Εκτίμηση επιπέδων μολυσματικότητας της λοίμωξης με SARS-CoV-2

Πηγή: ΘΕΣΣΑΛΙΑ **Σελ.:** 25 **Ημερομηνία έκδοσης:** 01-06-2021

Αρθρογράφος: **Επιφάνεια:** 1053.64 cm² **Κυκλοφορία:** 0

Θέματα: ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΠΡΥΤΑΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Εκτίμηση επιπέδων μολυσματικότητας της λοίμωξης με SARS-CoV-2

ΤΟΥ
ΘΑΝΟΥ ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ,
πρύτανη ΕΚΠΑ

Σε πρόσφατη δημοσίευση στο επιστημονικό περιοδικό Science, με τίτλο «Εκτίμηση επιπέδων μολυσματικότητας της λοίμωξης με SARS-CoV-2» διερευνώνται τα χαρακτηριστικά μολυσματικότητας του ιού. Η βιβλιογραφία ανασκοπείται από τους καθηγητές της Ιατρικής του ΕΚΠΑ Δημήτριο Παρασκευή (αναπληρωτής καθηγητής Επιδημιολογίας και Προληπτικής Ιατρικής) και Θάνο Δημόπουλο (πρύτανης ΕΚΠΑ).

Ένα κρίσιμο ερώτημα που έχει προκύψει κατά από την αρχή της πανδημίας COVID-19, είναι τα χαρακτηριστικά μολυσματικότητας του SARS-CoV-2 και συγκεκριμένα: Ποια άτομα είναι πιο μολυσματικά και πότε ακριβώς; Πώς σχετίζεται η σοβαρότητα των συμπτωμάτων με τη μολυσματικότητα; Τι επίπεδα ιικού φορτίου απαιτούνται για τη διασπορά του ιού;

Για να απαντηθούν τα παραπάνω ερωτήματα η ερευνητική ομάδα με επικεφαλής τον Christian Drosten, διευθυντή του Charité's Institute of Virology, ανέλυσε πάνω από 25.000 δείγματα COVID-19 με σκοπό την εκτίμηση του «ιικού φορτίου», του συνολικού δηλαδή αριθμού αντιγράφων του SARS-CoV-2 που περιέχονται σε κάθε δείγμα. Το ιικό φορτίο κάθε δείγματος χρησιμοποιήθηκε ως παράμετρος για να προσδιοριστεί η μολυσματικότητα. Η μελέτη εκτίμησε τη μολυσματικότητα του SARS-CoV-2 σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες και ανάλογα με τα επίπεδα σοβαρότητας της νόσου. Επιπλέον, μελετήθηκε η επίδραση των μεταλλαγμένων στελεχών B.1.1.7.

Το ιικό φορτίο ενός δείγματος εκτιμά την ποσότητα του ιού που υπάρχει στον λάρυγγα ενός ατόμου και, συνεπώς, αποτελεί μια κρίσιμη παράμετρο για την εκτίμηση της μολυσματικότητας του ιού. Επιπλέον, εκτιμήθηκε η ελάχιστη συγκέντρωση του ιικού φορτίου που απαιτείται για την επιτυχή καλλιέργεια του SARS-CoV-2 σε κυτταρικές σειρές (η παραπάνω διαδικασία υποδεικνύει την παρουσία μολυσματικού ιού). Η μελέτη βασίστηκε σε διαδοχικά δείγματα σε περισσότερα από 4.300 άτομα. Βάσει των παραπάνω διερευνήθηκε η ύπαρξη πιθανών διαφορών στο ιικό φορτίο σε σχέση με την ηλικία, τη σοβαρότητα της νόσου ή την παρουσία μεταλλαγμένων στελεχών.

Αναφορικά με την ηλικία δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα του ιικού φορτίου μεταξύ ατόμων ηλικίας μεταξύ 20 και 65 ετών, με τη μέση τιμή του φορτίου να ισούται περίπου με 2,5 εκατομμύρια αντίγραφα SARS-CoV-2. Το ιικό φορτίο ήταν χαμηλότερο σε μικρά παιδιά (ηλικίας έως 5 ετών) με τα επίπεδα να ξεκινούν περίπου από 800.000 αντίγραφα και να αυξάνουν ανάλογα με την ηλικία, πλησιάζοντας τα επίπεδα των ενηλίκων σε μεγαλύτερα παιδιά και εφήβους.

«Παρότι αυτοί οι αριθμοί φαίνονται πολύ διαφορετικοί με την πρώτη ματιά, είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι τα αποτελέσματα του ιικού φορτίου θα πρέπει να εκφράζοντα σε λογαριθμική κλίμακα», δήλωσε ο Drosten. «Οι διαφορές στα ιικά φορτία στα μικρά παιδιά είναι, στην πραγματικότητα, μικρές για να θεωρηθούν ότι έχουν κλινική σημασία».

Κατόπιν σύγκρισης της μέγιστης τιμής στο ιικό φορτίο βρέθηκε ότι τα επίπεδα μολυσματικότητας στα μικρότερα παιδιά (0 έως 5 ετών) ήταν περίπου το 80% της μολυσματικότητας σε ενήλικες. Οι τιμές για παιδιά σχολικής ηλικίας και εφήβους βρέθηκε να είναι παρόμοιες με τις τιμές των ενηλίκων. Αυτό υποδεικνύει ότι το ιικό φορτίο δεν ακριβώς ανάλογο με τη μολυσματικότητα του ιού. Οι εκτιμήσεις για τη μολυσματικότητα, επίσης, θα πρέπει να διορθωθούν προς τα πάνω λόγω των διαφορετικών μεθόδων δειγματοληψίας που χρησιμοποιούνται στα παιδιά. Η αρχική υπόθεση της μελέτης ήταν ότι όλες οι ηλικιακές ομάδες έχουν περίπου τα ίδια επίπεδα μολυσματικότητας, υπόθεση που επιβεβαιώθηκε τόσο από αυτή τη μελέτη, αλλά και άλλες παρόμοιες.

Μια σύγκριση βάσει συμπτωμάτων επιβεβαίωσε ευρήματα άλλων μελετών ότι ακόμη και ασυμπτωματικά άτομα μπορεί να έχουν πολύ υψηλό ιικό φορτίο. Άτομα που νοσηλεύθηκαν είχαν κατά κανόνα υψηλότερο ιικό φορτίο. Με βάση τις νέες εκτιμήσεις η μέγιστη συγκέντρωση ιού στον λάρυγγα εμφανίζεται 1 έως 3 ημέρες πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων.

Στο περίπου 9% των περιστατικών COVID-19 που ελέγχθηκαν, βρέθηκε πολύ υψηλό ιικό φορτίο τάξης μεγέθους 1 δισεκατομμυρίου αντιγράφων ανά δείγμα ή και ακόμα υψηλότερο. Περισσότερα από το ένα τρίτο αυτών των δυνητικά πολύ μολυσματικών ατόμων ήταν ασυμπτωματικά, ή παρουσίασαν ήπια συμπτώματα. Αυτό το δεδομένο παρέχει τεκμηρίωση ότι η μειονότητα των ατόμων αποτελεί την «πηγή» του μεγαλύτερου ποσοστού των μεταδόσεων, ανέφερε ο Drosten. Το γεγονός ότι οι υπερμεταδότες περιλαμβάνουν μεγάλο αριθμό ασυμπτωματικών, υπογραμμίζει τη σημασία των προληπτικών μέτρων, όπως η κοινωνική αποστασιοποίηση και η υποχρεωτική χρήση μάσκας, για τον αποτελεσματικό έλεγχο της πανδημίας.

Σε δείγματα με του Βρετβανικού στελέχους B.1.1.7 , η μέση τιμή ιικού φορτίου ήταν αυξημένη κατά έναν λογάριθμο, ενώ η μολυσματικότητα εκτιμώμενη με εργαστηριακές μεθόδους, βρέθηκε να είναι αυξημένη κατά 2,6 φορές.

Παρότι οι εργαστηριακές μελέτες ενδέχεται να μην παρέχουν οριστικές απαντήσεις, τεκμηριώνεται όμως επαρκώς ότι το στέλεχος B.1.1.7 είναι πιο μολυσματικό από άλλα στελέχη.

Μειωμένη παραγωγή αντισωμάτων έναντι SARS-CoV-2 σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία

Οι ασθενείς με καρκίνο αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για τη νόσο COVID-19. Σύμφωνα με μελέτες από διάφορες χώρες του κόσμου, οι ασθενείς με καρκίνο εμφανίζουν υψηλότερη νοσηρότητα, αλλά και θνησιμότητα από τη νόσο COVID-19 σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Ο εμβολιασμός αποτελεί επί του παρόντος το πιο αποτελεσματικό μέτρο έναντι του SARS-CoV-2. Οι διεθνείς και εθνικοί επιστημονικοί οργανισμοί έχουν αποφασίσει τον εμβολιασμό των ασθενών με καρκίνο κατά προτεραιότητα. Η απόφαση αυτή όμως δεν βασίζεται στα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των διαθέσιμων, στην Ευρωπαϊκή Ένωση, εμβολίων, καθώς οι ογκολογικοί ασθενείς δεν είχαν συμπεριληφθεί στις πολυκεντρικές εγκριτικές τους μελέτες. Συνεπώς τα δεδομένα που υπάρχουν για τον εμβολιασμό των ασθενών με καρκίνο στη διεθνή βιβλιογραφία, είναι ιδιαίτερα περιορισμένα.

Στο πλαίσιο αυτό, η Θεραπευτική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ ξεκίνησε μια προοπτική μελέτη καταγραφής της ανοσολογικής απόκρισης στον εμβολιασμό έναντι του SARS-CoV-2 σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, συμπαγείς νεοπλασίες, αλλά και σε υγιείς εθελοντές. Πρόκειται για τη μελέτη NCT04743388 (https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04743388) με συντονιστές τους Ευάγγελο Τέρπο (καθηγητή Αιματολογίας του ΕΚΠΑ), Ιωάννη Τρουγκάκο (καθηγητή Τμήματος Βιολογίας του ΕΚΠΑ) και Θάνο Δημόπουλο (πρύτανη του ΕΚΠΑ). Από τη μελέτη αυτή έχουν ήδη δημοσιευθεί σημαντικά συμπεράσματα για την ανοσία που καταλείπει ο εμβολιασμός για την COVID-19 σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν και ομάδες ασθενών με συμπαγή νεοπλάσματα που δεν λαμβάνουν χημειοθεραπεία, αλλά αντιμετωπίζονται με νεότερες στοχευμένες θεραπείες ή ανοσοθεραπεία. Τέτοιες θεραπείες θεωρείται ότι προκαλούν μικρότερη ανοσοκαταστολή και επομένως θα μπορούσαν να επηρεάζουν λιγότερο την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2 από τον εμβολιασμό.

Ειδικά για την ανοσοθεραπεία, πρόκειται για μονοκλωνικά αντισώματα που κινητοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα και συγκεκριμένα τα κυτταροτοξικά Τ-

λεμφοκύτταρα έναντι νεοαντιγόνων που εκφράζονται από τα καρκινικά κύτταρα. Με την ανοσοθεραπεία επομένως το ίδιο το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς στρέφεται έναντι των καρκινικών κυττάρων και τα καταστρέφει. Ενδεικτικά, τέτοια φάρμακα είναι οι αντι-PD1 παράγοντες πεμπρολιζουμάμπη και νιβολουμάμπη, οι αντι-PD-L1 παράγοντες ατεζολιζουμάμπη, αβελουμάμπη και ντουρβαλουμάμπη και το αντι-CTLA4 αντίσωμα ιπιλιμουμάμπη.

Προσφάτως έγινε δεκτή προς δημοσίευση στο έγκριτο περιοδικό Journal of Hematology and Oncology, η ανάλυση των αντισωμάτων για τον SARS-CoV-2 σε 59 ασθενείς με καρκίνο που λάμβαναν ανοσοθεραπεία και είχαν λάβει τουλάχιστον μια δόση εμβολίου με συγγραφείς τους ιατρούς της Θεραπευτικής Κλινικής Ευάγγελο Τέρπο, Φλώρα Ζαγουρή, Μιχάλη Λιόντο, Κωνσταντίνο Κουτσούκο, Χρήστο Μάρκελλο, Αλέξανδρο Μπριασούλη, τα μέλη του Τμήματος Βιολογίας του ΕΚΠΑ Αιμιλία Σκληρού, Έλενα-Δήμητρα Παπανάγνου και Ιωάννη Τρουγκάκο και τον πρύτανη Θάνο Δημόπουλο. Τα επίπεδα εξουδετερωτικών αντισωμάτων, προ της χορήγησης της πρώτης δόσης του εμβολίου (ημέρα 1) και τρεις εβδομάδες μετά (ημέρα 22), μετρήθηκαν στους ασθενείς και σε 283 υγιείς εθελοντές που εμβολιάσθηκαν την ίδια περίοδο. Χαρακτηριστικά όπως το φύλο, η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος και το είδος του εμβολίου ήταν αντίστοιχα στους δύο πληθυσμούς. Οι περισσότεροι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη, έπασαν από καρκίνο πνεύμονα, ουροδόχου κύστης ή νεφρού και σε ποσοστό 83% λάμβαναν αντι-PD1 αντισώματα, ενώ το υπόλοιπο 17% αφορούσε αντι-PD-L1 παράγοντες ή συνδυασμούς ανοσοθεραπευτικών παραγόντων.

Τρεις εβδομάδες μετά την πρώτη δόση του εμβολίου, η ανοσιακή απόκριση των ασθενών που λάμβαναν ανοσοθεραπεία ήταν σημαντικά μικρότερη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Κλινικά σημαντικούς τίτλους εξουδετερωτικών αντισωμάτων είχαν αναπτύξει μόλις το 10,7% των ασθενών έναντι του 32,9% των ατόμων της ομάδας ελέγχου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τον εμβολιασμό ήταν ήπιες και στο πλαίσιο των διεθνών βιβλιογραφικών αναφορών. Καθώς, ο μηχανισμός δράσης της ανοσοθεραπείας είναι η ενίσχυση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, έχει σημασία ότι δεν διαπιστώθηκαν μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες από τα φάρμακα αυτά κατά την περίοδο παρακολούθησης των ασθενών μετά τον εμβολιασμό.

Πρόκειται για την πρώτη μελέτη παγκοσμίως που διερεύνησε την ανοσιακή απόκριση σε αυτή την ομάδα ασθενών και με βάση τα ευρήματα, οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία έχουν χαμηλότερα αντισώματα μετά την 1η δόση του εμβολιασμού. Η μελέτη μεγαλύτερου αριθμού ασθενών θα καθορίσει αν το εύρημα αυτό σχετίζεται άμεσα με την αρνητική επίδραση της ανοσοθεραπείας ή με άλλους παράγοντες που προκαλούν ανοσοκαταστολή όπως είναι η ίδια η νόσος, αλλά και προηγούμενη χημειοθεραπεία.

Σε κάθε περίπτωση η παρακολούθηση των ασθενών της μελέτης συνεχίζεται για να εξεταστεί η ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2 μετά τη 2η δόση του εμβολίου, αλλά και το χρονικό διάστημα που θα παραμείνουν σε υψηλά επίπεδα.

Τέλος, τα αποτελέσματα της μελέτης καταδεικνύουν ότι οι ασθενείς δεν θα πρέπει να εφησυχάζουν μετά την έναρξη του εμβολιασμού τους για τη νόσο COVID-19. Αντιθέτως είναι απαραίτητη η επιμελής τήρηση των μέτρων προστασίας που έχουν προταθεί από τις υγειονομικές αρχές, ενώ είναι σημαντική και η έγκαιρη χορήγηση της 2ης δόσης του εμβολίου, ώστε να αναπτυχθεί επαρκής ανοσιακή απόκριση.

Ο FDA δίνει έγκριση για τη χρήση GSK-Vir μονοκλωνικού αντισώματος έναντι της λοίμωξης COVID-19

Ο αμερικανικός οργανισμός φαρμάκων έδωσε έγκριση στο μονοκλωνικό αντίσωμα των εταιρειών Vir Biotechnology και GSK για την αντιμετώπιση της ήπιας έως μέτριας βαρύτητας νόσου COVID-19 σε ασθενείς ηλικίας άνω των 12 ετών. Οι ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Θεοδώρα Ψαλτοπούλου, Πάνος Μαλανδράκης, Γιάννης Ντάνασης και Θάνος Δημόπουλος (πρύτανης ΕΚΠΑ) συνοψίζουν την ανακοίνωση της έγκρισης του φαρμάκου. Το μονοκλωνικό αυτό αντίσωμα, που ονομάστηκε sotrovimab, δεν έχει εγκριθεί για νοσηλευόμενους ασθενείς ή ασθενείς που χρειάζονται οξυγονοθεραπεία, παρά μόνο για ασθενείς με ήπιαμέτριας βαρύτητας νόσο, οι οποίοι όμως έχουν κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρής νόσου. Παρόμοια αντισώματα των εταιρειών Regeneron και Lilly έχουν εγκριθεί στις ΗΠΑ. Το sotrovimab ανήκει στην κατηγορία των μονοκλωνικών αντισωμάτων, που προσομοιάζουν με τα αντισώματα που παράγει ο οργανισμός όταν έρθει σε επαφή με τον SARS-CoV-2. Το σκεπτικό της χορήγησης αυτού του είδους των μονοκλωνικών αντισωμάτων στηρίζεται στην έγκαιρη χορήγησή τους, δηλαδή όσο γίνεται πιο κοντά από τη διαπίστωση της μόλυνσης από τον ιό, ώστε να εμποδίσουν την είσοδο του ιού στα κύτταρα του οργανισμού. Επειδή όμως στους περισσότερους ασθενείς με COVID-19, η νόσος διαδράμει είτε χωρίς συμπτώματα είτε με λίγα συμπτώματα, η χορήγηση τέτοιων μονοκλωνικών αντισωμάτων πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς που έχουν δυσμενείς παράγοντες κινδύνου, με βάση τους οποίους μπορούμε να προβλέψουμε ότι θα νοσήσουν βαριά.

Το φάρμακο θα είναι διαθέσιμο τις ερχόμενες εβδομάδες και αναμένεται να χρησιμοποιηθεί ευρύτερα κατά το δεύτερο ήμισυ του 2021. Ο Οργανισμός Φαρμάκων της Ευρωπαϊκής Ένωσης θα αξιολογήσει πλήρως το sotrovimab στις επόμενες εβδομάδες, ώστε πιθανόν να δοθεί έγκριση για χρήση αυτού του μονοκλωνικού αντισώματος σε ασθενείς COVID-19 που δεν χρειάζονται οξυγονοθεραπεία, αλλά είναι σε κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρής νόσου.