



CORRISPONDENZA

Mutazioni di resistenza nella variante delta SARS-CoV-2 dopo l'uso di Sotrovimab

March 9, 2022

DOI: 10.1056/NEJMc2120219

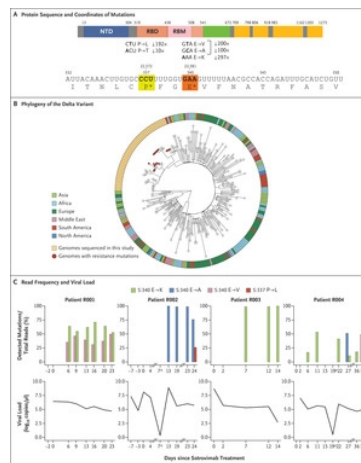
Metrics

Lettere

Related Articles

ALL'EDITORE:

Figura 1.



Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>

SARS-CoV-2 Dinamica del carico virale e acquisizione di mutazioni di resistenza dopo il trattamento con Sotrovimab.

Sotrovimab è un anticorpo monoclonale disponibile con autorizzazione all'uso di emergenza per il trattamento di pazienti a rischio di progressione della malattia da coronavirus 2019 (Covid-19) a malattia grave.¹ Si ritiene che il sotrovimab neutralizzi tutti i sarbecovirus, compreso il coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave, legandosi a un epitopo altamente conservato all'interno del dominio di legame del recettore.² Tuttavia, l'uso di anticorpi monoclonali specifici per SARS-CoV-2 per colpire un singolo epitopo virale richiede cautela a causa del rischio di rapido sviluppo di mutazioni che conferiscono resistenza dopo l'esposizione a questi anticorpi.²⁻⁴ Mutazioni nelle posizioni S:E340K/A/V e S:P337L/T (Figura 1A) sono stati associati a una riduzione di un fattore da 100 a 297 nella neutralizzazione da parte di sotrovimab.⁵

Abbiamo esaminato i primi 100 pazienti consecutivi che hanno ricevuto sotrovimab presso strutture sanitarie nel distretto sanitario locale di Western Sydney nel New South Wales, Australia, durante l'epidemia di variante B.1.617.2 (delta) tra agosto e novembre 2021 (Fig. S1 in l' [Appendice Supplementare](#) , disponibile con il testo completo di questa lettera su NEJM.org). Abbiamo identificato 8 pazienti (pazienti da R001 a R008) con test di reazione a catena della polimerasi-trascrittasi inversa (RT-PCR) che erano persistentemente positivi per SARS-CoV-2 e per i quali i campioni del tratto respiratorio ottenuti prima e dopo l'uso di sotrovimab erano a disposizione.

L'analisi genomica ha mostrato che 4 di questi 8 pazienti (pazienti da R001 a R004) hanno acquisito mutazioni del dominio di legame del recettore precedentemente definite entro 6-13 giorni dopo aver ricevuto sotrovimab ([Figura 1C](#) e Tabella S1). Mutazioni in S:E340 si sono sviluppate in tutti e 4 i pazienti, risultati concordanti con quelli del Covid-19 Monoclonal Antibody Efficacy Trial-Intent to Care Early (COMET-ICE). ² Le colture ottenute da questi pazienti sono rimaste positive rispettivamente per 23, 24, 12 e 15 giorni dopo aver ricevuto sotrovimab (Tabella S2). Le frequenze di lettura delle mutazioni S:E340K/A/V sono aumentate nel corso dell'infezione; la percentuale della popolazione virale portatrice di S:E340K/A/V ha superato il 75% al giorno 7 nel paziente R002, al giorno 13 nel paziente R003 e al giorno 37 nel paziente R004 ([Figura 1C](#) e Tabella S2). Inoltre, una variante minoritaria si è sviluppata nel paziente R002 nella posizione P337L dopo la fissazione della mutazione S:E340K. Una revisione retrospettiva di 11.841 genomi SARS-CoV-2 nella Global Initiative on Sharing All Influenza Data database (un sito per la compilazione di dati di sequenza sui virus) (Tabella S3) e riportata nel New South Wales, Australia, ha identificato 4 pazienti aggiuntivi con S : Mutazioni E340. In 1 paziente, il genoma SARS-CoV-2 è stato rilevato 5 giorni dopo il trattamento con sotrovimab e in un altro è stato rilevato 11 giorni dopo il trattamento.

Questi dati mostrano la persistenza di SARS-CoV-2 vitale nei pazienti dopo infusioni di sotrovimab e il rapido sviluppo di mutazioni del gene spike associate alla resistenza di sotrovimab di alto livello in vitro. Questi risultati sottolineano l'importanza della gestione degli anticorpi monoclonali, in particolare perché il sotrovimab è uno dei pochi anticorpi monoclonali con attività mantenuta contro la variante B.1.1.529 (omicron). ¹ La sorveglianza genomica post-marketing dei pazienti che ricevono anticorpi monoclonali per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 è prudente al fine di ridurre al minimo il rischio di fallimento del trattamento e la trasmissione di varianti SARS-CoV-2 potenzialmente resistenti in ambito sanitario e il comunità, dato che SARS-CoV-2 può essere isolato fino a 24 giorni dopo il trattamento con sotrovimab.

Rebecca Rockett, Ph.D.
Università di Sydney, Sydney, NSW, Australia
rebecca.rocket@sydney.edu.au

Kerri Basile, MD
NSW Health Pathology, Sydney, NSW, Australia

Susan Maddocks, MD, Ph.D.
Winkie Fong, Ph.D.
Distretto sanitario locale di Western Sydney, Westmead, NSW, Australia

Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>

Jessica E. Agius, Ph.D.

Jessica Johnson-Mackinnon, Ph.D.

Università di Sydney, Sydney, NSW, Australia

Alicia Arnott, Ph.D.

Patologia sanitaria del NSW, Sydney, NSW, Australia

Shona Chandra, Ph.D.

Distretto sanitario locale di Western Sydney, Westmead, NSW, Australia

Mailie Gall, Ph.D.

Jenny Draper, Ph.D.

Elena Martinez, Ph.D.

Eby M. Sim, Ph.D.

Clement Lee, BS

Christine Ngo, BS

Marc Ramsperger, Ph.D.

Andrew N. Ginn, Ph.D.

Qinning Wang, Ph.D.

Michael Fennell, MS

Danny Ko, BS

NSW Health Pathology, Sydney, NSW, Australia

H. Ling Lim, MD

Nicky Gilroy, MD

Western Sydney Local Health District, Westmead, NSW, Australia

Matthew VN O'Sullivan, MD, Ph.D.

Sharon C.-A. Chen, MD, Ph.D.

Jen Kok, MD, Ph.D.

Dominic E. Dwyer, MD

NSW Health Pathology, Sydney, NSW, Australia

Vitali Sintchenko, MD, Ph.D.

Università di Sydney, Sydney, NSW, Australia

vitali.sintchenko@sydney.edu.au

Supportato dal programma di supporto alla ricerca sulla prevenzione, finanziato dal Ministero della salute del New South Wales (NSW); Salute del NSW finanziamento prioritario Covid-19; una borsa di studio (APPRISE 1116530) dal National Health and Medical Research Council, Australia; e un dottorato di ricerca in Jerry Koutts. Borsa di studio (al Dott. Basile) dell'Istituto di Patologia Clinica e Ricerca Medica.

I [moduli di divulgazione](#) forniti dagli autori sono disponibili con il testo completo di questa lettera su NEJM.org.

Questa lettera è stata pubblicata il 9 marzo 2022 su NEJM.org.

5 Riferimenti ▲

1. Cameroni E , Bowen JE , Rosen LE , et al. Gli anticorpi ampiamente neutralizzanti superano lo spostamento antigenico dell'omicron SARS-CoV-2. *Natura* 2022 ;602: 664 - 670 .
[Google Scholar](#)
2. Gupta A , Gonzalez-Rojas Y , Juarez E , et al. Trattamento precoce per Covid-19 con l'anticorpo neutralizzante SARS-CoV-2 sotrovimab. *N Inglese J Med* 2021 ;385: 1941 - 1950 .
[Testo completo gratuito](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
3. Chen RE , Zhang X , Caso JB , et al. Resistenza delle varianti SARS-CoV-2 alla neutralizzazione da parte di anticorpi policlonali monoclonali e derivati dal siero. *Nat Med* 2021 ;27: 717 - 726 .
[Riferimento incrociato](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
4. Choi B , Choudhary MC , Regan J , et al. Persistenza ed evoluzione di SARS-CoV-2 in un ospite immunocompromesso. *N Inglese J Med* 2020 ;383: 2291 - 2293 .
[Testo completo gratuito](#) | [Rete della scienza](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
5. Cathcart AL , Havenar-Daughton C , Lempp FA , et al. Gli anticorpi monoclonali a doppia funzione VIR-7831 e VIR-7832 dimostrano una potente attività in vitro e in vivo contro SARS-CoV-2. 10 marzo 2021 (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.03.09.434607v1>). pre stampa.
[Google Scholar](#)

Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>

Materiale supplementare ▼

Appendice supplementare	PDF	2371KB
Moduli di divulgazione	PDF	480 KB

Lettere ▼

Chiudere le lettere

Di più

MALATTIA INFETTIVA

INFEZIONE VIRALE

SALUTE GLOBALE

DIAGNOSTICA

Altro dalla settimana del 10 marzo 2022

