה נשימתית. התמותה הייתה 18% ו-5% מתוך החולים עם ובלי הנשמה פולשנית, בהתאמה. הכותבים מדגישים כי אחוזי תמותה אלה נמוכים משמעותית מהמתואר בספרות במקרים דומים.

בטיחות

תופעות לוואי משמעותיות נצפו אצל 60% מהמטופלים, כמתואר בטבלה. עם זאת, ניתן לייחס חלק מהן למחלה (כמו עלייה באנזימי כבד) או להנשמה המלאכותית (כמו פנאומוטורקס).

ביקורת

נוכח מימון וכתובת המחקר ע"י החברה המפתחת, היעדר קבוצת ביקורת, היעדר יעד (endpoint) מחקרי, היעדר אנליזה של גודל המדגם והיעדר תיקון סטטיסטי להשוואות מרובות יש סיכון להערכה בחסר של הסיכונים מחד, ומאידיך להערכה ביתר של האפקט הטיפולי. המדיה החברתית נחלקת לספקנים, שמוטרדים בעיקר מהיעדר קבוצת ביקורת למחקר, ומתומכים נלהבים, שמסכימים עם טענת המאמר שאחוז התמותה מבין מונשמים ומטופלי טיפול נמרץ הוא גבוה משמעותית מהמדווח במאמר. יש לציין שלחברה המפתחת יש מחקר RCT פעיל באותו נושא.

Credits: Dr. Oren Caspi, Dr. Ami Neuberger, Amit Gruber, Naim Shaheen, Yousef Abboud, Oded Edri, Assad Shiti, Nimer Ballan, Matteo Ghiringhelli

