Valutare l'efficacia e la sicurezza di un nuovo spray nasale profilattico nella prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2: uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, randomizzato.

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

,,,,,,,,,,,,,

a

St Bartholomew's Hospital, West Smithfield, Londra, EC1A 7BE, Regno Unito

b

Raphael Labs Limited, 6 Derby Street, Londra, W1J 7AD, Regno Unito

c

Dipartimento di Farmacologia, Università di Oxford, Mansfield Road, Oxford, OX1 3QT, Regno Unito

d

Danerius, LLC. Sarasota, FL, Stati Uniti d'America

e

Dipartimento di Fisiologia, Anatomia e Genetica, Università di Oxford, Sir Henry Wellcome Building of Gene Function, South Parks Road, Oxford, OX1 3PT, Regno Unito

f

Laboratorio di ricerca chimica, Mansfield Road, Oxford, OX1 3TA, Regno Unito

g

Manipal Hospital & Research Center, Mangalore, Karnataka, India

h

TrialGunva Pvt. LTd, Bengaluru, Karnataka, India

i

Dipartimento di Pneumologia, Atharva Multispeciality Hospital & Research Centre, Lucknow, Uttar Pradesh, India

j

Queen Mary University di Londra, Blizard Institute, Barts e la London School of Medicine and Dentistry, Londra, Regno Unito

k

Althea Lifesciences, Sahibabad, Uttar Pradesh, India

l

Queen Mary University di Londra, William Harvey Research Institute, Barts e la London School of Medicine and Dentistry, Londra, EC1M 6BQ, Regno Unito

Ricevuto il 9 maggio 2022, rivisto il 20 luglio 2022, disponibile online il 25 luglio 2022, versione del record 8 agosto 2022.

Punti salienti

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

- Uno studio di controllo randomizzato sull'efficacia di uno spray nasale contro la SARS-CoV-2.
- Lo spray combina agenti virucidi naturali con meccanismi per prevenire l'ingresso di virus.

- L'agente di prova ha ridotto significativamente il tasso di infezione dal 34,5% al 13,1%.
- Un minor numero di pazienti era sintomatico nel gruppo di prova [17,6% vs 34,6%; $p < 0,0001$].
- Non sono stati riportati eventi avversi gravi in nessuno dei due braccio dello studio.

Astratto

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

Contesto La pandemia di COVID-19 continua a devastare le comunità di tutto il mondo. Lo scopo di questo studio era valutare l'efficacia e la sicurezza dell'agente di prova come profilassi contro l'infezione da SARS-CoV-2 in una popolazione di operatori sanitari ad alto rischio.

Metodi Lo studio era uno studio multicentrico, prospettico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo. I principali criteri di ammissibilità includevano l'assenza di una comorbidità significativa e nessuna precedente infezione o vaccinazione da SARS-CoV-2. I partecipanti sono stati randomizzati allo spray nasale dell'agente attivo o al placebo utilizzando tabelle di numeri casuali generate dal computer. Lo spray nasale è stato somministrato 3 volte al giorno per un ciclo di 45 giorni. Il punto finale primario era la percentuale di soggetti che sono risultati positivi alle IgGS (anti-spike, immunoglobulina G specifica per la proteina spike di SARS-CoV-2) al giorno 45.

Risultati Tra il 16 aprile 2021 e il 26 luglio 2021, 556 partecipanti sono stati analizzati per l'endpoint primario (275 Test; 281 Placebo). L'agente di

prova ha ridotto significativamente l'infezione da SARS-CoV-2 rispetto al placebo [36 casi (13,1%) rispetto a 97 casi (34,5%); OR 0,29 (IC 95%; 0,18–0,45), $p < 0{,}001$]. Meno sintomi clinici sono stati osservati anche nel gruppo di prova [57 casi (17,6%) contro 112 casi (34,6%); OR 0,40, (IC 95%; 0,27-0,59), $p < 0{,}001$]. Non sono stati associati effetti dannosi all'assunzione dell'agente di prova.

Conclusione L'agente di prova ha ridotto significativamente l'infezione da SARS-CoV-2 negli operatori sanitari, con il 62% in meno di infezioni rispetto al placebo. È stato trovato sicuro e ben tollerato e offre una nuova opzione di trattamento per la profilassi contro l'infezione da SARS-CoV-2.

- Articolo precedente
- Articolo successivo

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

Parole chiave

COVID-19SARS

-CoV-2ProfilassiStoclinico

1. Introduzione

Sono stati fatti rapidi progressi nella vaccinazione contro la SARS-CoV-2 e nel trattamento del COVID-19. Tuttavia, il virus continua a infettare e uccidere persone in tutto il mondo [1]. Molti paesi a basso reddito hanno difficoltà a ottenere vaccini o a permettersi le terapie più costose e a livello globale c'è un problema significativo con l'esitazione sui vaccini. Data l'importanza globale della pandemia di SARS-CoV-2, è necessario trovare molteplici approcci per prevenire e trattare le infezioni. Un approccio sarebbe quello di bloccare l'ingresso virale al momento dell'infezione, riducendo significativamente la carica virale e potenzialmente prevenendo l'infezione, la replicazione e la trasmissione.

Il recente lavoro sulla pandemia di COVID-19 si è concentrato sul fornire una comprensione più profonda delle modalità di trasmissione da uomo a uomo della SARS-CoV-2 [2,3] e del suo meccanismo di ingresso nelle cellule ospiti [4], evidenziando la necessità di interventi preventivi. Ad oggi, i ricercatori hanno dimostrato che la SARS-CoV-2 può entrare nelle cellule ospiti attraverso una via acido dipendente dal pH [5], [6], [7]. La facilitazione dell'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule ospiti è mediata attraverso una proteina strutturale, la proteina spike (S), che interagisce con i recettori dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE-2) presenti sulla superficie di queste cellule ospiti [7]. Oltre ai recettori ACE-2, le proteasi chiave delle cellule bersaglio come furina [8], [9], [10], TMPRSS2 [5,11] e catepsina L [12,13] sono utilizzate dal virus e gli studi hanno fornito ulteriori informazioni sulla via di ingresso della SARS-CoV-2. Questo studio riporta lo sviluppo di uno spray nasale profilattico mirato al virus SARS-CoV-2 che è semplice da produrre e facilmente accessibile.

La formulazione di prova combina agenti virucidi naturali con un sistema brevettato progettato per alterare l'ambiente acido ottimale richiesto per l'invasione cellulare, impedendo così l'ingresso virale nell'epitelio nasale. In vitro, il meccanismo d'azione è tale che i virucidi naturali hanno ridotto i livelli di SARS-CoV-2 da 4,5 a <1.7 log10 CCID50 per 0,1 mL, che equivale a una riduzione del 99% del titolo del virus. Inoltre, l'agente di prova riduce l'acidificazione degli endosomi e l'interazione SARS-CoV-2 S1/ACE2 e inibisce la Cathepsin L e Furin, proteasi ospiti che promuovono l'attivazione proteolitica delle proteine virali. Insieme, queste azioni combinate funzionano per ridurre l'esposizione iniziale al carico virale.

Ampi esperimenti preclinici in vitro e in vivo hanno stabilito che l'agente di prova è stabile se conservato per più di 12 mesi a temperatura ambiente ed è ben tollerato. Gli studi preclinici in vivo non hanno rivelato segni di irritazione della membrana mucosa, mentre gli studi di sicurezza preclinici in vivo sia nei modelli di topo che di coniglio hanno dimostrato alcuna evidenza di tossicità alla somministrazione intranasale del nostro agente

di prova tre volte al giorno per 28 giorni consecutivi. Un manoscritto separato che dettaglia il meccanismo in vitro e l'attività in vivo dell'agente di prova è attualmente in fase di preparazione.

Tutti i componenti dell'agente di prova sono stati deliberatamente selezionati per essere economici, stabili, prontamente disponibili a livello globale e, soprattutto, già descritti in Pharmacopeia o documenti equivalenti in diversi paesi in tutto il mondo.

L'obiettivo di questo studio è valutare l'efficacia e la sicurezza dell'agente di prova nell'agire come profilassi contro l'infezione da SARS-CoV-2 in una popolazione di operatori sanitari ad alto rischio in India.

2. Metodi

2.1. Composizione dell'agente di prova

L'agente di prova è stato sviluppato da Raphael Labs Ltd (Londra, Regno Unito) e formulato in collaborazione con la Dabur Research Foundation (Uttar Pradesh, India).

I componenti dello spray di prova includono acqua sterile, polietilenglicole 400, polosamer 188, xilitolo, idrogeno disodico, cloruro di sodio, idrossipropilmetilcellulosa, olio di zenzero, olio di eucalipto, olio di basilico, olio di chiodi di garofano, carbonato di sodio, fosfato diidrogeno di potassio, acido et

2.2. Progettazione di prova

Lo studio era uno studio multicentrico, prospettico, in doppio cieco, randomizzato (1:1) controllato con placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza dello spray dell'agente di prova nella prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2 in operatori sanitari ad alto rischio per 45 giorni di trattamento.

2.3. Partecipanti

I partecipanti sono stati reclutati da popolazioni di operatori sanitari di due ospedali indiani (Tulsi Hospital, Kanpur, Uttar Pradesh; e Atharva Multispeciality Hospital, Lucknow, Uttar Pradesh) tra aprile e luglio 2021, durante l'ondata di picco della variante Delta (B.1.617.2) in India. Gli operatori sanitari sono stati studiati a causa della loro elevata esposizione all'infezione da SARS-CoV-2. I partecipanti erano lavoratori in prima linea di tutti i reparti ospedalieri, tra cui medici, infermieri, fisioterapisti e pharmicisti, nonché personale amministrativo come dirigenti ospedalieri, receptionist e addetti alle pulizie. I criteri di inclusione erano l'età superiore ai 18 anni e l'assenza di comorbilità significative. I criteri di esclusione includevano gravidanza o allattamento, destinatari di emoderivati o immunoglobuline negli ultimi 3 mesi o durante il periodo di studio, partecipazione ad altri studi clinici negli ultimi 3 mesi, abuso di droghe o alcol, precedente vaccinazione contro l'infezione da SARS-CoV-2, partecipazione ad altri studi SARS-CoV-2 o evidenza di precedenti SARS-CoV-2 (IgGS I partecipanti hanno anche accettato di non prendere alcun prodotto da banco per tutta la durata dello studio.

2.4. Randomizzazione e mascheramento

I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale ai gruppi spray nasale dell'agente di prova o placebo utilizzando tabelle di numeri casuali generate al computer (SPSS versione 20.0). L'occultamento dell'assegnazione è stato assicurato utilizzando un farmacista esterno non cieco per riconfezionare entrambi gli spray in imballaggi identici.

2.5. Procedure

I soggetti sono stati randomizzati allo spray nasale dell'agente di prova o a un placebo. Lo spray nasale è stato somministrato fino a tre volte al giorno (TID) 140 µl/nostril per 45 giorni, con un intervallo di 6-8 ore tra le dosi. La

conformità al regime è stata valutata misurando i volumi di spray nasale utilizzati rispetto a quelli inutilizzati e un tasso di conformità inferiore all'80% delle dosi richieste è stato classificato come violazione del protocollo. La valutazione di persona, compresa l'esame fisico, la valutazione dei segni vitali e la valutazione dei sintomi/reazioni avverse, è stata eseguita ai giorni 16, 32 e 45 con valutazioni telefoniche provvisorie eseguite ai giorni 8, 24 e 40. Le IgGS sieriche (anti-spike, immunoglobulina G specifica per la proteina spike di SARS-CoV-2) sono state misurate il giorno 1 e il giorno 45 (SARS-CoV-2 IgG Assay, Seimans Healthineers, Germania). Gli esami del sangue ematologici e biochimici standard sono stati misurati al giorno 1 e al giorno 60. L'accettabilità dell'utente è stata valutata nei giorni 16 e 45.

2.6. Risultati

L'endpoint primario era la sieroconversione con IgGS al giorno 45. Questi anticorpi hanno dimostrato di essere elevati nel siero per diverse settimane dopo la diagnosi di COVID-19 [14,15].

Gli endpoint secondari misurati includevano:

- Sviluppo dei sintomi clinici di SARS-CoV-2 nei 45 giorni di trattamento: questi sono stati definiti come febbre, tosse, mancanza di respiro, mal di gola, dolore addominale, affaticamento,norrea, nausea e vomito, diarrea, eruzione cutanea, congiuntivite, dolori muscolari, dolori articolari, perdita di appetito, epistassi e compromissione del senso del gusto e dell'olfatto
- Accettabilità dei trattamenti: Valutato in termini di comfort, facilità di trasporto, facilità d'uso, odore ed esperienza complessiva.

•

Valutazione della sicurezza tramite registrazione e segnalazione di tutte le reazioni avverse al prodotto.

2.7. Modifiche ai metodi dopo l'inizio della prova

L'endpoint primario iniziale era la percentuale di soggetti che sono risultati positivi alla SARS-CoV-2 sulla reazione a catena della polimerasi a trascrizione inversa (rt-PCR). Un problema è stato rilevato nell'analisi di rt-PCR durante lo studio e il tasso di positività in laboratorio è sceso dal 15% al di sotto dello 0,5%, ben al di sotto della media nazionale per l'India a quel punto. Con il go-ahead del regolatore e delle commissioni etiche, l'immunoglobulina sierica positiva G specifica per la proteina spike di SARS-CoV-2 (IgGS) è stata sostituita come endpoint primario.

2.8. Analisi statistica

Il calcolo della dimensione del campione si è basato su un disegno di superiorità clinica, assumendo il margine di superiorità della capacità di rilevare una differenza clinicamente rilevante nell'esito primario del 50% tra i due bracci di prova. Il tasso di eventi previsto è stato del 10% per il gruppo di agenti di prova e del 50% per il gruppo di controllo. Per ottenere una potenza del 90% a un livello di significatività del 5% su due lati con un'allocazione uguale (1:1) e un tasso di abbandono del 10%, il calcolo della dimensione del campione ha indicato che sarebbero stati necessari 324 partecipanti in entrambi i gruppi dando una dimensione combinata del campione di 648 partecipanti.

I confronti tra i gruppi sono stati eseguiti utilizzando il test esatto di Fisher e il test Chi-squared per i dati categorici e il test Mann-Whitney U per i dati continui. L'analisi multivariata per l'endpoint primario è stata eseguita utilizzando la regressione logistica binaria con dati demografici di base e

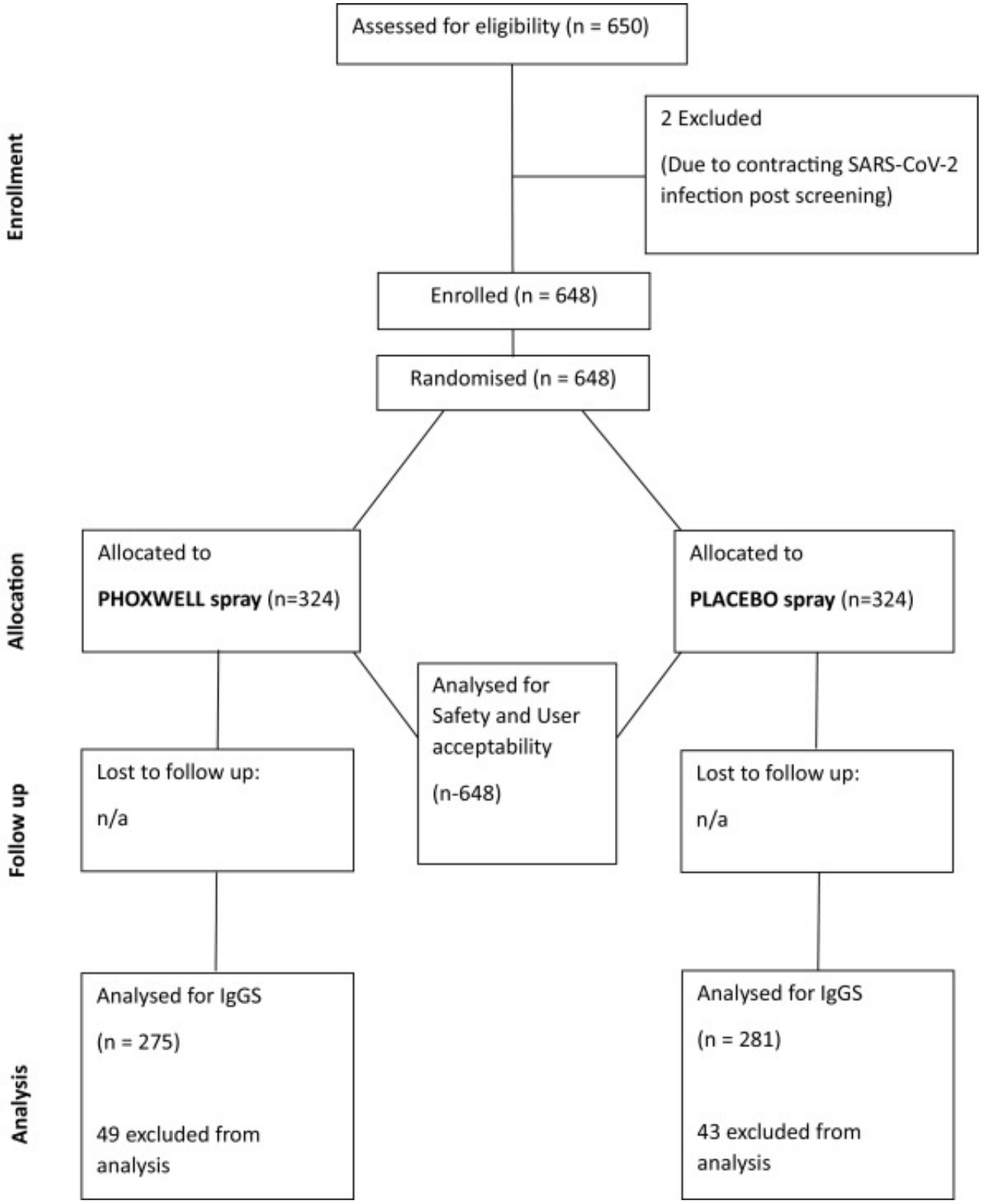
gruppo di trattamento come covariabili. Tutti i test statistici sono stati 2-sided ed eseguiti al livello di significatività del 5% utilizzando SPSS Versione 20.0.

2.9. Etica

I comitati etici istituzionali (IEC) sia per l'ospedale e il centro di ricerca multispecialità di Atharva (Ref:NIEC/INDT/APP/17/04/21/01) che per l'ospedale di Tulsi (Ref: THEC/CT/003/2021) hanno approvato lo studio. Lo studio è stato registrato prospetticamente con il numero di registrazione dello studio The Clinical Trials Registry – India (CTRI): CTRI/2021/04/032,989.

3. Risultati

Tra il 16 aprile 2021 e il 26 luglio 2021, 650 soggetti sono stati sottoposti a screening con 648 randomizzati. Tutti i soggetti randomizzati sono stati inclusi nei set di analisi di sicurezza e accettabilità. 92 (14,2%) dei soggetti randomizzati sono stati esclusi dall'analisi dell'endpoint primario in quanto arruolati prima del cambiamento dell'endpoint primario alla sierologia IgGS. (Fig. 1). 49 (15,1%) sono stati esclusi dal gruppo degli agenti di prova e 43 (13,3%) dal gruppo placebo.



Scarica : Scarica l'immagine ad alta risoluzione (411KB)
Scarica : Scarica l'immagine a grandezza naturale

Fig. 1. Diagramma di flusso del partecipante per la prova.

I dati demografici di base per i due gruppi di trattamento sono riportati nella tabella 1. L'età media era statisticamente diversa tra i due gruppi a

43,3 anni nel gruppo di prova rispetto ai 40,3 anni nel placebo (*p* = 0,0255).

Tabella 1. Caratteristiche demografiche.

		Spray agente di prova	**Spray placebo**	**valore p**
Caratteristica	**Risultato**	**(*n* = 275)**	**(*n* = 281)**	
Età (anni)	N	275	281	
Media (+/- SD)	Medio	43,3 +/- 16,3	40.3+/- 14.9	0.0255
	Deviazione standard	16.3	14.9	
	Minimo	18	18	
	Mediana	43	36	
	Massimo	91	84	
BMI (kg/m2)	N	275	281	
	Medio	23.7 (+/–2.4)	23,9	0.3969
	Deviazione standard	2.4	2.7	
	Minimo	13,6	17.7	
	Mediana	24	23,9	
	Massimo	30.1	33.8	
Genere (n,%)	Maschio	176 (64%)	172 (61,2%)	0,5397
	Femmina	99 (36%)	109 (38,8%)	
Sito di studio (n,%)	Ospedale di Tulsi	189 (68,7%)	184 (65,5%)	0,4185
	Atharv Multi. Ospedale	86 (31,3%)	97 (34,5%)	

556 partecipanti (85,8%) che sono stati sottoposti al test IgGS sono stati

inclusi nell'analisi dell'endpoint primario. In analisi univariata, una riduzione statisticamente significativa dello sviluppo dell'infezione da SARS-CoV-2 positiva alle IgGS è stata osservata nella coorte dell'agente di prova rispetto al placebo [36 casi (13,1%) rispetto a 97 casi (34,5%); OR 0,29 (IC 95%; 0,18–0,45), $p < 0{,}0001$] (Tabella 2). Ciò rappresenta una riduzione relativa del rischio del 62% del tasso di infezione.

Tabella 2. Confronto di IgGS sierici positivi tra i gruppi di trattamento.

	Spray agente di prova(*n* = 275)	**Spray per placebo(*n* = 281)**	**OPPURE (95% CI)**	**valore p**
Coorte totale	36 (13,1%)	97 (34,5%)	0,29 (0,18–0,45)	*P* < 0,0001
Siti **Ospedale Atharva** **Ospedale di Tulsi**	15 (17,4%) 21 (11,1%)	53 (54,6%) 44 (23,9%)	0,18 (0,08–0,06) 0,40 (0,21–02)	*P* < 0,0001 *p* = 0,0013
Genere **Maschio** **Femmina**	24 (13,6%) 12 (12,1%)	63 (36,6%) 34 (31,2%)	0,27 (0,15–0,48) 0,31 (0.13–0.66)	*P* < 0,0001 *p* = 0,0013
Età **18-35** **36–65** **65+**	15 (14,7%) 18 (12,5%) 3 (10,3%)	38 (28,6%) 53 (40,8%) 6 (33,3%)	0,43 (0,21–0,87) 0,21 (0,11–0,39) 0.24 (0.03–1.34)	*p* = 0,0122 *p* < 0,0001 *p* < 0,0676

Questo risultato è stato coerente tra i siti (Atharva Hospital 17,4% vs 54,6% $p < 0{,}0001$; Tulsi Hospital 11,1% vs 23,9%, $p = 0{,}0015$), sesso (maschio 13,6% vs 36,6% $p < 0{,}0001$; 12,1% vs 31,2% $p = 0{,}0013$) e gruppi di età (18-35 14,7% vs 28,6% $p = 0{,}0122$; 35–65 La tabella 2 riassume questi dati.

Nell'analisi multivariata, il "gruppo di trattamento" era un predittore indipendente di sieroconversione IgGS con lo spray dell'agente di prova che dimostrava un effetto protettivo (OR 0,28; $p < 0,0001$) (tabella 3). Lavorare all'ospedale Atharva piuttosto che all'ospedale Tulsi (OR 3,02; $p < 0,0001$) è stato anche un significativo predittore indipendente della sieroconversione IgGS. L'età non è stata associata allo sviluppo della sieroconversione IgGS. Ciò nega qualsiasi potenziale effetto della differenza di età tra i due gruppi di trattamento che si è verificato per caso nel processo di randomizzazione.

Tabella 3. Regressione logistica multivariata del tasso di positività IgG.

Covariate	Rapporto di probabilità	95% CI	valore p
Trattamento (riferimento: spray placebo)	0.28	(0.18, 0,43)	<0,0001
Età	1.00	(0,99, 1.02)	0.8515
Genere (riferimento: Femmina)	1.12	(0,72, 1,75)	0.6001
BMI	1.07	(0,98, 1.16)	0.1322
Sito di studio (riferimento: Ospedale Tulsi)	3.02	(1,97, 4.63)	<0,0001

Una riduzione statisticamente significativa dell'esperienza di qualsiasi sintomo clinico è stata osservata in quelli trattati con l'agente di prova rispetto al placebo [57 casi (17,6%) contro 112 casi (34,6%); OR 0,40, (IC 95%; 0,27-0,59), $p < 0,001$]. Secondo l'endpoint primario, questi risultati si sono riflessi tra il sesso (maschio 15,3% vs 31,8% $p = 0,0001$; femmina 21,7% vs 39% $p = 0,0048$) e tutte le fasce d'età (18-35; 26,5% vs 43,6%$p = 0,009$: 36–65; 19,4% vs 36,9% $p = 0,0018$: 65+; 6,9% vs 33/ Una ripartizione di tutti i sintomi sperimentati in entrambi i braccio di trattamento è data nell'Appendice 2; Informazioni supplementari.

Il tempo medio di risoluzione dei sintomi è stato di 1,74 giorni nel gruppo degli agenti di prova rispetto a 1,95 giorni per il placebo (p = 0,1729) (Tabella 4). Un confronto dello stato degli anticorpi SARS-CoV-2 IgGS e dello stato dei sintomi per ciascun gruppo di trattamento è mostrato nella Tabella 5. Questa analisi mostra che per i partecipanti che non hanno contratto l'infezione da SARS-CoV-2 durante il periodo di studio, come evidenziato da un risultato negativo di anticorpi IgGS, i sintomi riportati erano significativamente più bassi nel gruppo di agenti di prova [n = 35 (14,5%)] rispetto al gruppo placebo [n = 67 (36,4%)] (p < 0,001). Non è stata osservata alcuna differenza significativa nella percentuale di pazienti che hanno riportato sintomi tra i pazienti che sono risultati positivi alle IgGS.

Tabella 4. Confronto dello sviluppo di qualsiasi sintomo clinico tra i gruppi di trattamento.

	Spray agente di prova(n = 275)	**Spray per placebo(n = 281)**	**OPPURE (95% CI)**	**valore p**
Qualsiasi sintomo (Coorte totale)	57 (17,6%)	112 (34,6%)	0,40, (0,27, 0,59)	P < 0,0001
Genere Maschio Femmina	32 (15,3%) 25 (21,7%)	64 (31,8%) 48 (39,0%)	0,39 (0,23–0,640 0,44 (0,23–0,80)	p = 0,0001 p = 0,0048
Età 18-35 36–65 65+	27 (26,5%) 28 (19,4%) 2 (6,9%)	58 (43,6%) 48 (36,9%) 6 (33,3%)	0,47 (0,25–0,84) 0,41 (0,23–0,73) 0,15	p = 0,0091 p = 0,0018 p =

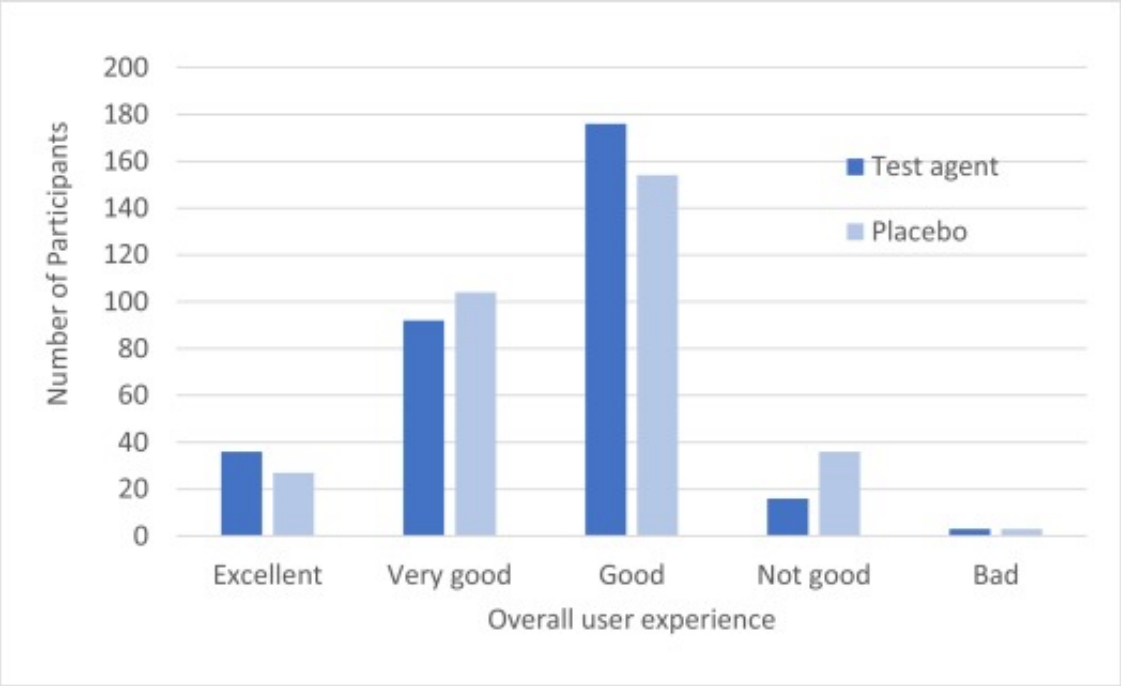
			(0,01–1.03)	0,004
Giorni per la risoluzione dei sintomi clinici (meana/SD).	1,74 (0,3)	1.95 (1,05)		*p* = 0,1729

Tabella 5. Riassunto di sintomatici vs asintomatici tra soggetti IgG positivi e negativi.

	Spray agente di prova		**Spray placebo**	
Esame	**Sintomatico**	**Asintomatico**	**Sintomatico**	**Asintomatico**
Anticorpo IgG positivo	11 (30,6%)	25 (69,4%)	39 (40,2%)	58 (59,8%)
Confronto tra gruppi: Odds ratio = 0,66, 95% CI = (0,26, 1,58), valore P = 0,4205				
Anticorpo IgG Negativo	35 (14,6%)	204 (85,4%)	67 (36,4%)	117 (63,6%)

Confronto tra gruppi: Odds ratio = 0,30, 95% CI = (0,18, 0,49), valore P < 0,0001.

I test di accettabilità hanno mostrato che i soggetti hanno avuto un'esperienza positiva nell'uso sia dell'agente di prova che degli spray nasali placebo (Fig. 2). Entrambi gli spray erano comodi da usare, facili da trasportare, facili da usare e avevano un odore accettabile (Appendice 1: informazioni supplementari). Non sono stati segnalati eventi avversi gravi (ASE) e nessun soggetto è deceduto. Non sono state osservate differenze significative nell'esame fisico, nell'ematologia o nella biochimica (Appendice 2; informazioni supplementari). La conformità superiore all'80% alle dosi richieste è stata raggiunta nel 99,4% dei pazienti con solo 3 pazienti nel gruppo degli agenti di prova e 1 paziente nel gruppo placebo al di sotto dello standard di conformità.



Scarica : Scarica l'immagine ad alta risoluzione (143KB)
Scarica : Scarica l'immagine a grandezza naturale

Fig. 2. Confronto dell'esperienza utente complessiva tra l'agente di prova e i gruppi di trattamento con placebo.

4. Discussione

È stato dimostrato che l'agente di prova riduce significativamente le infezioni da SARS-CoV-2 negli operatori sanitari ad alto rischio, con il 62% in meno di infezioni rispetto al placebo (13,1% vs 34,5%; $p < 0{,}0001$). Mentre i partecipanti che lavorano all'ospedale Atharva sono risultati essere più a rischio di sieroconversione IgGS rispetto a quelli che lavorano all'ospedale Tulsi, un effetto protettivo significativo dello spray nasale dell'agente di prova è stato osservato in entrambi i siti. (Tabella 2). Il tasso di infezione nell'ospedale Atharva dovrebbe essere più alto in quanto era un ospedale per il trattamento del covid dedicato al governo con una caduta del piede significativamente più alta rispetto all'ospedale Tulsi, un'istituzione privata con strutture per il trattamento del covid.

I benefici dello spray dell'agente di prova sono stati ulteriormente supportati da una significativa riduzione dei sintomi rispetto al placebo

(17,6% vs 34,6% $p < 0,0001$), Questo studio ha anche dimostrato che l'agente di prova era ben tollerato, con una buona accettabilità dell'utente e un profilo di sicurezza benigno.

Ad oggi, diversi studi in vitro e sugli animali hanno studiato l'uso di formulazioni di spray nasale nella profilassi post-esposizione dell'infezione da SARS-CoV-19 [17], [18], [19]. Una vasta gamma di sostanze volte a bloccare l'ingresso virale nell'ospite sono state proposte per la somministrazione nasale e sono attualmente in fase di sperimentazione nell'uomo tra cui chinino, ossido nitrico e iodino di povidina[20]. A nostra conoscenza, solo uno studio precedente riporta gli esiti degli spray nasali nella profilassi della SARS-CoV-19. Figueroa et al., hanno eseguito uno studio randomizzato e controllato con placebo in 394 pazienti di uno spray nasale contenente Iota-Carragenina e hanno riscontrato una significativa riduzione del tasso di infezione dal 5% nel gruppo di controllo all'1% [21]. Questo studio è stato limitato in quanto sono stati testati solo i pazienti che hanno sviluppato sintomi di infezione da COVID-19. Pertanto, il tasso di infezione asintomatica in entrambi i braccio dello studio non era noto. Più recentemente, gli anticorpi monoclonali somministrati nasali sono stati sviluppati e si sono dimostrati efficaci nel ridurre l'infezione da SARS-CoV-2 in modelli animali [22]. Non sono stati condotti studi precedenti utilizzando questo agente di prova, quindi i risultati significativi visti sono la base per il suo livello di efficacia.

I punti di forza del presente studio sono che si tratta di uno studio controllato randomizzato multicentrico-doppio in cieco ben progettato. È stato anche adeguatamente alimentato per mostrare un forte segnale di efficacia positivo per l'agente di prova. A causa del fatto che tutti i partecipanti allo studio sono stati testati per l'infezione da SARS-CoV-2, è stata rilevata un'infezione sia sintomatica che asintomatica. Lo studio è stato condotto durante l'ondata della variante delta in India, il che significa che i tassi di esposizione a una variante altamente infettiva sarebbero stati alti. Ciò è supportato dal fatto che i tassi di infezione nel gruppo placebo

erano elevati con il 34,5% dei soggetti risultati positivi per IgGS nel periodo di studio di 45 giorni.

Una limitazione dello studio è che un problema con l'elaborazione rt-PCR nel laboratorio centrale ha portato al cambiamento dell'endpoint primario in sierologia IgGS. Questo cambiamento ha ridotto il numero di soggetti disponibili per l'analisi per l'endpoint primario da 648 a 556, ma nonostante ciò la riduzione dell'infezione da SARS-CoV-2 nel gruppo di prova è rimasta molto significativa.

L'elevata efficacia profilattica dell'agente di prova potrebbe avere un effetto significativo sul carico di SARS-CoV-2 e COVID-19. Il suo basso costo e la facilità di stoccaggio potrebbero renderlo una risorsa preziosa nei paesi a basso reddito dove i tassi di vaccinazione sono bassi. Dato il suo meccanismo d'azione, l'agente di prova è progettato per agire in parallelo e sinergico alla vaccinazione, ai DPI (incluso l'uso della maschera) e alle misure sociali come ulteriore livello di protezione contro la SARS-CoV-2. Potrebbe anche avvantaggiare coloro che sono esitanti con il vaccino, immunosoppressi o in coloro che si oppongono completamente alla vaccinazione. In futuro, è necessario uno studio di profilassi più ampio in una popolazione più ampia per convalidare e rafforzare questi risultati iniziali.

Con l'emergere di diverse varianti del virus SARS-CoV-2 c'è incertezza sull'efficacia in corso della vaccinazione. Poiché la modalità mirata di ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule è condivisa dalla variante Omicron più recente, prevediamo che l'agente di prova rimarrà ugualmente efficace contro questa e le future varianti SARS-CoV-2, sebbene sarebbero necessari studi di conferma.

C'è anche il potenziale per l'agente di prova di essere attivo contro altri virus con meccanismi di ingresso simili, come l'influenza e l'attuale studio fornisce alcune prove per questo. Nei partecipanti con IgGS negativo, il suo uso ha ridotto significativamente la proporzione che ha riportato

sintomi di infezione (Tabella 5). Ci sono due possibili spiegazioni per questi risultati. Il primo è che lo spray dell'agente di prova sta prevenendo l'infezione da altri virus respiratori con un meccanismo di ingresso simile. Una seconda spiegazione è che agisce terapeuticamente e impedisce ai soggetti di sviluppare sintomi di infezione anche se hanno contratto un virus simile. Dovrebbero essere intrapresi studi clinici sulla profilassi contro l'influenza e altri virus per valutare ulteriormente questa scoperta.

5. Conclusioni

La SARS-CoV-2 continua a rappresentare una significativa emergenza di salute pubblica a livello globale. Nell'attuale studio, lo spray nasale dell'agente di prova ha dimostrato di ridurre significativamente le infezioni da SARS-CoV-2 negli operatori sanitari, con il 62% in meno di infezioni rispetto al placebo.

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

Dichiarazione di finanziamento

Il lavoro è stato sostenuto da Raphael labs LTD. Il finanziatore non ha avuto alcun ruolo nella progettazione dello studio, nella raccolta dei dati, nell'analisi dei dati, nell'interpretazione dei dati o nella scrittura del rapporto.

Dichiarazione di interessi concorrenti

Gli autori dichiarano di non avere interessi finanziari o relazioni personali concorrenti noti che avrebbero potuto sembrare influenzare il lavoro riportato in questo documento.

JAS, LS, AD, KED, SGD, MAM, AM, RM, DR, AJR e RU sono azionisti di Raphael Labs LTD. JS è l'amministratore delegato di Swales Pharma Consulting che fornisce servizi di consulenza per una serie di aziende farmaceutiche. AJM e AR siedono nel comitato consultivo dei laboratori Raphael.

Riferimenti

[1]

J. Hiscott, M. Alexandridi, M. Muscolini, *et al.*

Limpatto globale della pandemia di coronavirus

Fattore di crescita delle citochine Rev., 53 (2020), pp. 1-9

[2]

K.A. Prather, L.C. Marr, R.T. Schooley, M.A. McDiarmid, M.E.Wilson, D.K. Milton

Trasmissione aerea di SARS-CoV-2

Scienza, 370 (6514) (2020), pp. 303-304

[3]

L. Zhou, S.K. Ayeh, V. Chidambaram, P.C. Karakousis

Modalità di trasmissione della SARS-CoV-2 e prove per interventi comportamentali preventivi

BMC Infect. Dis., 21 (1) (2021), p. 496

[4]

C.B. Jackson, M. Farzan, B. Chen, H. Choe

Meccanismi di ingresso della SARS-CoV-2 nelle cellule

Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 23 (1) (2022), pp. 3-20

[5]

M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder, *et al.*

L'ingresso delle cellule SARS-CoV-2 dipende da ACE2 e TMPRSS2 ed è bloccato da un inibitore della proteasi clinicamente provato

Cella, 181 (2) (2020), pp. 271-280

[6]

N. Khan, X. Chen, J.D. Geiger

Ruolo degli endosomi nella sindrome respiratoria acuta grave infezione da coronavirus-2 e patogenesi della malattia da coronavirus 2019: implicazioni per potenziali trattamenti

Fronte. Pharmacol., 11 (2020), articolo 595888

[7]

Y. Xie, W. Guo, A. Lopez-Hernadez, S. Teng, L. Li

Gli effetti del pH sulle proteine spike SARS-CoV e SARS-CoV-2 nel processo di legame a hACE2

Res. Quadrato (2021)

[8]

S. Xia, Q. Lan, S. Su, *et al.*

Il ruolo del sito di scissione della furina nella fusione di membrana mediata dalle proteine della punta della SARS-CoV-2 in presenza o assenza di tripsina

Trasduttore del segnale. Target Ther., 5 (1) (2020), p. 92

[9]

C. Wu, M. Zheng, Y. Yang, *et al.*

Furin: un potenziale bersaglio terapeutico per il COVID-19

iScience, 23 (10) (2020), articolo 101642

[10]

B.A. Johnson, X. Xie, A.L. Bailey, *et al.*

La perdita del sito di scissione della furina attenua la patogenesi della SARS-CoV-2

Natura, 591 (7849) (2021), pp. 293-299

[11]

D. Bestle, M.R. Heindl, H. Limburg, *et al.*

TMPRSS2 e furina sono entrambi essenziali per l'attivazione proteolitica della SARS-CoV-2 nelle cellule delle vie aeree umane

Sci di vita. Alleanza, 3 (9) (2020)

[12]

M.M. Zhao, W.L. Yang, F.Y. Yang, *et al.*

La c Cathepsin L svolge un ruolo chiave nell'infezione da SARS-CoV-2 nell'uomo e nei topi umanizzati ed è un obiettivo promettente per lo sviluppo di nuovi farmaci

Trasduttore del segnale. Target Ther., 6 (1) (2021), p. 134

[13]

C.P. Gomes, D.E. Fernandes, F. Casimiro, *et al.*

Cathepsin L nel COVID-19: dalle prove farmacologiche alla genetica

Fronte. Cella. Infetta. Microbiol., 10 (2020), articolo 589505

[14]

Manisty C., Treibel T., Jensen M., et al. Caratterizzare l'eterogeneità e la siero-reversione nelle risposte anticorpali all'infezione lieve da SARS?CoV-2: uno studio di coorte che utilizza l'analisi delle serie temporali e la modellazione meccanicistica. medRxiv 2020: 2020.11.04.20225920.

[15]

C. Luo, M. Liu, Q. Li, *et al.*

Cambiamenti dinamici e prevalenza degli anticorpi SARS-CoV-2 IgG/IgM: analisi di molteplici fattori

Int. J. Infetta. Dis., 108 (2021), pp. 57-62

[16]

S.A. Abdukahil, R. Abe, L. Abel, *et al.*

I sintomi del COVID-19 al momento del ricovero ospedaliero variano in base all'età e al sesso: i risultati dello studio osservazionale prospettico multinazionale ISARIC

Infezione, 49 (5) (2021), pp. 889-905

[17]

K. Bentley, R.J. Stanton

Gli spray nasali a base di idrossipropilmetilcellulosa inibiscono efficacemente l'infezione da SARS-CoV-2 in vitro e la diffusione

Virus, 13 (12) (2021)

[18]

D. Bovard, M. van der Toorn, W.K. Schlage, *et al.*

L'iota-carragenina estratta dalle alghe rosse è un potente inibitore dell'infezione da SARS-CoV-2 nell'epitelio delle vie aeree umane ricostituito

Biochem. Biofisica. Rep., 29 (2022), articolo 101187

[19]

J.R.A. Paull, C.A. Luscombe, A. Castellarnau, G.P. Heery, M.D.Bobardt, P.A. Gallay

Effetti protettivi della formulazione spray nasale astodrimer sodio 1% contro la sfida nasale SARS-CoV-2 nei topi K18-hACE2

Virus, 13 (8) (2021)

[20]

M.J. Burton, J.E. Clarkson, B. Goulao, *et al.*

Uso di collutori antimicrobici (garing) e spray nasali da parte degli operatori sanitari per proteggerli durante il trattamento di pazienti con sospetta o confermata infezione da COVID-19

Sistema di database Cochrane Rev. (9) (2020)

[21]

J.M. Figueroa, M.E. Lombardo, A. Dogliotti, *et al.*

Efficacia di uno spray nasale contenente iota-carragenina nella

profilassi post-esposizione del COVID-19 nel personale ospedaliero dedicato alla cura dei pazienti con malattia COVID-19

Int. J. Gen. Med., 14 (2021), pp. 6277-6286

[22]

Z. Ku, X. Xie, P.R. Hinton, *et al.*

La consegna nasale di un IgM offre un'ampia protezione dalle varianti di SARS-CoV-2

Natura, 595 (7869) (2021), pp. 718-723

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