

Monoklonální protilátky pro profylaxi těžkého průběhu covid-19 u rizikových pacientů.

V České republice jsou dostupné monoklonální protilátky pro nemocné s recentně zjištěnou infekcí SARS-CoV-2, kteří jsou ve vysokém riziku těžkého průběhu onemocnění covid-19 a mají příznivou dlouhodobou prognózu. Tyto protilátky byly schváleny k použití na podzim 2020 v USA v rámci procesu „emergency use authorization“ (podmínečného schválení) vydaného americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA, Food and Drug Administration). Vzhledem k tomu, že stanovisko FDA je na základě mezinárodních smluv uznáváno i Evropskou lékovou agenturou, mohlo na jeho základě MZ ČR vydat mimořádné dočasné rozhodnutí k povolení distribuce, výdeje a používání neregistrovaného léčivého přípravku. Poprvé tak byla u nás použita monoklonální protilátka bamlanivimab (preparát BAMLANIVIMAB firmy Eli Lilly) ve Fakultní Thomayerově nemocnici v Praze na začátku března 2021. Od této doby byla protilátka bamlanivimab podána v ČR již stovkám nemocných. Dalším léčivým přípravkem se stejnými indikacemi jako bamlanivimab je směs dvou monoklonálních protilátek casirivimab/imdevimab (preparát REGN-COV2 firmy Regeneron/Roche), který je u nás nově dostupný od konce března 2021, a který byl podán již desítkám pacientů. Ačkoliv by měla být účinnost obou monoklonálních protilátek podobná, předpokládá se, že kombinovaný preparát využívající více vazebných míst na povrchu S proteinu viru SARS-CoV-2 je efektivnější, což je důležité především vzhledem k objevujícím se mutacím. Z tohoto důvodu bude v budoucnosti bamlanivimab kombinován s monoklonální protilátkou etesevimab. V delším časovém horizontu se počítá s dalšími možnými mutacemi koronaviru SARS-CoV-2 a ve vývoji je v současné době celkem dalších 75 monoklonálních protilátek (!).

Monoklonální protilátky bamlanivimab a kombinace protilátek casirivimab/imdevimab prokázaly v klinických studiích vynikající vlastnosti jako profylaxe těžkého průběhu covid-19 u rizikových nemocných s nedávno zjištěnou nákazou SARS-CoV-2. U

kombinovaných preparátů bylo rovněž prokázáno kratší vylučování viru oproti kontrolní skupině. V současné době probíhají i studie zaměřené na ochranu rizikových neočkovaných osob, které byly v kontaktu s infikovanými osobami (tzv. primární profylaxe infekce). Předběžné výsledky těchto studií naznačují 100% ochranný efekt monoklonálních protilátek a jeho až 3měsíční přetrvávání.

Principem účinku monoklonálních protilátek bamlanivimab, casirivimab, etesivimab a imdevimab je blokování jeho vstupu SARS-CoV-2 do hostitelské buňky díky vazbě na jeho S protein, což inhibuje vazbu viru na receptor pro angiotenzin-konvertázu II, přes který vstupuje do buňky. Monoklonální protilátky rovněž aktivují protilátkami zprostředkovanou buněčnou imunitu, což vede ke zničení SARS-CoV-2-infikované buňky. Jde o mechanismus, kdy infikovaná buňka je „označena“ protilátkami, jejichž konstantní fragment rozpoznají NK buňky, což vede k jejich aktivaci a sekreci perforinu a granzymu, které spustí programovanou buněčnou smrt (apoptózu) infikované buňky. K potlačení infekce také přispívají fagocyty, které eliminují komplex viru s protilátkami.

Monoklonální protilátky bamlanivimab i casirivimab/imdevimab jsou určeny pouze pro rizikové pacienty (tabulka 1) starší 12 let a tělesnou hmotností nad 40 kg s lehkým až středně závažným průběhem covid-19, kteří jsou léčeni ambulantně a nevyžadují oxygenoterapii. Protilátky lze podat i hospitalizovaným nemocným, ale pouze pokud jsou hospitalizováni z jiného důvodu, než je onemocnění covid-19, a splňují kritéria uvedená v tabulce 1. V pokynech pro podání monoklonálních protilátek při hospitalizaci je specificky zdůrazněna situace, kdy dojde k nemocniční nákaze SARS-CoV-2.

Monoklonální protilátky se podávají intravenózně po průkazu nákazy SARS-CoV-2 pomocí testu PCR nebo antigenního testu (pozitivita testu je doložena výsledkem zaznamenaným v Informační systému infekčních nemocí ISIN) optimálně do týdne trvání příznaků covid-19, nicméně lze je podat až do 10. dne trvání symptomů. Podání

monoklonálních protilátek indikuje lékař se specializovanou způsobilostí – tj. dispenzarizující praktický lékař, ambulantní specialista nebo lékař v nemocnici. Indikující lékař vyplní žádanku v systému ISIN a pacienta odešle na nejbližší infuzní místo, aby se omezilo cestování pozitivního pacienta. Seznam infuzních míst je uveden na webové stránce MZ ČR (https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/2021/03/MAb_infuzn%C3%AD-m%C3%ADsta.pdf). Infuzní místa většinou uvádí i telefonický kontakt a pracovní dobu na webových stránkách svých zdravotnických zařízení a podání monoklonálních protilátek je případně možné konzultovat.

6. dubna 2021

prof. MUDr. Michal Holub, Ph.D.

Klinika infekčních nemocí 1. LF UK a ÚVN

Tabulka 1. Indikace monoklonálních protilátek bamlanivimab a casirivimab/imdevimab

systémové onemocnění pojiva s aktuálně probíhající kombinovanou imunosupresivní léčbou nebo monoterapií kortikosteroidy
stav po transplantaci solidního orgánu nebo transplantaci kostní dřeně
primární nebo sekundární imunodeficit se závažnou poruchou buněčné složky imunity
onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou
vysoce aktivní autoimunitní neurologická onemocnění (skupiny myasthenia gravis, neuromyelitis optica, roztroušené sklerózy) léčená anti-CD20 protilátkami nebo imunosupresivy
plicní hypertenze v dispenzární péči
diabetes mellitus 1. typu
diabetes mellitus 2. typu léčený farmakologicky v kombinaci i s obezitou (BMI \geq 35) a/nebo hypertenzí léčenou farmakologicky
chronická renální insuficience v pravidelném dialyzačním programu
chronická obstrukční choroba ve stadiu GOLD III a IV, intersticiální plicní onemocnění v dispenzární péči, bronchiální astma na biologické léčbě
trombofilní stav v dispenzární péči
nervosvalová onemocnění (zahrnuje i neurodegenerativní onemocnění postihující druhotně svalový aparát s domácí intermitentní nebo trvalou přístrojovou podporou ventilace
Morbidní obezita (BMI \geq 40)