

TẠI SAO CẦN DỰ PHÒNG TRƯỚC PHƠI NHIỄM SARS-CoV-2? HIỂU VỀ NHU CẦU Y TẾ CHƯA ĐƯỢC ĐÁP ỨNG

www.medscape.org/interview/prep-sars-cov-2-unmet-need-vietnamese

Cập nhật: Khi chương trình này được ghi lại, FDA đã cấp phép sử dụng khẩn cấp cho một số kháng thể đơn dòng. Tuy nhiên, do tần suất biến thể cao, FDA Hoa Kỳ đã thu hồi giấy phép sử dụng khẩn cấp (Emergency Use Authorization, EUA) đối với kháng thể đơn dòng chống lại SARS-CoV-2 để điều trị dự phòng trước phơi nhiễm và điều trị COVID-19. Vui lòng tham khảo hướng dẫn quốc gia và địa phương của quý vị để biết thêm thông tin cập nhật.

Dorry Segev, MD, PhD: Xin chào mọi người. Tôi là Dorry Segev. Tôi là giáo sư chuyên khoa phẫu thuật và sức khỏe dân số kiêm bác sĩ chuyên khoa phẫu thuật cấy ghép tại Langone Health, Đại học New York. Tôi là giám đốc Trung tâm Nghiên cứu Ứng dụng Phẫu thuật và Cấy ghép, Đại học New York. Chào mừng quý vị đến với chương trình có tên gọi “Tại Sao Cần Dự Phòng Trước Phơi Nhiễm SARS-CoV-2?”

Tôi cũng tham gia và tôi hân hạnh giới thiệu Vineeta Kumar - giáo sư y khoa và giáo sư ưu tú tại Robert and Cutessa Bourge về thận học cấy ghép, đồng thời là giám đốc y khoa của Chương trình Cấy ghép Nội tạng Rắn Không tương thích UAB tại Đại học Alabama ở Birmingham. Xin được chào mừng Bác sĩ Kumar.

Vineeta Kumar, MD, FAST: Cảm ơn anh, Bác sĩ Segev.

Bác sĩ Segev: Trong chương trình này, chúng ta có vài mục tiêu. Một là thảo luận về các nhu cầu y tế chưa được đáp ứng còn lại về COVID-19, trò chuyện về dự phòng trước phơi nhiễm hay PrEP là gì, những bệnh nhân nào có thể được hưởng lợi từ PrEP, và đưa ra cái nhìn tổng thể về các kháng thể đơn dòng sẵn có ở Hoa Kỳ và Liên minh châu Âu, đồng thời đưa ra một số bối cảnh để đánh giá về dự phòng trước phơi nhiễm trên toàn cầu.

Như chúng ta biết và đã thấy rất rõ ràng trong vài năm qua, vắc-xin là chiến lược tốt nhất mà chúng ta có để phòng chống SARS-CoV-2 và COVID-19. Tuy nhiên, một số nhóm đối tượng vẫn có nguy cơ, các nhóm này bao gồm những người chưa được chủng ngừa, những người không thể chủng ngừa, chẳng hạn như những người có tiền sử phản ứng bất lợi nghiêm trọng với vắc-xin, và tiếp theo là

những người đã tiêm vắc-xin nhưng về mặt sinh lý không thể tạo ra phản ứng miễn dịch đầy đủ với vắc-xin, sau đây chúng ta sẽ nói nhiều về nhóm đối tượng đó trong chương trình này.

Một trong những cách để chúng tôi phát hiện có những cá nhân không có đáp ứng miễn dịch đầy đủ là qua các nghiên cứu kéo dài 2 năm, ở đó chúng tôi đã thu nhận những người đã chủng ngừa và đo cả phản ứng kháng thể lẫn phản ứng tế bào T của họ, và chúng tôi biết rằng những phản ứng này là không đầy đủ và sự không đầy đủ đó cũng liên quan đến khả năng bảo vệ lâm sàng không đầy đủ.

Trên thực tế, bằng chứng đầu tiên về việc này đã được chúng tôi công bố trên JAMA vào đầu năm 2021, ngay sau khi vắc-xin ra đời tại Hoa Kỳ, nơi chúng tôi đã nghiên cứu những nhận được cấy ghép nội tạng rắn đã nhận 2 liều vắc-xin mRNA, đây cũng là liều lượng tiêu chuẩn ở Hoa Kỳ. Chúng tôi đã xem xét phản ứng kháng thể kháng protein gai ở những bệnh nhân này là gì và so với phần đông nhóm đối tượng có khả năng miễn dịch bình thường thì như thế nào.

Kết quả là khả năng những bệnh nhân được cấy ghép này có bất kỳ kháng thể nào phát hiện được sau khi tiêm vắc-xin thấp hơn nhiều và ngay cả những người có một số kháng thể phát hiện được nói chung cũng có lượng kháng thể thấp hơn so với những người có khả năng miễn dịch bình thường. Giờ đây, họ đã có một số phản ứng với vắc-xin, nhiều người trong số họ đã có một số phản ứng với vắc-xin, nhưng phản ứng này gần như không mạnh mẽ và ấn tượng như những gì chúng ta đã thấy ở nhóm đối tượng có khả năng miễn dịch bình thường.

Điều này cũng tương quan với nguy cơ nhiễm bệnh đột phát cao hơn nhiều ở những người được cấy ghép. Một lần nữa, tôi muốn nhấn mạnh thêm về tầm quan trọng của việc hiểu được sự giảm sút khả năng sinh miễn dịch này và áp dụng thêm các biện pháp bảo vệ cho những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch so với phần đông nhóm đối tượng.

Ví dụ: khi chúng tôi nghiên cứu 18.000 bệnh nhân được cấy ghép và chủng ngừa đầy đủ ở 17 trung tâm cấy ghép, tại thời điểm 2 vắc-xin mRNA là tiêu chuẩn dịch vụ chăm sóc, và sau đó chúng tôi so sánh họ với phần đông nhóm đối tượng, các bệnh nhân cấy ghép có nguy cơ nhiễm bệnh đột phát cao hơn 82 lần so với phần đông nhóm đối tượng được chủng ngừa đầy đủ và có nguy cơ nhiễm bệnh đột phát dẫn đến nhập viện hoặc tử vong cao hơn 485 lần. Ở đây, tôi thực sự nhấn mạnh rằng họ không chỉ có nguy cơ mắc COVID-19 cao hơn mà còn có nguy cơ mắc phiên bản COVID-19 rất nặng cao hơn, khiến họ phải nhập viện hoặc thậm chí tử vong do nhiễm bệnh đột phát đó.

Xin nhắc lại, tôi thực sự nhấn mạnh rằng mặc dù vắc-xin là trụ cột và vẫn quan trọng đối với mọi người, nhưng về mức độ đáp ứng đầy đủ với vắc-xin thì một số nhóm đối tượng sẽ không bằng phần đông nhóm đối tượng.

Một nghiên cứu lớn thông qua tập đoàn N3C đã tìm hiểu những người được ghép tạng đã chủng ngừa và so sánh họ với những người được ghép tạng chưa chủng ngừa. Bác sĩ Kumar, bác sĩ có muốn cho chúng tôi biết đôi điều về nghiên cứu này và ngụ ý của nó không?

Bác sĩ Kumar: 5:47 Chắc chắn rồi, Bác sĩ Segev. N3C, tức National COVID Cohort Collaborative, nghiên cứu đó thực sự là một bộ dữ liệu từ 36 cơ sở nghiên cứu trên khắp Hoa Kỳ và những gì họ đã làm là nghiên cứu một nhóm bệnh nhân trưởng thành có kết quả xét nghiệm dương tính với COVID-19 trong khoảng thời gian từ tháng 12 năm 2020 đến tháng 4 năm 2022, do đó cũng bao gồm một phần của kỷ nguyên Omicron cùng với kỷ nguyên Delta. Họ đã đánh giá nguy cơ biến chứng hậu

chủng ngừa ở những bệnh nhân cấy ghép nội tạng rắn so với những bệnh nhân cấy ghép nội tạng rắn chưa được xác nhận tình trạng chủng ngừa.

Họ đã phát hiện ra rằng trong trung bình 149 ngày sau lần chủng ngừa đầu tiên đó, những bệnh nhân chưa chủng ngừa vẫn có nguy cơ tử vong cao hơn so với những người được cấy ghép nội tạng đã chủng ngừa. Thông điệp mạnh mẽ từ nghiên cứu này, cùng có một vài nghiên cứu khác kể từ đó mà chúng tôi đã nhìn nhận, là mặc dù lợi ích tương đối của vắc-xin ở những bệnh nhân cấy ghép nội tạng rắn ít hơn so với nhóm đối tượng không bị suy giảm miễn dịch, nhưng những bệnh nhân cấy ghép nội tạng rắn vẫn được hưởng lợi đáng kể khi chủng ngừa so với trường hợp quý vị là bệnh nhân cấy ghép nội tạng rắn chưa chủng ngừa, hoặc bệnh nhân thuộc nhóm suy giảm miễn dịch và không được chủng ngừa.

Bác sĩ Segev: Tuy nhiên, sau khi chúng tôi phát hiện ra rằng 2 liều vắc-xin mRNA thường không đủ đối với bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch, thì những khám phá thêm đã nhắc nhở chúng tôi rằng với việc bổ sung miễn dịch sơ khai, chúng tôi có thể cải thiện khả năng bảo vệ và khả năng sinh miễn dịch mà bệnh nhân nhận được từ vắc-xin. Ngay sau khi tất cả dữ liệu được đưa ra rằng 2 liều là không đủ, chúng tôi đã công bố trên tạp chí Annals of Internal Medicine báo cáo đầu tiên rằng 3 liều thực sự có thể mang lại nhiều lợi ích hơn cho người bị suy giảm miễn dịch so với 2 liều.

Với công bố này và một số thử nghiệm khác được thực hiện từ Canada, Pháp và Israel cũng như những nơi khác, thì 3 liều của liệu trình mRNA đã trở thành tiêu chuẩn toàn cầu đối với những người bị suy giảm miễn dịch thay vì liệu trình chính 2 liều. Không phải là liều nhắc lại tăng tính lâu bền mà là liệu trình chủng ngừa chính ở những người bị suy giảm miễn dịch.

Thậm chí đã có những nghiên cứu về 4 liều, và một trong những điều chúng tôi tìm hiểu được là khi dùng nhiều liều hơn, chúng ta có thể làm tăng phản ứng kháng thể. Tuy nhiên, chúng ta đạt đến điểm bão hòa, khi đó chúng ta có thể thu được thêm một chút phản ứng kháng thể nhưng có thể không thu được thêm khả năng trung hòa.

Điều này đã trở nên đặc biệt ấn tượng trong bối cảnh tồn tại các biến thể Omicron mới. Các biến thể Omicron mới dường như cần nhiều khả năng sinh miễn dịch từ vắc-xin hơn để đạt được sự trung hòa dù trong thử nghiệm trung hòa giả hay thử nghiệm trung hòa vi-rút sống, và loại này dường như cũng tương quan với khả năng bảo vệ lâm sàng.

Vấn đề nằm ở những người được ghép tạng đã tiêm 3 liều có phản ứng kháng thể tương đối thấp, khi họ tiêm liều thứ tư, phản ứng kháng thể tăng lên và khả năng trung hòa tăng lên đối với một số biến thể, nhưng khả năng trung hòa với các biến thể Omicron mới không tăng. Điều này nhấn mạnh rằng, khi chúng ta luôn đuổi theo các biến thể, sẽ có một số trường hợp chúng ta thấy có khả năng phát hiện kháng thể tăng lên, chúng ta không nhất thiết thấy có sự cải thiện trong quá trình trung hòa và bệnh nhân sẽ vẫn dễ bị tổn thương trong bối cảnh tồn tại những biến thể mới đó.

Giờ đây, chúng tôi đã cho những bệnh nhân ghép tạng thấy rất nhiều dữ liệu từ nhóm đối tượng đó vì đây là nhóm đối tượng có khả năng ức chế miễn dịch đặc biệt dễ nhận thấy, nhưng bệnh nhân ghép tạng không phải là nhóm đối tượng duy nhất dễ bị tổn thương trong đại dịch COVID và trong quá trình chủng ngừa. Bác sĩ Kumar, bác sĩ có thể cho chúng tôi biết về các nhóm đối tượng khác chẳng hạn như những người mắc bệnh thấp khớp và cơ xương khớp, cũng như các phát hiện ở những nhóm đối tượng đó không?

Bác sĩ Kumar: Chắc chắn rồi, Bác sĩ Segev. Mặc dù phần lớn bệnh nhân mà chúng tôi điều trị là những người được ghép nội tạng rắn, được chữa bệnh ở trung tâm chăm sóc cấp ba/cấp bốn rất lớn, nhưng chúng tôi cũng có nhiều bệnh nhân đang điều trị ức chế miễn dịch vì những lý do khác. Các lý do gây thấp khớp như lupus, một bệnh rất phổ biến, viêm khớp dạng thấp hoặc bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch, chẳng hạn như suy giảm miễn dịch biến thiên kết hợp.

Điểm chung của những bệnh nhân này vẫn là 2 nhánh của hệ miễn dịch. Một là họ không tạo đủ kháng thể, hait là không thể tạo ra phản ứng tế bào T đặc hiệu với vi-rút bằng cách dùng thuốc thường sử dụng để tác động đến tế bào B ở trường hợp đầu và tế bào T ở trường hợp sau. Mặc dù chúng tôi muốn vắc-xin trở thành thuốc chữa bách bệnh toàn cầu, nhưng vẫn có một nhóm nhỏ bệnh nhân ở đây có đáp ứng rất kém. Bác sĩ Segev, đó có phải là điều mà bác sĩ đang suy nghĩ về một số trong những nhóm đối tượng được quan tâm bổ sung này không?

Bác sĩ Segev: Cảm ơn đã đề cập đến một vài trong số đó. Anh đã nhắc tôi nhớ, bởi chúng ta cứ nhắc mãi về kháng thể, vậy kháng thể đến từ đâu? Làm thế nào để một người tạo ra kháng thể khi được chủng ngừa?

Bác sĩ Kumar: Câu hỏi rất hay. Có nhiều loại vắc-xin khác nhau, vắc-xin sống và vắc-xin giảm độc lực, chúng ta hãy dành một chút thời gian để nói về COVID, vắc-xin COVID nguyên thủy, mà chúng ta có nhiều hiểu biết, và tất nhiên hiện tại chúng ta có vắc-xin lưỡng trị. Để đáp ứng với việc chủng ngừa, cần có hiệu ứng mồi. Quý vị sẽ đưa vào một số loại kích thích kháng nguyên, một loại kháng nguyên, một kháng nguyên đặc hiệu với vi-rút mà sẽ không gây bệnh vì đã được làm bất hoạt, giảm độc lực, nhưng dù sao cũng là một hạt lạ, kháng nguyên lạ, mà hiện giờ quý vị có nhận dạng tế bào T, mồi tế bào B, tế bào huyết tương được kích hoạt, và sau đó những yếu tố này tạo ra kháng thể của quý vị.

Toàn bộ quá trình đó sẽ diễn ra trong ít nhất là vài tuần, vì vậy quý vị sẽ không được bảo vệ ngay sau khi tiêm vắc-xin. Quý vị phải trải qua tất cả các bước nhận dạng tế bào T của kháng nguyên đó, nhiễu xuyên âm giữa tế bào T và B, mồi tế bào B, chuyển đổi tế bào B thành các tế bào huyết tương tác động nhanh ban đầu để cuối cùng tạo ra kháng thể đó. Đó là lý do tại sao chúng tôi nói với những người được ghép tạng hoặc nhóm bị suy giảm miễn dịch hoặc bất kỳ nhóm đối tượng nói chung nào rằng: "Hãy tiêm vắc-xin, nhưng vẫn phải cẩn thận. Phải mất từ 2 đến 4 tuần để quý vị có phản ứng." Và dữ liệu của quý vị đã thể hiện rõ ràng rằng khoảng thời gian này sẽ dài hơn ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch.

Bác sĩ Segev: Thật tuyệt, và thật may mắn cho những người không tạo ra kháng thể, như chúng tôi đã đề cập, tất cả những nhóm đối tượng có các nguy cơ này, quý vị có thể tạo ra chúng trong phòng thí nghiệm, sau đó cung cấp cho các cá nhân dưới hình thức ngoại sinh. Chúng ta đã chứng kiến việc sử dụng các kháng thể đơn dòng trong suốt đại dịch, và các kháng thể đơn dòng có thể được sử dụng trong các giai đoạn khác nhau của bệnh, từ trước khi quý vị phơi nhiễm với bệnh cho đến khi mắc bệnh và quý vị muốn dùng làm phương pháp điều trị. Bác sĩ có thể chỉ cho chúng tôi biết về các giai đoạn khác nhau của COVID-19 và lợi ích tiềm tàng khác của những kháng thể đơn dòng này được không?

Bác sĩ Kumar: Chắc chắn rồi. Đối với độc giả của chúng ta, các kháng thể SARS-CoV-2 ở các cấp độ khác nhau, ở các giai đoạn khác nhau của quá trình lây nhiễm COVID-19. Sẽ không tuyệt sao nếu chúng ta gặp được bệnh nhân trước khi họ tiếp xúc với v-rút và đã có sẵn một đội quân kháng thể trong hệ miễn dịch của họ? Đó là dự phòng trước phơi nhiễm, khi đó họ không nhìn thấy vi-rút, không

tiếp xúc với người mắc SARS-CoV-2 và họ hoàn toàn ở trong không gian được bảo vệ và nếu quý vị truyền cho họ một lượng kháng thể thì bây giờ họ, nếu họ phải đối mặt với nguy cơ nhiễm bệnh, có thể có sẵn một đội quân bảo vệ. Đó là PrEP, dự phòng trước phơi nhiễm.

Lúc này, nếu quý vị không đủ may mắn để tính đúng thời điểm và quý vị đã tiếp xúc với ai đó, nhưng chưa bị nhiễm bệnh hoặc tiếp xúc nhưng không bị nhiễm bệnh, đó là dự phòng sau phơi nhiễm. Xa hơn là quá trình sau này hoặc sự tiến triển tự nhiên của căn bệnh, quý vị bị phơi nhiễm, giờ đây quý vị bắt đầu có các triệu chứng, nhưng chỉ là triệu chứng ban đầu, đủ nhẹ, quý vị có thể được can thiệp tại thời điểm đó. Đó sẽ là điều trị ngoại trú sớm.

Nói tóm lại, chúng tôi có sẵn các kháng thể đơn dòng trong giai đoạn trước phơi nhiễm, hoặc khi quý vị đã phơi nhiễm và ở giai đoạn xuất hiện các triệu chứng ban đầu. Rõ ràng là có các kháng thể đã được phê duyệt và có sẵn cho 2 giai đoạn đó. Hiện tại, chúng tôi không có bất cứ thứ gì đại loại như vậy, tôi đã phơi nhiễm nhưng chưa bị nhiễm bệnh.

Sau đó, khi quý vị tiến triển theo mức độ phơi nhiễm, bị nhiễm bệnh, bây giờ không còn nhẹ nữa, các triệu chứng ngày càng trở nên trầm trọng hơn. Giờ đây, các cơ quan khác của quý vị cũng bắt đầu bị ảnh hưởng, đây không đơn giản là những ảnh hưởng xấu về thể chất tổng thể mà bất kỳ hình thức phơi nhiễm với vi-rút nào cũng gây ra. Quý vị hiện bắt đầu bị bệnh ở mức vừa phải đến bệnh nặng hơn hoặc bệnh hiểm nghèo, kháng thể đơn dòng khi đó không chỉ đơn thuần là kháng thể đơn dòng. Đó là các kháng thể đơn dòng và những thứ bổ sung quý vị có thể cần, đặc biệt nếu quý vị thuộc nhóm đối tượng bị suy giảm miễn dịch. Đó chỉ là mô tả nhanh về các giai đoạn khác nhau mà quý vị có thể đủ điều kiện điều trị bằng kháng thể đơn dòng.

Bác sĩ Segev: Tuyệt quá, 2 lĩnh vực mà chúng ta sẽ tập trung là dự phòng trước phơi nhiễm và một lĩnh vực mà có thể được cho là tương tự. Nó không giống nhau về mặt sinh lý, nhưng tương tự như vắc-xin, vì mục đích của dự phòng trước phơi nhiễm là ngăn bệnh nhân nhiễm COVID-19. Bởi một khi quý vị nhiễm COVID-19, khi đó quý vị ở trên một con đường hoàn toàn khác, như bác sĩ đã mô tả. Sau đây, chúng ta cũng sẽ bàn về vai trò có thể có của những kháng thể đơn dòng này trong điều trị.

Trước khi chúng ta làm điều đó, bác sĩ có thể cho chúng tôi biết những bệnh nhân dễ bị tổn thương do suy giảm miễn dịch này là ai để chúng tôi có thể cân nhắc sử dụng phương pháp dự phòng trước phơi nhiễm bằng kháng thể đơn dòng không?

Bác sĩ Kumar: Chắc chắn rồi. Nhiều bệnh nhân sẽ được hưởng lợi từ những kháng thể đơn dòng này, không chỉ là những bệnh nhân mà chúng ta đã đề cập, đó còn là những bệnh nhân cấy ghép nội tạng rắn hoặc bệnh nhân mắc bệnh thấp khớp bị ức chế miễn dịch. Đó có thể là những người nhiễm HIV tiến triển không được điều trị. Đó có thể là những bệnh nhân sử dụng liều corticosteroid cực cao trong phác đồ hóa trị, những bệnh nhân đang dùng các chất alkyl hóa hoặc chất chống chuyển hóa. Đó có thể là những bệnh nhân có đường tiêu hóa kém, viêm loét đại tràng hoặc bệnh Crohn và đang dùng TNF-alpha hoặc các tác nhân sinh học khác có tác dụng ức chế miễn dịch và điều hòa miễn dịch cực mạnh. Nói cách khác, quý vị có thể không thực sự bị ức chế miễn dịch, nhưng quý vị đang can thiệp vào quá trình nhiễu xuyên âm của tế bào T đến tế bào B hoặc quá trình sản xuất kháng thể của tế bào B. Đây là tất cả những nhóm nhỏ bệnh nhân đó. Quý vị có thể truy cập trực tuyến tại trang www.cdc.gov để biết danh sách đầy đủ những người đủ điều kiện. Đây chỉ là một số ví dụ về những bệnh nhân thuộc nhóm bị suy giảm miễn dịch.

Bác sĩ Segev: Hoa Kỳ có các danh mục riêng thông qua CDC. Tại Vương quốc Anh, NHS có danh sách phân loại những người bị suy giảm miễn dịch và danh sách này ở mỗi quốc gia là khác nhau. Vì vậy, dù quý vị đang xem từ đâu, hãy đảm bảo rằng quý vị biết hướng dẫn của địa phương về bệnh nhân mà theo chính sách được coi là có nguy cơ cao hơn, dễ bị tổn thương hơn và đủ điều kiện để được nhận những liệu pháp như kháng thể đơn dòng.

FDA Hoa Kỳ đã cho phép sử dụng khẩn cấp đối với một số kháng thể đơn dòng. Bác sĩ có muốn cho chúng tôi biết đôi điều về cho phép sử dụng khẩn cấp cho dự phòng trước phơi nhiễm và cho phép sử dụng khẩn cấp cho điều trị không?

Bác sĩ Kumar: Chắc chắn rồi, Bác sĩ Segev. Về phía độc giả, sau đây chúng tôi sẽ sử dụng một số tên dược lý phức tạp, vì vậy hãy chú ý lắng nghe. Trong trường hợp trước phơi nhiễm, thuốc đơn dòng được phê duyệt là tixagevimab cộng với cilgavimab. Quý vị sẽ thấy chúng tôi gọi tixagevimab và cilgavimab là tixa và cilga, hoặc T và C, hoặc tix và cil. Những tên này có thể sử dụng thay thế cho nhau. Nhưng đây là 1 loại thuốc đơn dòng được phê duyệt ở Hoa Kỳ và vẫn duy trì hoạt động trung hòa trong ống nghiệm chống lại các biến thể phụ Omicron BA.2. Thuốc đó được sử dụng tại Hoa Kỳ.

Hiện tại, ở Hoa Kỳ, những người hiện bị nhiễm COVID, những người hiện có các triệu chứng, những người sau đó thuộc các nhóm đủ tiêu chuẩn được điều trị COVID bằng bebtelovimab, dạng viết tắt là beb. Trên thực tế, bebtelovimab vẫn duy trì khả năng trung hòa trong ống nghiệm, cũng như vẫn được theo dõi hiệu quả về mặt lâm sàng kể từ khi được phát hành, hoạt động trung hòa cực tốt trên phổ nhiễm bệnh từ nhẹ đến vừa phải, cho đến nhiễm SARS-CoV-2 nặng.

Bebtelovimab được cung cấp với số lượng hạn chế ở Hoa Kỳ, do đó loại thuốc này chắc chắn được quản lý chặt chẽ bằng hệ thống theo bậc. Những bệnh nhân sau đó được truyền bebtelovimab chính xác là những người chúng tôi đề cập đến trong phần này, tức những bệnh nhân cấy ghép nội tạng rắn bị suy giảm miễn dịch.

Bác sĩ Segev: Đúng vậy, ở Hoa Kỳ, điều trị trước phơi nhiễm, T và C, bebtelovimab. Thế hiện ở EU thì sao?

Bác sĩ Kumar: Tại EU, casirivimab và imdevimab là thuốc tiên phong, cho thấy giảm đáng kể tỷ lệ nhiễm SARS-CoV-2 có triệu chứng. Việc này kéo dài khoảng 2 tuần rưỡi, nhưng phạm vi là từ 2 đến 4 tuần sau khi được truyền, tất cả đều ở thời kỳ trước khi Omicron xuất hiện.

Thời kỳ Omicron xuất hiện, liều lượng cần thiết để cung cấp khả năng trung hòa là không khả thi về mặt sinh lý với dịch truyền mà chúng tôi đang cung cấp, nhưng casirivimab và imdevimab đã tiên phong trở thành PrEP cho SARS-CoV-2. Chúng ta quay lại với tixa và cilgavimab ở Hoa Kỳ. Đó là thuốc duy nhất ở thời điểm hiện tại. Một lần nữa, bối cảnh thay đổi nhanh chóng.

Bác sĩ Segev: Bác sĩ đã phát biểu trước đó liên quan đến T và C về phạm vi bao phủ, duy trì phạm vi bao phủ với biến thể BA.2. Chúng ta luôn đuổi theo những biến thể này và có thể sẽ có những biến thể mới vào thời điểm mọi người đang xem chương trình này, đó là những biến thể chưa tồn tại vào thời điểm chúng ta bàn luận. Hãy cho tôi biết thêm một chút về, ví dụ BA.4 và BA.5 và điều gì đang xảy ra với hoạt động trung hòa chống lại các biến thể này.

Bác sĩ Kumar: Cảm ơn bác sĩ Segev đã nêu ra điều đó. Có một bài báo rất hay trên *Tạp chí New England* đã cho chúng ta thấy hoạt động trung hòa trung bình của các kháng thể đơn dòng này trên toàn bộ phổ, từ dự phòng trước phơi nhiễm bằng 1 tác nhân, tixagevimab và cilgavimab, đến nhiều

tác nhân điều trị. Điều gì đã xảy ra với sự phát triển của các biến thể vi-rút, liều lượng cần thiết để cung cấp hoạt động trung hòa ngày càng cao hơn, khi đó việc truyền loại liều đó ở mức liều được duyệt sẽ không an toàn. Ví dụ: nếu chúng ta dùng tixagevimab và cilgavimab, cụ thể là ở thời điểm hiện tại, BA.4.6 được cho là kháng tixagevimab/cilgavimab. Tại Hoa Kỳ ở thời điểm hiện tại, BA.4.6 chiếm 11% chủng lưu hành. Xin nhắc lại, đây là điều mà chúng tôi sẽ cập nhật nhanh chóng.

Điều cần nhớ là vào 3 tháng trước, tixagevimab và cilgavimab có hoạt tính trong ống nghiệm gần như trên toàn cầu chống lại các biến thể đang lưu hành. Chỉ trong khoảng thời gian ngắn đó, biến thể kháng thuốc đã tăng từ 2% lên 4% và lên 6%, gần đây nhất là 11%. Đây là lời kêu gọi độc giả của chúng tôi là hãy liên tục theo dõi môi trường địa phương và xem tỷ lệ là bao nhiêu để có thể đưa ra quyết định tốt nhất cho bệnh nhân của mình.

Bác sĩ Segev: Tuyệt quá. Chúng ta hãy nói nhanh về một số nghiên cứu lớn đã giúp chúng ta hiểu về vai trò của dự phòng trước phơi nhiễm. Trước tiên hãy bắt đầu với nghiên cứu chứng minh khái niệm casirivimab/imdevimab.

Bác sĩ Kumar: Chắc chắn rồi. Nghiên cứu về casirivimab/imdevimab là nghiên cứu truyền kháng thể đơn dòng thuộc danh mục dự phòng ban đầu trước phơi nhiễm này và so sánh với những bệnh nhân không được truyền, tức là truyền giả dược. Trên thực tế, họ đã được truyền thuốc, nhưng đó là giả dược. Khi so sánh 2 danh mục này, những gì người ta phát hiện là thời điểm nhiễm bệnh có triệu chứng, nếu đó là điểm cuối, thì từ khi tiếp xúc với dịch truyền đơn dòng, mà không phải thời điểm nhiễm bệnh, đến khi nhóm đối tượng này bắt đầu nhiễm bệnh có triệu chứng, người ta có thể chỉ ra rằng nhóm dùng casirivimab/imdevimab đã giảm gần như 80% nguy cơ tương đối so với nhóm không dùng thuốc dự phòng đơn dòng.

Đây thực sự là bằng chứng về khái niệm vì nó cho chúng ta biết việc truyền kháng thể đơn dòng thụ động vẫn có tác dụng bảo vệ, nhận kháng thể từ những bệnh nhân đã từng phơi nhiễm với hoặc nhiễm COVID-19 trước đó. Xét về tính không đồng nhất của các kháng thể được tạo ra bởi kỹ thuật trong ống nghiệm này, nó được chứng minh là cực kỳ hiệu quả. Đó là tinh thần hoặc nhiên liệu tiếp lửa cho sự phát triển hơn nữa các loại thuốc trong lĩnh vực này.

Bác sĩ Segev: Điều đó thật tuyệt vời trong nghiên cứu ban đầu mà bác sĩ vừa nói đến, sau đó cũng có dữ liệu về những bệnh nhân ghép tạng, rằng khi tác nhân này được cung cấp vào thời điểm đó, thì các biến thể rất nhạy với nó. Bệnh nhân ghép tạng cũng có được khả năng bảo vệ ấn tượng khỏi bệnh này. Tuy nhiên, như bác sĩ đã nhắc nhở chúng tôi và theo hiểu biết của chúng tôi từ bối cảnh biến đổi liên tục, phương pháp này không còn được khuyến nghị vì không có tác dụng với nhóm biến thể Omicron. Giờ đây, về nhóm tixagevimab và cilgavimab hoặc T và C, bác sĩ có muốn tóm tắt ngắn gọn về nghiên cứu PROVENT không?

Bác sĩ Kumar: Chắc chắn rồi, vì vậy thử nghiệm PROVENT đã được tiến hành ở những bệnh nhân có nguy cơ cao chưa được chủng ngừa và nghiên cứu cho thấy tỷ lệ nhiễm bệnh ở nhóm được điều trị giảm 77% so với nhóm dùng giả dược. Điều thú vị là khả năng bảo vệ này duy trì cho đến gần 6 tháng, hơn 180 ngày, sau khi truyền dịch. Tôi có thể đi vào chi tiết hơn, nhưng nghiên cứu PROVENT cũng không nhất thiết tiến hành ở những người ghép tạng hay những người bị suy giảm miễn dịch. Nghiên cứu này được thực hiện ở những người không thể nhận vắc-xin hoặc được cho là đáp ứng kém với vắc-xin và nhóm này được truyền dịch sau đó rồi so sánh với nhóm dùng giả dược. Đó là nghiên cứu PROVENT.

Bác sĩ Segev: Một minh chứng ấn tượng cho thấy các kháng thể đơn dòng trước phơi nhiễm có thể có tác dụng khi các biến thể nhạy cảm với các kháng thể đó. Nghiên cứu PROVENT thu nhận một số bệnh nhân được cấy ghép nội tạng, nhưng sau đó cũng có một số báo cáo được đưa ra ngay sau đó cho thấy có sự giảm đáng kể tỷ lệ sống sót do mắc COVID-19 không triệu chứng, đặc biệt là tỷ lệ sống sót khi không mắc COVID-19 có triệu chứng ở những bệnh nhân được cấy ghép nội tạng. Hai báo cáo vào tháng 7 và tháng 8 năm 2022 trong *Kidney International*, và thậm chí nhiều báo cáo nữa sau đó, cho thấy có sự giảm đáng kể tỷ lệ nhiễm Omicron vào thời điểm đó với các biến thể Omicron đó.

Chúng ta đã nói về điều này một vài lần. Bác sĩ có muốn cho chúng tôi biết thêm một chút về nơi các biến thể sẽ di chuyển tới và những gì chúng ta đang thấy ở Hoa Kỳ, chẳng hạn như bây giờ và những gì chúng ta dự kiến sẽ thấy trong vài tháng tới không?

Bác sĩ Kumar: Chắc chắn rồi. Bác sĩ Segev, ta chỉ sử dụng dữ liệu trong thế giới thực mà bác sĩ đã đề cập trong nghiên cứu *KI* và một nghiên cứu khác. Điều không kém phần quan trọng từ những nghiên cứu đó là chúng tôi có thể thấy rằng ở những người được cấy ghép nội tạng rắn, nó cũng an toàn, và tỷ lệ gặp biến cố bất lợi đối với tixax và cilgavimab là cực kỳ hiếm - dưới 4% và rất nhẹ. Và trong cả hai nghiên cứu này, chỉ có 2 bệnh nhân, 1 bệnh nhân mỗi nghiên cứu – 1 người bị đợt cấp suy tim nhẹ và 1 người bị rung nhĩ cần chuyển nhịp. Một lần nữa, độ dung nạp cực kỳ tốt, ngay cả trong trải nghiệm thực tế.

Tất nhiên, như bác sĩ đang nhắc nhở chúng ta và nhắc tôi chia sẻ lại, rằng đây là thời kỳ của Omicron, các biến thể Omicron hiện đang trở lên phổ biến. Như chúng ta vừa nói, biến thể BA.4.6 đang tăng lên ở Hoa Kỳ, đây được coi là khả năng kháng tixaxevimab và cilgavimab. Điều này thực sự nhắc nhở tất cả chúng ta rằng chúng ta phải nhắc bệnh nhân của mình không chỉ dựa vào 1 phương thức bảo vệ.

Hãy tiêm liệu trình vắc-xin chính của mình. Bây giờ có sự chuyển đổi từ vắc-xin nguyên thủy sang vắc-xin lưỡng trị, vì vậy hãy tiêm nhắc lại. Tiếp tục đeo khẩu trang, tiêm thuốc dự phòng ban đầu trước phơi nhiễm và phát huy triết lý "sống an toàn" nhiều nhất có thể. Dù nỗ lực đến đâu thì vẫn có một nhóm nhỏ bệnh nhân dễ bị tổn thương và mặc dù tất cả chúng ta đều muốn đại dịch nhanh chóng kết thúc, nhưng điều đó đúng với một số người, nhưng lại không đúng với những người khác, việc bảo vệ họ cũng như giúp họ tự bảo vệ mình là điều quan trọng hàng đầu.

Bác sĩ Segev: Bác sĩ đã đề cập đến vắc-xin lưỡng trị ra mắt gần đây, điều đó giúp chúng ta đưa ra những định hướng cho tương lai phải không? Hiện nay có một số lựa chọn điều trị ngoại trú. Chúng ta đã nói rất nhiều về dự phòng trước phơi nhiễm, nhưng những người không may mắc COVID-19, bác sĩ có thể nói qua về các lựa chọn điều trị ngoại trú hiện tại không, kể đó là những gì bác sĩ có thể biết sắp diễn ra với kháng thể đơn dòng và có thể là những điều bác sĩ mong muốn sẽ diễn ra với kháng thể đơn dòng?

Bác sĩ Kumar: Tôi thích câu hỏi đó, Bác sĩ Segev. Tôi sẽ bắt đầu bằng: Mong muốn của tôi là gì? Tôi chỉ có một mong muốn nhỏ bé. Tôi ước đại dịch kết thúc, để chúng ta có những lựa chọn điều trị tuyệt vời nhằm ngăn bệnh tận gốc và không để bệnh nhân của chúng ta phải chịu đựng. Thực tế không còn xa, nhưng chúng ta vẫn còn một số việc phải làm.

Vì vậy, chúng ta hiện có những lựa chọn điều trị nào? Chúng ta đã nói về bebtelovimab, loại thuốc này có vẻ hiệu quả nhất, nhưng vì nguồn cung hạn chế nên chúng ta phải chuyển sang các lựa chọn

tiềm năng khác. Các lựa chọn dạng uống có sẵn cho bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 hiện đã bị COVID-19 là: molnupiravir và tác nhân còn lại là sự kết hợp của nirmatrelvir và ritonavir.

Phương pháp điều trị ngoại trú khác ngoài thuốc đơn dòng và thuốc uống là lựa chọn truyền remdesivir đường tĩnh mạch. Nếu quý vị đang ở một cơ sở nơi quý vị có khả năng được cung cấp dịch vụ, từ Thứ Hai đến Chủ Nhật, 7 ngày một tuần, quý vị sẽ nhận ít nhất 3 liều remdesivir truyền đường tĩnh mạch trong 3 ngày liên tiếp. Thuốc đã có sẵn. Song việc này đòi hỏi phải có nhân lực, sự hỗ trợ và trung tâm tiêm truyền phải hoạt động suốt cả tuần, ở mức độ nào đó, đây trở thành một bước giới hạn tốc độ.

Có một cặp. Tất cả chúng đều ở nơi điều trị. Ensitrelvir, một chất ức chế protease giống 3C, thực sự đang được phát triển để điều trị COVID-19 thể nhẹ đến vừa phải qua đường uống. Nếu quý vị truy cập trang web của NIH, quý vị có thể thấy thiết kế nghiên cứu thử nghiệm cho loại thuốc này. Một loại thuốc uống khác, và tôi thực sự vui mừng vì hiện nay người ta tập trung nhiều vào thuốc uống hơn là truyền tĩnh mạch, và bây giờ một số thuốc uống này đã có tác dụng và chúng ta biết ưu nhược điểm cũng như cách tối ưu hóa chúng, tuyệt vời làm sao khi chỉ cần kê toa thuốc cho bệnh nhân và họ có thể uống ngay tại nhà mà không cần phải đến trung tâm hay phòng khám truyền dịch? Đặc biệt là khi họ cảm thấy không ổn.

Loại thuốc cho chúng mới này chưa có tên gọi. Đó là sự kết hợp giữa chữ cái và một vài con số, ALG-097558. Đây cũng là một chất ức chế 3CLPro. Loại thuốc này cản trở sự nhân lên của vi-rút và cũng dùng để điều trị bệnh COVID-19. Theo như tôi biết, tại thời điểm hiện tại, ngoài tixagevimab và cilgavimab ra thì không có thuốc nào khác đang được nghiên cứu trong danh mục dự phòng chính trước phơi nhiễm.

Bác sĩ Segev: Bác sĩ Kumar, thật tuyệt khi trò chuyện với bác sĩ về tất cả những thách thức mà bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch của chúng ta gặp phải và những cách tiềm năng mà chúng ta đã phát triển bằng khoa học để giải quyết một số thách thức này cùng những thách thức tiếp theo mà chúng ta gặp phải.

Tiếp đó, tôi cũng muốn cảm ơn các độc giả đang tham gia hoạt động này, hy vọng rằng hôm nay quý vị đã học hỏi được điều gì đó và cũng thích cuộc trò chuyện này, đồng thời vui lòng tiếp tục hoạt động để trả lời các câu hỏi theo sau và hoàn thành đánh giá để chúng tôi có thể thiết kế các chương trình mới trong tương lai. Cảm ơn Bác sĩ Kumar.

Bác sĩ Kumar: Cảm ơn Bác sĩ Segev. Hy vọng tất cả chúng ta tiếp tục là nguồn thông tin đáng tin cậy cho bệnh nhân, những người luôn mong được chúng ta hướng dẫn vượt qua những thời điểm khó khăn này. Rất hân hạnh. Cảm ơn bác sĩ đã mời tôi và cho chúng ta cơ hội để có cuộc trò chuyện này.

Bản ghi chép này chưa được chỉnh sửa.

Tuyên bố từ chối trách nhiệm của chương trình COVID

Lưu ý: Thông tin về bùng phát coronavirus liên tục có sự thay đổi. Nội dung trong hoạt động này là tài liệu tham khảo theo tiến trình của thông tin có sẵn tại thời điểm xuất bản này. Chúng tôi sẽ tiếp tục thêm vào tập hợp các

hoạt động về chủ đề này khi có thông tin mới. Chính sách của Medscape Education là tránh đề cập đến tên thương hiệu hoặc nhà sản xuất cụ thể trong các hoạt động giáo dục được chứng nhận. Tuy nhiên, chúng tôi sẽ nêu tên nhà sản xuất liên quan đến vắc-xin COVID-19 đã được phê duyệt trong hoạt động này nhằm nỗ lực thúc đẩy tính minh bạch. Việc sử dụng tên nhà sản xuất không nên được coi là sự chứng thực của Medscape đối với bất kỳ sản phẩm hoặc nhà sản xuất cụ thể nào.

Tuyên bố từ chối trách nhiệm

Tài liệu này chỉ dùng cho mục đích giáo dục. Quý vị sẽ không nhận được tín chỉ Giáo dục y khoa liên tục (CME) cho việc đọc nội dung của tài liệu này. Để tham gia hoạt động này, hãy truy cập www.medscape.org/viewarticle/985337

Đối với các câu hỏi liên quan đến nội dung của hoạt động này, hãy liên hệ với nhà cung cấp của hoạt động giáo dục này tại địa chỉ CME@medscape.net.

Để được hỗ trợ kỹ thuật, hãy liên hệ với CME@medscape.net

Hoạt động giáo dục được trình bày ở trên có thể liên quan đến các tình huống mô phỏng ca bệnh. Các bệnh nhân được mô tả trong các tình huống này là hư cấu và không nhằm mục đích hoặc suy luận tới các liên hệ với bất kỳ bệnh nhân thực tế nào.

Tài liệu được trình bày ở đây không nhất thiết phản ánh quan điểm của Medscape, LLC hoặc của các công ty hỗ trợ lập chương trình giáo dục trên medscape.org. Những tài liệu này có thể thảo luận về các sản phẩm trị liệu chưa được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ phê duyệt cùng các cách dùng không theo hướng dẫn trên nhãn của các sản phẩm đã được phê duyệt. Nên tham vấn với chuyên gia chăm sóc sức khỏe có trình độ trước khi sử dụng các sản phẩm trị liệu được thảo luận ở đây. Người đọc nên xác minh toàn bộ thông tin và dữ liệu trước khi điều trị bệnh nhân hoặc áp dụng các liệu pháp được mô tả trong hoạt động giáo dục này.

Medscape Education © 2022 Medscape, LLC