

为什么需要新型冠状病毒暴露前预防？了解未满足的医疗需求

<https://www.medscape.org/viewarticle/985337>

Dorry Segev, MD, PhD: 大家好。我叫Dorry Segev。我是纽约大学朗格尼健康中心的外科和人口健康教授以及移植外科医生。我也是纽约大学外科和移植应用研究中心的主任。欢迎来到“为什么需要新型冠状病毒暴露前预防”这个节目

很高兴向大家介绍Vineeta Kumar，她是医学教授，也是Robert and Cutessa Bourge移植肾脏学讲席教授，同时还是阿拉巴马大学伯明翰分校UAB不相容实体器官移植项目的医学主任。欢迎您，Dr Kumar。

Vineeta Kumar, MD, FAST: 谢谢，Dr Segev。

Dr Segev: 在这个节目中，我们有几个目标。一个是谈论仍未满足的新冠肺炎医疗需求，谈论什么是暴露前预防或PrEP，谁可能受益于PrEP，并概述美国和欧盟可用的单克隆抗体，并介绍在全球范围内进行评估的背景。

正如我们所知，疫苗是我们防御新型冠状病毒和新冠肺炎的最佳策略，而这一点在过去几年中已经非常明显。然而，一些人群仍然处于危险中，包括未接种疫苗者、无法接种疫苗者（例如对疫苗有严重不良反应史的人），以及接种了疫苗但生理上无法对疫苗产生足够免疫反应的人，我们将在本节目中详细讨论这一人群。

我们发现有些人没有足够的免疫反应的方法之一是通过2年的研究，我们对曾接种疫苗者进行了抗体反应和T细胞反应的测量，我们知道这些是不够的，这种不足也与临床保护不足有关。

这方面的第一个证据，我们实际上已在2021年初发表在JAMA上，就在疫苗在美国问世之后，我们研究了接种2剂mRNA疫苗（这是美国的标准剂量）的实体器官移植受者，观察这些患者的抗Spike蛋白抗体反应，并与免疫功能正常人群作对比。

最终发生的情况是，移植患者在接种疫苗后检测出抗体的几率低得多，即使是可检测出一些抗体的人，其抗体水平也比免疫功能正常者低。他们确实有一些疫苗反应，他们中的许多人有一些疫苗反应，但远不如我们在免疫功能正常人群中看到的那样强大。

这也与移植受者突破性感染的高风险相关。由此可见，理解这种较低的免疫原性，以及为免疫低下患者提供比普通人群更多的保护，十分重要。

例如，我们研究了17个移植中心的18,000名完成全程疫苗接种（当时的标准是2剂次mRNA疫苗）的移植患者，然后将他们与普通人群进行比较，移植患者与完成全程疫苗接种的普通人群相比，突破性感染的风险高82倍，与住院或死亡相关的突破性感染的风险高485倍，这表明他们不仅感染新冠肺炎的风险更高，感染后演变成重症的风险也更高，使其要进医院治疗，甚至有可能死于突破性感染。

这表明，虽然疫苗是支柱，对每个人都很重要，但疫苗反应的充分性，在一些人群中无法像普通人群一样充分。

N3C组织进行了一项大型研究，研究了接种疫苗的移植受者，并将其与未接种疫苗的移植受者进行了比较。Dr Kumar，关于这项研究，您能简单介绍一下吗？另外，它给我们什么启示？

Dr Kumar: 5:47 当然，Dr Segev。N3C是国家新冠队列协作组织，该研究实际上是来自美国36个研究中心的数据集，研究者所做的是观察2020年12月至2022年4月间新冠肺炎检测呈阳性的成年患者队列，因此也涵盖了德尔塔时期和奥密克戎时期的一部分。研究者评估了实体器官移植患者与未确认疫苗接种状态的实体器官移植患者接种疫苗后并发症的风险。

研究者发现，首次接种疫苗后的149天（中位值），与接种疫苗的移植受者相比，未接种疫苗的患者仍然有更大的死亡风险。这项研究以及后来的几项研究给我们的重要启示是，虽然疫苗在实体器官移植患者中的相对益处小于非免疫低下人群，但与未接种疫苗的实体器官移植患者或免疫低下患者相比，实体器官移植患者接种疫苗仍然有显著益处。

Dr Segev: 我们发现，2剂次mRNA疫苗对于免疫低下患者来说通常是不够的，而进一步的研究表明，通过额外的免疫致敏，我们可以改善患者从疫苗中获得的保护和免疫原性。在所有印证2剂次不足以产生免疫效力的数据出来前不久，我们在《内科医学年鉴》上发表了第一份报告，报告3剂次疫苗实际上可能比2剂次对免疫低下者更有益。

随着这项研究以及来自加拿大、法国、以色列和其他地方的其他几项试验结果的公布，免疫低下者接受3剂次而非2剂次mRNA疫苗作为基础免疫，已成为全球标准。对于免疫低下者，第三针不是加强免疫，而是基础免疫。

现在还有4剂次的研究，我们发现，剂次越多，抗体反应越强。然而，这已经是一个相对饱和点，更多剂次可能会使患者得到更多的抗体反应，但可能不会再得到更多的中和反应。

对于新奥密克戎变异株尤其如此。在假病毒中和抗体检测或活病毒中和抗体检测中，新的奥密克戎变异株似乎需要更多的疫苗免疫原性来实现中和，这似乎也与临床保护相关。

关键是，对于接种了3剂次疫苗但抗体反应相对较低的移植受者，当他们接种第4剂时，抗体反应上升，对一些变异株的中和反应增加，但对新的奥密克戎变异株的中和反应没有增加。这表明，随着新的变异株不断出现，将会出现这样的情况：虽然我们可以使抗体增加，但却不一定能使中和反应增强，患者仍然有感染新变异株的风险。

移植患者可以从中得到启示，我们已经展示了此人群的大量数据，因为就免疫抑制而言，此人群特别突出，但移植患者并不是唯一在新冠疫情和疫苗接种期间易感的人群。Dr Kumar，您能告诉我们其他人群的情况吗，比如患有风湿性疾病和肌肉骨骼疾病的人群，以及在这些人群中发现了什么？

Dr Kumar: 当然，Dr Segev。我们在大型三级/四级护理中心工作，虽然治疗的大多数患者都是实体器官移植受者，但我们也有许多患者因为其他原因接受免疫抑制治疗。风湿性疾病，如非常常见的狼疮、类风湿性关节炎，或免疫缺陷，如联合变异型免疫缺陷病。

这些患者的共同点仍然是免疫系统的两个分支。要么是它们无法产生足够的抗体，要么是它们无法产生病毒特异性T细胞反应，使用常用药物无法影响B细胞（前一种情况）和T细胞（后一种情况）。虽然我们希望疫苗是万能的灵丹妙药，但仍有一部分患者对此反应不佳。Dr Segev，关于这些引人关注的人群，您的考虑也包括刚才说的那些吗？

Dr Segev: 感谢您的介绍。因为我们一直在谈论抗体，请说明一下抗体从何而来？接种疫苗后，人是如何产生抗体的？

Dr Kumar: 非常好的问题。有许多不同类型的疫苗，活疫苗和减毒疫苗，让我们用新冠疫苗来举例说明，我们了解较多的是新冠原始毒株疫苗，当然我们现在还有二价疫苗。接种疫苗后，反应包括启动效应。疫苗引入某种抗原刺激，病毒特异性抗原，疫苗不会导致疾病，因为是灭活的，减毒的，但仍然是一种外来粒子，外来抗原，人体中发生T细胞识别，B细胞启动，浆细胞激活，然后

产生抗体。

整个过程最快需要几个星期，所以接种疫苗后，不会立即得到保护。人体必须经历以下所有步骤：T细胞识别抗原，T细胞和B细胞相互作用，B细胞启动，B细胞转化为早期快速作用的浆细胞，最终产生抗体，这就是为什么我们要提醒移植受者或免疫低下者或任何普通人群，“接种疫苗后，仍然要小心。人体需要2到4周的时间才能发生反应。”而数据显示，对于免疫低下患者来说，这个过程的时间更长。

Dr Segev: 很幸运的是，对于那些无法产生抗体的人来说，即我们一直在谈论的所有这些高危人群，可以在实验室中制造出抗体，然后注入患者体内。我们在疫情期间看到了单克隆抗体的使用，单克隆抗体可以用于疾病的不同阶段，从感染前的预防到患病时的治疗。您能给我们介绍一下新冠肺炎的不同阶段以及这些单克隆抗体的潜在不同用途吗？

Dr Kumar: 当然。就拿我们的观众来举例，在座每个人的新型冠状病毒抗体处于不同的水平，而且每个人处于新冠肺炎感染的不同阶段。如果我们能在患者暴露于病毒之前就让其体内存在大量抗体，那该多好？这就是暴露前预防，人体没有接触过新型冠状病毒，没有接触过新冠感染者，他们完全处于受保护的环境，进行暴露前预防之后，如果面临感染，体内会有一支预先组成的免疫军队对抗病毒。那就是PrEP，暴露前预防。

而如果你不够幸运，没有掌握好时机，并且你已经接触了新冠感染者，但还没有感染，那么就可以采用暴露后预防。再往下，或者说疾病自然发展的下一步，是你已经感染了病毒，“啊噢，”你开始有了症状，但只是早期症状，症状足够轻，可以在这时进行干预。这就是早期门诊治疗。

重述一下，在暴露前阶段，或者已经暴露并出现早期症状阶段，可以采用单克隆抗体。很明显，这两个阶段都有经过批准的可用抗体。目前还没有抗体可用于“已暴露但未感染”的情况。

疾病自然发展的再下一步，症状更严重。这时其他器官开始受到影响，且不仅仅是普通病毒造成的常规影响。这时是中度症状、重度症状或危重症，那么在这个时候，就不仅仅是只需要单克隆抗体了。除了单克隆抗体，可能还需要其他东西，特别是对于免疫低下人群。以上只是对可采用单克隆抗体的不同阶段的简要说明。

Dr Segev: 我们将关注的两个领域是暴露前预防，人们可能用疫苗来类比。这跟疫苗在生理学方面并不相同，但可用来类比，因为暴露前预防的目的也是防止患者感染新冠肺炎病毒。因为一旦得了新冠肺炎，就完全是另一条不同的路径了，然后我们还会谈到单

克隆抗体可能在治疗中的作用。

在此之前，您能否告诉我们，可考虑采用单克隆抗体等进行暴露前预防的免疫功能低下患者包括哪些人群吗？

Dr Kumar: 当然。将从中受益的患者不仅仅是我们已经提到的患者，即正在接受免疫抑制治疗的实体器官移植患者或风湿性疾病患者。还可以是未治疗的晚期艾滋病患者。可以是接受极高剂量皮质类固醇化疗的患者，或者正在接受烷化剂或抗代谢药物治疗的患者。可以是患有严重胃肠道疾病、溃疡性结肠炎或克罗恩病的患者，以及正在接受TNF- α 或其他具有高度免疫抑制和免疫调节作用的生物制剂的患者。换句话说，就是没有真正免疫抑制，但干扰了T细胞与B细胞的联系或B细胞抗体的产生的患者。有一个清单列出了所有这些患者群体。这是一个很长的清单，可以去cdc.gov网站查看，这一清单列出了哪些人适合这类干预。以上只是免疫低下患者的一些例子。

Dr Segev: 对于免疫低下人群，美国CDC有自己的分类。英国NHS也有自己的分类，不同国家的分类不同，所以无论您是哪个国家的观众，都请确保您了解当地对高风险易感人群的指导，政策规定哪些人群有资格接受单克隆抗体等药物的治疗。

现在说一下美国FDA。一些单克隆抗体有紧急使用授权。您能给我们介绍一下用于暴露前预防的EUA和用于治疗EUA吗？

Dr Kumar: 当然，Dr Segev。对于我们的观众来说，这部分涉及一些复杂的药理学名称，所以请注意听。在暴露前阶段，经批准的单克隆抗体是tixagevimab联合cilgavimab。下面我们会把tixagevimab和cilgavimab简称为tixa和cilga，或者T和C，或者tix和cil。这些简称都可以互换使用。这是美国批准的第一种单克隆抗体，其保留了对奥密克戎 BA.2亚变异株的体外中和活性。适用于美国。

目前，在美国，对符合要求的有症状的新冠感染者进行的治疗，药物的简称是beb，bebtelovimab。bebtelovimab实际上保留了其体外中和作用，并且在自其发布以来的临床疗效跟踪中，无论是对于从轻度到中度症状的新型冠状病毒感染范围，还是严重感染，都具有极好的中和活性。

bebtelovimab在美国供应有限，因此肯定受到分级系统的严格监管。可接受bebtelovimab注射的患者人群正是我们在本次会话中谈到的患者，即免疫低下的实体器官移植患者。

Dr Segev: 所以在美国，暴露前用T和C，治疗用bebtelovimab。那么，在欧盟呢？

Dr Kumar: 在欧盟，它们是首选方案——casirivimab和imdevimab是首选方案，在欧盟，有症状的新型冠状病毒感染者比美国少得多。大约是2周半，但范围是注射后的2到4周，但这都是在奥密克戎时期之前。

在奥密克戎时期，注射够中和反应所需的剂量在生理上是不可能的，但casirivimab和imdevimab是预防新型冠状病毒感染的首选方案。我们重新说美国的tixa和cilgavimab。那是目前唯一的一种方案。但是，情况正在快速变化。

Dr Segev: 您之前提到了T和C对BA.2仍有作用。新的变异株不断出现，可能人们看到这个节目的时候已经有新的目前还不存在的变异株出现。请多告诉我一些信息，例如BA.4和BA.5，以及针对这些变异株的中和活性。

Dr Kumar: 感谢您提出这个问题，Dr Segev。《新英格兰杂志》发表了一篇很好的文章，向我们展示了这些单克隆抗体在整个范围内的平均中和活性，从使用一种药物（tixagevimab和cilgavimab）进行暴露前预防，到多种治疗药物。随着病毒变异株的进化，提供中和活性所需的剂量越来越高，以批准的剂量输注这种类型的剂量是不安全的。例如，目前如果采用tixagevimab和cilgavimab，BA.4.6会对tixagevimab/cilgavimab具有抗性。目前在美国，BA.4.6占流行毒株的11%。同样，这很快也会变化。

这让我想起了3个月前的tixagevimab和cilgavimab，对流行变异株几乎都具有体外活性。就在这么短的时间内，耐药变异株从2%增加到4%到6%，最近增加到11%。我们呼吁观众，要不断地监控你们的当地环境，看看比率是多少，这样才能为患者做出最好的决定。

Dr Segev: 好的。让我们快速谈谈一些可帮助我们理解暴露前预防作用的大型研究。让我们首先从casirivimab/imdevimab概念验证研究开始。

Dr Kumar: 当然。casirivimab/imdevimab研究是一项在暴露前基础预防中输注这种单克隆抗体的研究，并与未输注这种抗体而只输注了安慰剂的患者进行比较。后者确实接受了输液，但那是安慰剂。当研究者比较这两个类别时，他们发现，以该人群从接触单克隆输注而非感染开始到出现感染症状的时间为终点的话，与未接受单克隆预防组相比，接受casirivimab/imdevimab组的相对风险降低了近80%。

这确实是一个概念证明，因为这告诉我们被动输注单克隆抗体仍然是有保护作用的，从以前接触过或以前感染过新冠肺炎病毒的患者身上获得抗体。所以实际上，就这种体外技术产生的抗体的异质性而言，它非常有效，这就是这一领域药物进一步发展的精神或动力。

Dr Segev: 您刚刚谈到的最初研究中，而且在移植患者中也有数据，在这种药物可用时，变异株对它敏感，这很好。移植患者也能从中得到很好的保护。然而，正如您已经提醒我们的，并且我们从不断变化的情况中了解到的，目前已经不再推荐这种药物了，因为它对奥密克戎的各种亚型毒株没有作用。现在，关于tixagevimab和cilgavimab或者T和C的领域，您愿意简单总结一下PROVENT的研究吗？

Dr Kumar: 当然。PROVENT试验是在未接种疫苗的高危患者中进行的，结果显示，与安慰剂组相比，治疗组的感染减少了77%。有趣的是，这种保护作用在输注后持续了将近6个月，180多天。我可以说得更详细，但PROVENT的研究也不一定要局限于移植或免疫低下受者。这项研究是在不能接种疫苗或对疫苗反应不佳的人群中进行的，对其进行注射，然后与安慰剂组进行比较。这就是PROVENT研究。

Dr Segev: 这是一个令人印象深刻的证明，暴露前使用的单克隆抗体可以发挥作用，变异株对这些抗体敏感。PROVENT研究纳入一些移植患者，但之后不久也有几份报告显示，移植患者的无症状新冠肺炎和无症状新冠肺炎生存率显著下降。2022年7月和8月在Kidney International的两次连续的研究，之后又有几项研究，表明奥密克戎各亚型毒株感染大大减少。

我们已经讨论过几次了。你能告诉我们更多关于变异株的变异方向吗，比如美国现在的情况，以及在接下来的几个月会出现什么情况？

Dr Kumar: 当然。Dr Segev，借用您在KI研究和另一项研究中提到的真实世界的的数据。这些研究中同样非常重要的是，我们能够发现在实体器官移植受者中，它也是安全的，并且tixa和cilgavimab的不良事件率极其低。只有不到4%的病例，并且非常轻微。在这两项研究中，只有2名患者，每项研究中各有1名患者——1名出现轻度心力衰竭恶化，另1名出现需要心脏复律的房颤。所以，即使在现实生活中，它的副作用也很低。

当然，正如您提醒我们并再次提醒我分享的那样，现在是奥密克戎时期，随着奥密克戎各亚型变异株的出现，正如我们刚才所说，BA.4.6变异株在美国有所增加，这种变异株对tixagevimab和cilgavimab有耐药性，这实际上是在提醒我们所有人，我们必须提醒我们的患者不要仅仅依赖一种方式进行保护。

要完成基础免疫。现在有了从原始毒株疫苗到二价疫苗的转变，所以要完成加强免疫。继续戴口罩，接受暴露前基础预防，尽可能继续“安全生活”的哲学。尽管很难，但我们的病人中有一部分属于易感人群，虽然我们都希望疫情快点过完一轮然后结束，但这对一些人来说是好事，但对其他人来说就不是了，保护他们并帮助他们保护自己是最重要的。

Dr Segev: 您提到了最近出现的二价疫苗，这让我们想到了未来的方向，对吗？目前有一些门诊治疗选择。我们已经谈了很多关于暴露前预防的问题，但是对于那些不幸得了新冠肺炎的人，你能不能谈一谈目前的门诊治疗选择，您了解到有哪些单克隆抗体的治疗方案，您推荐的单克隆抗体的治疗方案是什么？

Dr Kumar: 我喜欢这个问题，Dr Segev。我先谈谈，我想要的是什么？我想要的有点像天上的月亮。我希望疫情结束，我们有完美的治疗方案，把疫情扼杀在萌芽状态，不让我们的病人受苦。它离现实不远了，但我们还有一段路要走。

那么谈谈我们目前有哪些治疗选择？我们已经讨论过bebtelovimab，它似乎是最有效的，但因为它的供应有限，我们不得不转向其他潜在的选择。对于新型冠状病毒感染患者，可选择的口服药物有2种：molnupiravir，另一种药物是nirmatrelvir和ritonavir的组合。

除了单克隆抗体和口服药物之外的另一种门诊治疗是静脉注射remdesivir。如果您所在的机构有能力提供这项服务，从周一到周日，每周7天，连续3天至少静脉注射3剂remdesivir，这就是另一种选择。这种药是可以买到的。但这项服务却需要人力，需要输液中心全周无休，这是限制其推广的因素。

至于治疗方案，有几个选项。都是在治疗室进行。Emsitrelvir是一种3C蛋白酶抑制剂，实际上是为轻度至中度新冠肺炎的口服治疗而开发。如果你前往美国国家卫生研究院的网站，你可以看到这项研究的试验设计。另一种口服药物——我真的很高兴现在很多焦点都集中在口服药物上，而不是静脉注射，现在这些口服药物中的一些已经起作用了，我们知道了利弊以及如何优化它们，我们可以给病人开处方，他们可以在家里服用，而不必去中心或输液诊所，这是多么美好的事情？尤其是当他们很难受的时候。

这种新的药物还没有名字。目前用字母和数字组合来代称：ALG-097558。它也是一种3CLPro抑制剂。它干扰病毒复制，也用于治疗新冠肺炎感染。据我所知，目前，除了tixagevimab和cilgavimab，没有其他药物用于暴露前基础预防研究。

Dr Segev: Dr Kumar，很高兴与您谈论我们的免疫低下患者所面临的所有挑战，以及我们通过科学进步来应对这些挑战和我们面临的持续挑战的潜在方法。

然后，我还想感谢参与本次活动的观众，希望您今天学到了一些东西，也希望您喜欢这次谈话，并请继续参与本次活动，回答接下来的问题并完成评估，以便我们在未来设计新的节目。谢谢您，Dr Kumar。

Dr Kumar: 谢谢您，Dr Segev。愿我们都继续成为我们的病人值得信赖的信息来源，他们期待着我们引导他们度过这些艰难的时刻。这是我的荣幸。谢谢您邀请我，让我们有机会进行这次谈话。

该抄本未经编辑。

免责声明

本文档仅用于教育目的。阅读本文件的内容无法获得继续医学教育（CME）学分。参加此项活动请访问 www.medscape.org/viewarticle/985337

有关此项活动内容的问题，请联系此项教育活动的提供商：CME@medscape.net。

如需技术援助，请联系CME@medscape.net

上述教育活动可能涉及模拟的案例场景。这些场景中描述的患者是虚构的，与任何实际患者都没有任何关联，也不应推断出任何关联。

此处提供的材料不一定反映Medscape, LLC或支持medscape.org教育节目的公司的观点。这些材料可能会讨论未经美国食品和药物监督管理局批准的治疗产品以及批准产品的标签外用途。在使用任何讨论的治疗产品之前，应咨询合格的医疗保健专业人员。在治疗患者或采用本教育活动中描述的任何疗法之前，读者应核实所有信息和数据。

Medscape Education © 2022 Medscape, LLC