Michal Holub
Klinika infekčních nemocí
1. LF UK a ÚVN Praha

MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY, REKONVALESCENTNÍ PLAZMA

XV. kongres České společnosti intenzivní medicíny,
Mikulov 19.-21. června 2022

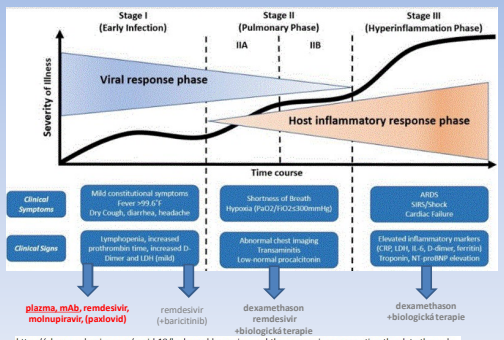
Prohlášení o konfliktu zájmů

Nic k deklarování

Klasifikace závažnosti covid-19 podle WHO
a využití rekonvalescentní plazmy a mAb

- asymptomatický průběh = pouze pozitivita PCR
- lehký průběh = horečka, kašel, bolesti v krku, nevolnost, bolesti hlavy, myalgie, ztráta chuti a čichu
- středně závažný průběh = pneumonie + SpO_2 > 94 % na vzduchu
- závažný průběh = pneumonie + SpO_2 < 93 % na vzduchu, dechová frekvence > 30 dechů/min., (PaO_2/FiO_2 < 300)
- kritický průběh = pneumonie + respirační selhání, septický šok a/nebo polyorgánová dysfunkce

Stádia covid-19 a terapeutické možnosti s prokázaným účinkem



https://pharma.elsevier.com/covid-19/hydroxychloroquine-and-the-coronavirus-connecting-the-dots-through-the-biology-knowledge-graph/

Profylaxe těžkého průběhu covid-19

- rekonvalescentní plazma – 2 kvalitní studie (1 placebem kontrolovaná) – FDA EUA = profylaxe těžkého průběhu covid-19
- monoklonální protilátky proti SARS-CoV-2:
  bamlanivimab/etesevimab
  casivirimab/imdevimab
  sotrovimab
  (bebtelovimab)

The researchers report in "Effect of Convalescent Plasma on Hosp… Expe… 35,3… inclu… the i… venti… in a … mort… high… 19. Specifically:

ROCHESTER, Minn. — The Food and Drug Administration (FDA) authorized emergency use of convalescent plasma and the national Expanded Access Program (EAP) for convalescent plasma led by Mayo Clinic announced its intention to discontinue enrollment. The five-month program served 2,780 hospital and acute care facilities, with nearly 14,000 physicians enrolling 101,000 patients and reports of 71,000 infused so far. Eligible patients who are enrolled in the Expanded Access Program will receive convalescent plasma. For more information, go to uscovidplasma.org.

- The seven-day mortality rate was reduced in patients transfused within three days of COVID-19 diagnosis compared with patients transfused four or more days after COVID-19 diagnosis. Similar trends were seen for 30-day mortality rate.
- The use of convalescent plasma with higher antibody levels was associated with reduced seven-day and 30-day mortality.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults

Table 3. Primary End Point, According to Donor SARS-CoV-2 S IgG Titer.

Patient Group	Patients with Severe Respiratory Disease	Relative Risk (95% CI)	Relative Risk Reduction
	no./total no. (%)		*percent*
Placebo group	25/80 (31)	1.00	
Recipient of SARS-CoV-2 S IgG in donor plasma*			
At a titer at or above median concentration	3/36 (8)	0.27 (0.08–0.68)	73.3
At a titer below median concentration	9/42 (21)	0.69 (0.34–1.31)	31.4

* The median concentration is a SARS-CoV-2 S IgG titer of 1:3200.

(administration of convalescent plasma or placebo) to the development of severe respiratory disease. The tick marks on the curves represent the interquartile range in the Kaplan–Meier time-to-event analysis in the convalescent plasma and placebo groups.

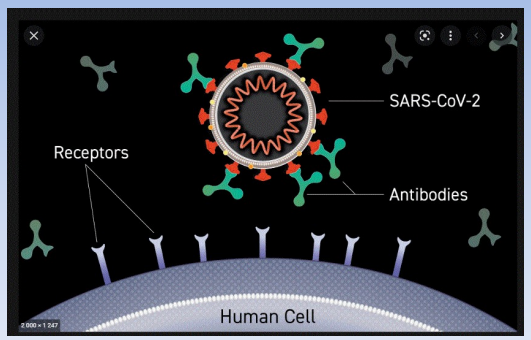
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19

D.M. Weinreich, S. Sivapalasingam, T. Norton, S. Ali, H. Gao, R. Bhore, B.J. Musser, Y. Soo, D. Rofail, J. Im, C. Perry, C. Pan, R. Hosain, A. Mahmood, J.D. Davis, K.C. Turner, A.T. Hooper, J.D. Hamilton, A. Baum, C.A. Kyratsous, Y. Kim, A. Cook, W. Kampman, A. Kohli, Y. Sachdeva, X. Graber, B. Kowal, T. DiCioccio, N. Stahl, L. Lipsich, N. Braunstein, G. Herman, and G.D. Yancopoulos, for the Trial Investigators*

Princip účinku monoklonálních protilátek na SARS-CoV-2



Současná profylaxe těžkého průběhu covid-19

COVID-19 specific treatments for nonpregnant adults in the outpatient setting: Time windows for administration* and clinical considerations

Agent	Time window for administration (after symptom onset)*	Clinical considerations
Nirmatrelvir-ritonavir	≤5 days	• Significant drug-drug interactions with many common medications; consult a reliable prescribing reference¶ to determine if nirmatrelvir-ritonavir use is appropriate or if risk can be safely mitigated with alteration of the patient's medication regimen. • Reduce dose for eGFR 30 to 59 mL/min; avoid use in eGFR <30 mL/min and in severe hepatic impairment.
Remdesivir	≤7 days	• Requires parenteral administration over 3 days.
Bebtelovimab	≤7 days	• Requires parenteral administration.
High-titer convalescent plasma	≤8 days	• Transfusion requires parenteral administration. • Blood typing and antibody screen required prior to administration.
Molnupiravir	≤5 days	• Avoid in pregnancy and in those at risk of pregnancy due to potential adverse effects on developing fetus.

The decision to prescribe COVID-19 specific therapy is based upon an individual patient's risk for progression to severe disease and includes an assessment of risk factors (eg, age, underlying comorbidities) as well as immunization status. Please refer to UpToDate content for the discussion of treatment with COVID-19 specific therapies, including the efficacy and additional considerations for use of each agent.

eGFR: estimated glomerular filtration rate.

* Authorized time window for administration of COVID-19 specific therapies; however, we encourage initiation of treatment **as soon as possible** after symptom onset.

¶ As an example, the PAXLOVID Patient Eligibility Screening Checklist Tool for Prescribers from the US Food and Drug Administration (FDA).

Terapie covid-19 monoklonálním protilátkami

- V rámci klinických hodnocení
- Při hospitalizaci z jiného důvodu než covid-19
- Aplikace imunosuprimovaným pacientům s covid-19, kteří jsou na oxygenoterapii s nízkým průtokem
- Zásadní limitací jsou infekce vyvolané novými variantami SARS-CoV-2

Účinnost monoklonálních protilátek podle varianty SARS-CoV-2

Varianta SARS-CoV-2	Linie (poprvé detekována)	Účinnost
Omikron	B.1.1.529 (Botswana/Jižní Afrika)	bebtelovimab a sotrovimab
Delta	B.1.617.2 (Indie)	bamlavinimab, bamlavinimab/etesevimab, casirivimab-imdevimab, bebtelovimab a sotrovimab
Gama	P.1 (Brazílie, Japonsko)	casirivimab/imdevimab, bebtelovimab a sotrovimab
Beta	B.1.351 (Jižní Afrika)	casirivimab/imdevimab, bebtelovimab a sotrovimab
Alfa	B.1.1.7 (Velká Británie)	bamlavinimab, bamlavinimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, bebtelovimab a sotrovimab

Terapie covid-19 rekonvalescentní plazmou

- Není doporučena u pacientů na UPV
- Možná účinnost u imunosuprimovaných pacientů (anti-CD20 terapie, hematoonkologičtí pacienti)
- Data z velkých randomizovaných studií nepotvrzují účinnost
- Výhodou může být využití plazmy od dárců, kteří prodělali covid-19 vyvolaný variantou omikron

Take home massage

- **Monoklonální protilátky** významně snižují riziko těžkého průběhu covid-19.
- **Monoklonální protilátky** nesnižují riziko úmrtí u pacientů s těžkým průběhem covid-19.
- **Monoklonální protilátky** mohou mít význam u nemocných s těžkou deficiencí protilátkové imunity.
- **Rekonvalescentní plazma** je bezpečná; časné podání u lehkých průběhů mírně snižuje riziko přechodu do závažného nebo kritického průběhu covid-19.
- **Rekonvalescentní plazma** zůstává možnou profylaxí a terapií lehčích forem covid-19 vyvolaných novými variantami SARS-CoV-2.