

Zpráva o programu použití rekonvalescentní plazmy při léčbě pacientů s onemocněním COVID-19 v ČR a výsledky národní multicentrické studie RESCOVID-19

Report on the program of the use of convalescent plasma in the treatment of patients with COVID-19 in the Czech Republic and the results of the national multicentre study RESCOVID-19

Bohoněk M.^{1,2}, Řezáč D.^{3,4}, Kutáč D.^{1,5}, Vabroušek P.¹, Kubů J.^{1,6}, Jakub T.¹, Trojanová K.¹, Urbánková M.¹, Chrdle A.⁷⁻⁹, Volfová K.⁷, Sagan J.^{10,11}, Blahutová Š.¹², Máca J.^{13,14}, Rychlík I.¹⁵, Vonášková K.¹⁵, Majerčín R.¹⁶, Králová R.¹⁶, Štěpánek P.¹⁷ a Holub M.³

¹ Oddělení hematologie a krevní transfuze, ÚVN – VFN, Praha

² Fakulta biomedicínského inženýrství, ČVÚT, Praha

³ Klinika infekčních nemocí 1. LF UK a ÚVN – VFN, Praha

⁴ Agentura vojenského zdravotnictví, Ministerstvo obrany ČR

⁵ Katedra vojenského vnitřního lékařství a vojenské hygieny, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany Brno, Hradec Králové

⁶ Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

⁷ Infekční oddělení, Nemocnice České Budějovice

⁸ Tropical and Infectious Diseases Unit, Royal Liverpool University Hospital, United Kingdom

⁹ Fakulta zdravotních a sociálních věd, Jihočeská univerzita, České Budějovice

¹⁰ Klinika infekčního lékařství LF OU a FN Ostrava

¹¹ Oddělení klinických studií, FN Ostrava

¹² Ústav laboratorní medicíny, LF Ostrava

¹³ Klinika anesteziologie resuscitace a intenzivní medicíny FN Ostrava

¹⁴ Ústav fyziologie a patologické fyziologie, LF Ostrava

¹⁵ Interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

¹⁶ Oddělení anesteziologie a resuscitace, Oblastní nemocnice Jičín

¹⁷ Oddělení anesteziologie a resuscitace, Oblastní nemocnice Náchod

SOUHRN: Úvod: Výroba a použití rekonvalescentní plazmy (RP) získané od osob, které prodělaly onemocnění COVID-19, se v době pandemie SARS-CoV-2 stala rychle dostupnou léčebnou metodou v řadě zemí, vč. České republiky. V období od dubna 2020 do dubna 2021 bylo v ČR vyrobeno celkem 19 079 transfuzních jednotek (T.U.) RP, z toho 14 197 T.U. bylo vydáno pro cca 7 100 pacientů v 61 nemocnicích. Z celkového počtu 131 000 hospitalizovaných pacientů s COVID-19 za dané období byla RP podána 5,4 % pacientům. Pro zhodnocení účinnosti a bezpečnosti léčby RP onemocněním COVID-19 byla provedena retrospektivní multicentrická studie RESCOVID-19. **Materiál a metodika:** Primárním cílem studie, do které se zapojilo 6 nemocnic, bylo zhodnocení klinické účinnosti RP v léčbě COVID-19 oproti shodné standardní terapii bez podání RP. Sekundárním cílem bylo zhodnocení vlivu výše hladiny anti-SARS-CoV-2 protilátek (VNP) v RP na přežití a rychlost zotavení. Dále byl zjištěn výskyt a závažnost nežádoucích reakcí spojených s podáním RP. **Výsledky:** Do studie bylo zařazeno celkem 1 506 pacientů, z toho 414 (27,3 %) léčených RP a 1 092 (72,7 %) bez této léčby (kontrolní skupina). Výsledky modelu logistické regrese ukázaly odhad střední hodnoty pravděpodobnosti přežití 91,8 % u pacientů skupiny s RP podanou do 3 dnů od počátku příznaků (n = 100), což je podobné jako u kontrolní skupiny s pravděpodobností přežití 91,7 %. Nejhorší výsledky pak byly zjištěny u skupiny pacientů s podanou RP po 3. dnu (n = 313), kdy přežití bylo pouze 82,3 %. Nicméně pacienti s RP aplikovanou do 3. dne se zotavili významně dříve oproti kontrolám i nemocným s RP podanou po 3. dnu. Ve studii nebyl prokázán vliv obsahu anti-SARS-CoV-2 protilátek v RP na přežití (78% přežití při VNP ≤ 320, 78% přežití u VNP ≥ 320). Nežádoucí účinky související s podáním RP byly zaznamenány u 2,17 % pacientů; ve všech případech klinicky málo závažné. **Závěr:** Výsledky studie prokázaly, že podání RP nemělo příznivý vliv na přežití COVID-19, ale pokud byla podána do 3 dnů od počátku příznaků infekce SARS-CoV-2, alespoň vedla k časnějšímu zotavení. Koncentrace anti-SARS-CoV-2 protilátek v RP neměla vliv na přežití ani na rychlost zotavení z COVID-19.

KLÍČOVÁ SLOVA: COVID-19 – rekonvalescentní plazma – terapeutický výsledek – virus-neutralizační protilátky

SUMMARY: Introduction: The production and use of convalescent plasma (CP) collected from persons after COVID-19 disease became a rapidly available treatment modality in a number of countries, including the Czech Republic, during the SARS-CoV-2 pandemic. Between April 2020 and April 2021, a total of 19,079 CP units were produced in the Czech Republic, of which 14,197 units were dispensed to approximately 7,100 patients in 61 hospitals. Of the total number of 131,000 hospitalized patients with COVID-19 during the given period, CP was administered to 5.4%. The retrospective multicentre RESCOVID-19 study was conducted to evaluate the effectiveness and safety of CP treatment of COVID-19 disease.

Material and methods: The primary objective of the study, which involved 6 hospitals, was to evaluate the clinical effectiveness of CP in the treatment of COVID-19 compared to standard therapy without the administration of CP. The secondary objective was to evaluate the impact of the level of anti-SARS-CoV-2 antibodies in CP on survival and speed of recovery. The incidence and severity of adverse reactions associated with the administration of CP were also determined. **Results:** A total of 1,506 patients were enrolled in the study, of which 414 (27.3%) were treated with CP and 1092 (72.7%) were without this treatment (control group). The results of the logistic regression model showed a mean survival probability estimate of 91.8% for patients in the CP group administered within 3 days of symptom onset ($N = 100$), which is similar to the control group with a survival probability of 91.7%. The worst results were found in the group of patients with CP administered after the 3rd day ($N = 313$) where survival was only 82.3%. However, patients with CP transfused by the 3rd day recovered significantly earlier compared to controls and patients with CP transfused after the 3rd day. The study did not demonstrate an effect of the amount of anti-SARS-CoV-2 antibodies in the CP on survival (78% survival with $VNP \leq 320$, 78% survival with $VNP \geq 320$). Adverse effects related to CP administration were recorded in 2.17% of patients; clinically mild in all cases. **Conclusion:** The results of the study showed that early application of CP accelerated recovery but had no effect on COVID-19 survival. The anti-SARS-CoV-2 antibody concentration in CP had no effect on survival and speed of recovery.

KEY WORDS: COVID-19 – convalescent plasma – therapeutic result – virus-neutralized antibodies

ÚVOD

Výroba **rekonvalescentní plazmy (RP)** získané od osob, které prodělaly onemocnění COVID-19, se v době pandemie infekce novým koronavirem SARS-CoV-2 stala znovu objevenou kapitolou v léčbě infekčních onemocnění i přes to, že se jedná o postup známý již více než 100 let. Podání anti-SARS-CoV-2 protilátek obsažených v RP se uplatňovalo jako způsob pasivní specifické imunizace s očekávatelnou léčebnou odpovědí a RP se na počátku pandemie stala jednou z velmi rychle dostupných léčebných alternativ. Zkušenosti z předchozích epidemických nákaz způsobených koronaviry SARS-CoV-1 a MERS-CoV ukázaly, že RP obsahuje neutralizační protilátky proti příslušnému viru, které mohou být zdrojem jejího léčebného potenciálu. V souvislosti s účinností RP se diskutovalo o imunitních mechanismech, jako je protilátkami indukovaná buněčná cytotoxicita, fagocytóza či blokování vstupu koronaviru do cílových buněk [1–6].

Plazma odebraná pacientům, kteří se zotavili z infekčního onemocnění, byla v minulosti mnohokrát s úspěchem použita pro profylaxi a/nebo léčbu řady infekčních onemocnění, ačkoliv důkazy o účinnosti a bezpečnosti tohoto postupu byly většinou omezeny pouze na

empirické zprávy [7]. V současné době se používají mnohé specifické imunoglobuliny izolované z krve imunizovaných osob jako účinná terapie a profylaxe mnoha virových infekcí (např. vzteklna, hepatitis A i B, kongenitální cytomegalovirová infekce a další) [8]. První rozsáhlejší použití RP bylo popsáno v období pandemie španělské chřipky (H1N1) v letech 1918–1920 a při jejím použití bylo uváděno snížení smrtelnosti chřipkové pneumonie [9]. Z epidemických onemocnění před pandemií SARS-CoV-2 se RP používala k léčbě virové horečky ebola, blízkovýchodního respiračního syndromu (MERS), ptačí chřipky, pandemické chřipky H1N1 a infekce SARS-CoV-1 [10–12]. Naděje vkládané do RP v boji s novým koronavirem byly legitimní a v řadě zemí se výroba a použití RP stala doslova národním programem a jednou z doporučených léčebných strategií. Účinnost RP byla průběžně potvrzována různými klinickými studiemi (např. Joyner et al. [13], Libster et al. [14]) zejména tehdy, pokud byla podána včas (do 3 dnů od stanovení diagnózy COVID-19), nejlépe ještě před rozvojem závažných klinických projevů a vytvořením protilátkové odpovědi. Výroba RP byla podporovaná i ze strany EU průběžně aktualizovaným doporučením [15].

Na druhou stranu se oproti optimistickým zprávám stále častěji objevovaly studie, které účinnost RP při léčbě COVID-19 nepotvrzovaly [16–18] a nedostatek robustní evidence spolu s nástupem principiálně shodných, ale bezpečnějších monoklonálních protilátek byl důvodem útlumu a ukončení tohoto programu v průběhu prvního pololetí roku 2021.

V České republice byla výroba RP z krve osob, které prodělaly onemocnění COVID-19, zahájena koncem března 2020 a v dubnu 2020 byla RP transfundována prvním pacientům [19]. Klinické skupiny COVID MZ ČR i mezioborová doporučení výrobu a indikace RP kontinuálně upřesňovaly a v souladu s mezinárodními i domácími zkušenostmi byla léčba postupně směřována do začátku onemocnění, ideálně jako profylaktická, sloužící zabránění rozvoje závažných forem COVID-19.

Do výroby RP se v průběhu let 2020–2021 v ČR postupně zapojilo celkem 24 zařízení transfuzní služby (ZTS), přičemž největší problém představovalo vyšetření protilátkové odpovědi u dárců z důvodu obtížné dostupnosti „originálního“ virus neutralizačního testu (VNT) a jeho doplnění nebo náhrada komerčním sérologickým testem představo-

valy velkou výzvu. Problém byl zejména v tehdy neexistujícím standardu VNT a obtížně stanovitelné korelaci se sérologickými testy na bázi imunoesejí. Pro praxi výroby RP byla nakonec použita korelační tabulka americké Federal Drug Administration (FDA) uvedená v posledním mezioborovém stanovisku z března 2021 [20]. V období od dubna 2020 do dubna 2021 bylo v ČR **vyrobena celkem 19 079 transfuzních jednotek (T.U.) RP** ve 24 ZTS a z tohoto vyrobeného množství bylo **vydáno 14 197 T.U.** pro cca 7 100 pacientů v 61 nemocnicích. Z celkového počtu 131 000 hospitalizovaných pacientů s COVID-19 za dané období v ČR byla RP podána 5,4 % hospitalizovaným pacientům [21].

Pro zhodnocení účinnosti a bezpečnosti léčby RP pacientů s onemocněním COVID-19 v ČR byl vypracován protokol retrospektivní multicentrické studie RESCOVID-19. Studie byla schválena etickou komisí ÚVN Praha dne 16. 11. 2020 a Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) rozhodnutím reg. č. 2012010001.

MATERIÁL A METODIKA

Byla provedena multicentrická studie u pacientů s COVID-19 léčených anti-SARS-CoV-2 pozitivní plazmou, jejímž záměrem bylo na základě retrospektivního sběru dat definovaných klinických výstupů z participujících zdravotnických zařízení ověřit nebo vyloučit účinnost RP a rovněž posoudit její případný vliv na výskyt nežádoucích reakcí. Do studie se zapojilo šest klinických pracovišť v České republice: ÚVN Praha (ÚVN), FN Ostrava (FNO), Nemocnice České Budějovice (NČB), Oblastní nemocnice Jičín (ONJ) a Oblastní nemocnice Náchod (ONN) a FN Královské Vinohrady Praha (FNKV).

Primárním cílem bylo zhodnocení efektivity RP v léčbě COVID-19 oproti kontrolní skupině bez léčby RP v závislosti na tíži průběhu infekce v době podání RP u hospitalizovaných pacientů starších 18 let s tíží průběhu 3–6 dle stupnice ACTT-1 (*Adaptive COVID-19 Treatment Trial*) [22] a se skórem geriatrické křeh-

Tab. 1. Počet zařazených pacientů do studie a rozdělení do základních skupin celkem a dle jednotlivých center (nemocnic).

Nemocnice	Počet zařazených pacientů celkem	Z toho podána RP
ÚVN – VFN Praha	986	165
FN Ostrava	236	118
Nemocnice České Budějovice	198	84
Oblastní nemocnice Nymburk	70	31
Oblastní nemocnice Jičín	12	12
FN KV Praha	4	4
celkem	1 506	414

kosti Clinical Frailty Scale ≤ 6 [23], přičemž obě kohorty byly současně léčeny standardní léčbou. Podaná RP, která byla aplikována dle lokálních zvyklostí, měla obsah specifických anti-SARS-CoV protilátek stanovených VNT $\geq 1:80$. Primární veličinou hodnocení byla doba do zhoršení klinických příznaků dle ACTT-1, sekundární veličiny jsou veličiny odvozené od stupnice ACTT-1 (doba pobytu na JIP/ARO, doba na umělé plicní ventilaci, doba na oxygenoterapii). Pro kvalitativní rozlišení byl využit log-rank test rozlišení skupin, Kaplan-Meierův odhad funkce přežití pro kvantifikaci rozdílů, model Coxovy regrese s prediktory rizikové skupiny dle doporučení americké Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Pro redukci rizikových parametrů na statisticky významné byl použit model logické regrese. Poměry pacientů byly zhodnoceny relativními riziky.

Sekundárním cílem bylo zhodnocení vlivu výše hladiny anti-SARS-CoV protilátek v RP na klinickou odezvu.

Pseudoanonymizovaná data od pacientů byla vložena do chráněné elektronické databáze a studijní populace byla rozdělena do dvou skupin: (A) pacienti s COVID-19 léčení standardní terapií a RP a (B) pacienti s COVID-19 léčení standardní terapií. Standardní terapie zahrnovala antivirotikum remdesivir, kortikosteroidy, imunomodulační biologickou terapii (baricitinib toclizumab, sarilumab) a oxygenoterapii, jejíž intenzita se

řídila podle saturace krve kyslíkem. Kohorty subjektů byly dále stratifikovány podle těchto rizikových kategorií:

- stav ACTT-1 při přijetí k hospitalizaci;
- věk;
- pohlaví;
- těhotenství;
- kouření;
- index tělesné hmotnosti (BMI);
- kardiovaskulární choroby;
- arteriální hypertenze;
- chronické srdeční selhávání;
- chronická ischemická choroba srdeční;
- kardiomyopatie;
- diabetes mellitus;
- doba od počátku příznaků do počátku hospitalizace.

U pacientů, kterým byla podána RP, byl rovněž posuzován vliv doby aplikace RP od počátku příznaků.

VÝSLEDKY

Do studie bylo zařazeno celkem 1 506 pacientů ze šesti nemocnic v ČR (za období duben 2020 až prosinec 2021), z toho 414 (27,3 %) do skupiny A a 1 092 (72,7 %) do skupiny B. Počty zařazených pacientů dle jednotlivých nemocnic jsou uvedeny v tab. 1.

Střední věk pacientů byl 70 let, mužů bylo 58,6 %, průměrný BMI činil 29,6. Celkem 67,7 % pacientů mělo alespoň jednu významnou komorbiditu negativně ovlivňující průběh COVID-19. Demografické charakteristiky zařazených pacientů, vč. hodnoty ACTT-1 při při-

Tab. 2. Demografické charakteristiky pacientů, skóre dle ACTT-1 při přijetí a komorbidity.

Skupina	A	RP do 3. dne	RP > 3 dny	B
Proměnná				
Počet	414	100	314	1 092
Věk: medián (min–max)	69 (24–97)	74 (33–97)	67 (24–92)	70 (19–100)
Pohlaví				
muži (%)	236 (57)	47 (47)	189 (60,2)	644 (59)
ženy (%)	178 (43)	53 (53)	125 (39,8)	448 (41)
Komorbidity				
BMI > 30	169 (40,1)	23 (23)	146 (46,5)	405 (37,1)
kardiovaskulární choroby	283 (68,4)	74 (74)	209 (67)	699 (64)
kardiomyopatie	4 (1)	2 (2)	2 (1)	8 (1)
diabetes mellitus	130 (31,4)	32 (32)	98 (31)	320 (29)
srdeční selhávání	36 (8,7)	16 (16)	20 (6)	91 (8)
hypertenze	271 (65,5)	70 (70)	201 (64)	663 (61)
ischemická choroba	53 (12,8)	16 (16)	37 (12)	160 (15)
ACTT-1 při přijetí				
3	48 (11,6)	20 (20)	28 (9)	85 (8)
4	132 (31,9)	50 (50)	82 (26)	383 (35)
5	195 (47,1)	26 (26)	169 (54)	530 (49)
6	35 (8,5)	4 (4)	31 (10)	94 (9)
7	4 (1)	0 (0)	4 (1)	0 (0)

ACCT-1 – skórovací systém Adaptive COVID-19 Treatment Trial; BMI – index tělesné hmotnosti; RP – rekonvalescentní plazma

Tab. 3. Pravděpodobnost přežití a počet dnů do uzdravy.

skupina	počet	Počet dnů mezi příznaky a prvním zlepšením oproti stavu při přijetí			
		přežilo (%)	medián	průměr	směrodatná odchylka
A	414	327 (79)	18	36,6	39,6
A, RP podána do 3. dne	100	87 (87)	14	23,8	30,3
A, RP podána > 3 dny	314	240 (76,4)	20	40,6	41,4
B (RP nepodána)	1 092	940 (86,1)	16	28,8	37,4

RP – rekonvalescentní plazma

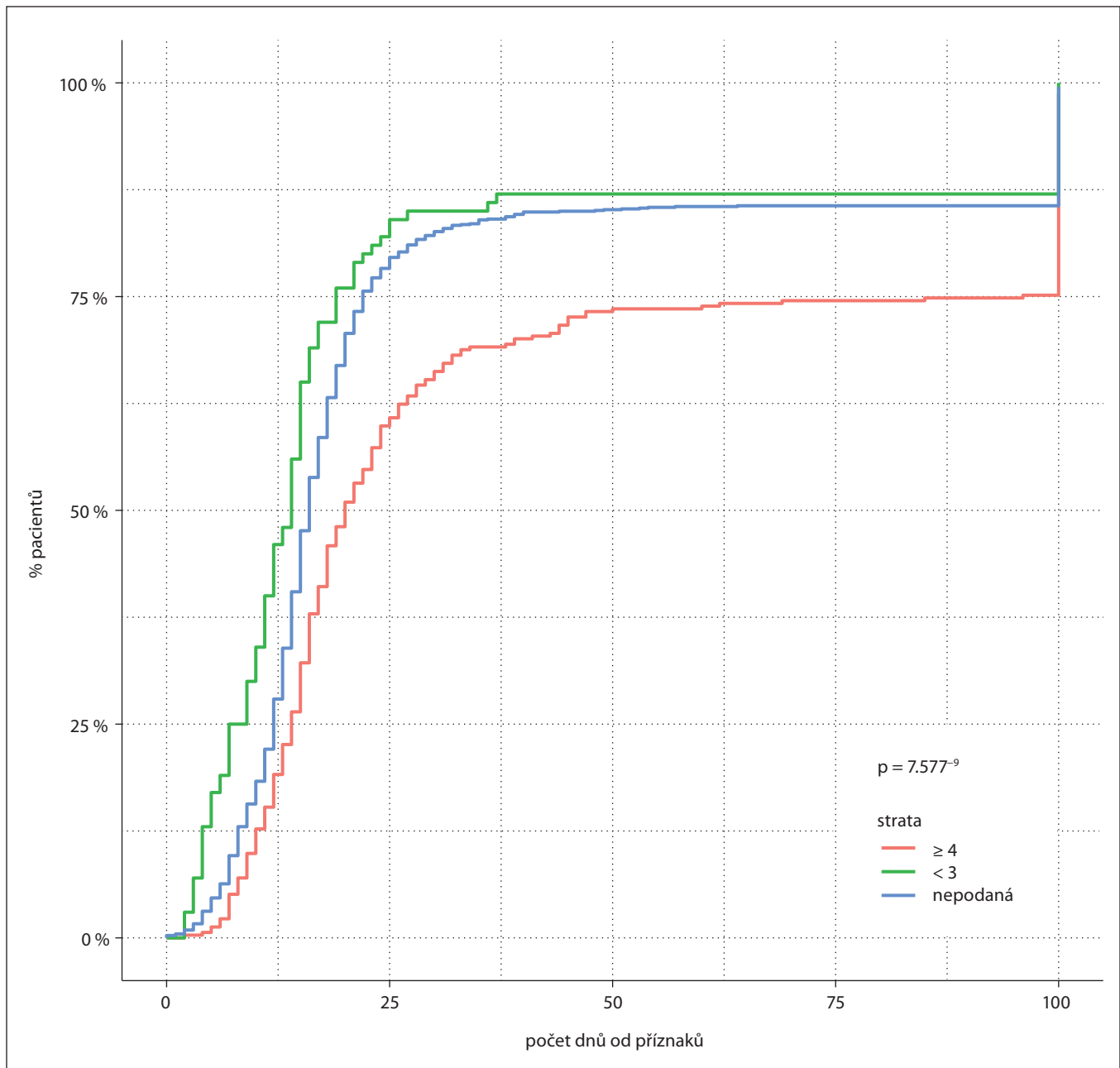
jetí a komorbidit jsou podrobně uvedeny v tab. 2. Skupina A je dále rozlišena podle časnosti podání RP, tj. na skupinu pacientů, kteří dostali RP do 3. dne od začátku příznaků onemocnění a skupinu pacientů, kterým byla RP podána později.

Souhrnná hodnocení dat od všech zahrzených pacientů do této studie neprokazují přínos léčby COVID-19 ve vztahu k přežití ve skupině A, ve srovnání se skupinou B. Při zohlednění včasnosti podání RP na přežití výsledky ukazují, že pacienti,

kterým byla RP podána do 3. dne od proknutí příznaků, ve srovnání s pacienty, kterým byla RP podána později, mají vyšší šanci na přežití (tab. 3). Tuto skutečnost potvrdily i výsledky modelu logistické regrese. Odhad střední hodnoty pravděpodobnosti přežití pro skupinu s RP podanou do 3 dnů činí 91,8 % což je signifikantně lepší výsledek ($p = 0,0149$) oproti pacientům, kterým byla RP podána po 3. dnu trvání příznaků, u nichž bylo přežití 82,3 %. Oproti této skupině měli významně lepší ($p < 0,0002$) přežití

rovněž i pacienti ze skupiny B, u nichž odhad střední hodnoty pravděpodobnosti přežití činil 91,71 %.

Při zkoumání vlivu podání RP byla též hodnocena doba do zlepšení stavu dle stupnice ACTT-1 oproti stavu při přijetí k hospitalizaci, který je číselně uveden v tab. 3. Výsledek tohoto modelu je graficky vyjádřen za použití Kaplan-Meierova odhadu procenta pacientů, kteří se již dokázali zotavit v závislosti na počtu dnů, které uplynuly od počátku příznaků. I z tohoto modelu je zřejmé, že nejrychleji



Obr. 1. Kaplan-Meierův odhad a Coxův model proporčních rizik pro nezhoršení dle stupnice klinické závažnosti ACTT-1.

stoupá procento zotavených pacientů, kterým byla podána RP do 3. dne od počátku příznaků. Naopak nejpomaleji stoupá červená křivka těch, kterým byla RP podána až po 3. dni (obr. 1). Že je tento rozdíl signifikantní, bylo ověřeno Coxovým modelem proporčních rizik s $p < 0,0001$.

U pacientů byl navíc hodnocen vliv výše hodnot (titru) virus neutralizačních protilátek anti-SARS-CoV-2 (VNP) a výskyt nežádoucích účinků po podání RP.

Z pohledu obsahu VNP v RP nebyl potvrzen předpoklad pozitivního vlivu výše

jejich titru na pravděpodobnost přežití ($p = 0,743$), procento přeživších je ve skupinách s různým titrem VNP podobné (tab. 4).

Nežádoucí účinky související s podáním RP byly zaznamenány u 2,17 % pacientů skupiny A; ve všech případech klinicky méně závažného charakteru (tab. 5).

DISKUZE

Zjištěný pozitivní vliv včasné indikace RP na přežití pacientů s onemocně-

ním COVID-19, který vyplývá z výsledků této studie, je v souladu s dříve publikovanými pracemi [13,14] a potvrzuje i správnost metodických doporučení pro použití RP [15,20]. Tomu ale neodpovídá celkový přínos této léčby COVID-19, který je ve srovnání s kontrolní skupinou záporný, tj. v souhrnu se jedná se o podobný výsledek zahraničních studií [16–18], na jejichž základě byl postupně program výroby a použití RP pro léčbu onemocnění COVID-19 opuštěn. Důvodem je nejspíš skutečnost, že RP

Tab. 4. Vliv obsahu virus neutralizačních protilátek v rekonvalescentní plazmě na přežití pacientů.

	celkem	VNT ≥ 320		VNT < 320		
		přežilo	podáno	přežilo	podáno	přežilo
RP podána do 3. dne	100	87 (87 %)	71	62 (87 %)	18	17 (94 %)
RP podána po 3. dnu	314	240 (76 %)	131	95 (73 %)	55	40 (73 %)
celkem	414	327 (79 %)	202	157 (78 %)	73	57 (78 %)

RP – rekonvalescentní plazma; VNT – virus neutralizační test

Tab. 5. Počty a charakter nežádoucích účinků spojených s aplikací rekonvalescentní plazmy.

Počet zařazených pacientů	414
	(100 %)
Vedlejší účinky související s podáním RP	9
	(2,17 %)
z toho: oběhové přetížení	4
alergická reakce	2
febrilní reakce	3

RP – rekonvalescentní plazma

byla zejména v prvních měsících používání často indikována pozdě a/nebo nesprávně jen u závažných a rozvinutých stavů, nežádoucí dokonce i jako metoda „poslední záchrany“. Ostatně ani první doporučení, tuzemská i mezinárodní, ve svých prvních edicích včasnost podání RP nezdůrazňovala, nebo dokonce navrhovala její použití pouze u závažných stavů. Výše uvedené potvrzuje i tato studie, kdy včasné podání RP do 3 dnů o začátku příznaků onemocnění je reportováno pouze u 30 % pacientů ze skupiny A.

Při porovnání šancí na přežití ve skupině A u pacientů, kterým byla plazma podána do 3. dne od začátku příznaků onemocnění, s pacienty, kterým byla RP podána později, je také potřeba vzít v úvahu, že mohlo dojít ke zkreslení dat studie, protože RP mohla být podána v pozdějším stádiu nemoci, a tedy pacientům, kteří v tu chvíli již měli horší prognózu. To model na základě prediktorů stanovených u pacientů na začátku hospitalizace nedokázal podchytit. Jiné

zkreslení může představovat skutečnost, že pacienti, kterým byla RP podána do 3 dnů, měli příznivější hodnoty ACTT-1.

Zajímavým zjištěním této studie je skutečnost, že v rozporu s očekáváním i některými zahraničními publikacemi [14] nebyl prokázán signifikantní vliv výše titru VNP na přežití nebo zkrácení doby hospitalizace. Vysvětlením může být důsledek skutečnosti, že VNT, což je funkční biologický test, je jen velmi obtížně standardizovatelný a udané hodnoty titrů VNP se tak od sebe ve skutečnosti vzájemně lišily. Dále může svoji roli hrát nařazení VNP konzervačními roztoky s citrátem sodným, přidanými do plazmy v průběhu její výroby, nebo prostá skutečnost, že vliv titru VNP na účinnost RP je přeceňován.

Z pohledu bezpečnosti léčby RP studie potvrdila bezpečnost RP, která odpovídá standardním zkušenostem při podávání čerstvě zmražené plazmy. Nežádoucí účinky v souvislosti s podáním RP byly velmi vzácné (2,17 %) a klinicky málo významné.

Je nutné zdůraznit, že studie má některé limity, mezi které patří především evoluce standardní terapie, ke které došlo ve velmi krátké době. Zatímco na jaře 2020 nebyla k dispozici žádná ověřená léčba, již v létě 2020 se začaly používat kortikosteroidy (především u pacientů s nutností intenzivní oxygenotapie a na umělé plicní ventilaci) a od září bylo v ČR spuštěno centrální schvalování antivirotika remdesivir určeného především pro pacienty s pneumonií na konvenční oxygenoterapii. Terapie využívaná od března do července 2020 se tedy mezi zúčastněnými

pracovišti poměrně lišila. To vše by každopádně nemělo mít vliv na sledované parametry, protože žádná terapie používaná v tomto období (např. antivirotika proti viru chřipky nebo viru lidské imunodeficiency či imunostimulační preparáty, jako je isoprinosin) významně neovlivňovala průběh COVID-19, jak bylo posléze prokázáno. Dále není možné vyloučit lokální rozdíly v používání doporučené standardní terapie, protože odborná doporučení nejsou závazná.

ZÁVĚR

Výroba RP a její použití pro léčbu pacientů s COVID-19 zejména v počátcích pandemie SARS-CoV-2 představovala postup, který mnohdy vzbuzoval velké naděje a ve spojení s aktivací dobrovolných dárců plazmy – osob po proděláním onemocnění COVID-19 – měl širokou publicitu a celonárodní podporu ve většině zemí. Česká republika tento trend zachytila záhy, nicméně očekávání se naplnila jen částečně, jak prokazuje provedená retrospektivní multicentrická studie RESCOVID. Výsledky studie sice prokázaly, že léčba RP neměla příznivý vliv na přežití COVID-19, ale v případě, že byla podána do 3 dnů od počátku příznaků infekce SARS-CoV-2, alespoň vedla k časnějšímu zotavení. Toto zjištění rovněž potvrzuje význam RP jako pasivní imunizace, která má v naprosté většině indikací význam v časné fázi, nebo dokonce pouze v inkubační době infekčních nemocí. Tento fakt společně se zkušenostmi, které jsme získali při výrobě RP, v každém případě má význam i do budoucna. Pandemie COVID-19 totiž ukázala, že musíme být připraveni na nové

výzvy, které zahrnují nejen stálou evoluci variant SARS-CoV-2, ale i možnost šíření zcela nových virových infekcí. Pro tyto případy bude RP nadále představovat rychle dostupnou a bezpečnou profylaxi i terapii.

Literatura

1. Woo PCY, Lau SK, Wong BH, et al. Longitudinal profile of immunoglobulin G (IgG), IgM, and IgA antibodies against the severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus nucleocapsid protein in patients with pneumonia due to the SARS coronavirus. *Clin and Diag Lab Immunol.* 2004;11:665–668.
2. Cheng Y, Wong R, Soo YO, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:44–46.
3. Yeh KM, Chiueh TS, Siu LK, et al. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:919–922.
4. Zhang JS, Chen JT, Liu YX, et al. A serological survey on neutralizing antibody titer of SARS convalescent sera. *J Med Virol.* 2005;77:147–150.
5. Arabi YM, Hajeer AH, Luke T, et al. Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis.* 2016;22:1554–1561.
6. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015;211:80–90.
7. Garraud O, Heshmati F, Pozzetto B, et al. Plasma therapy against infectious pathogens, as of yesterday, today and tomorrow. *Transfus Clin Biol.* 2016;23:39–44.
8. Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2:695–703.
9. Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med.* 2006;145:599–609.
10. Hung IF, To KK, Lee CK, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52:447–456.
11. World Health Organisation. Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during outbreaks, WHO Interim Guidance for National Health Authorities and Blood Transfusion Services, Version 1.0, September 2014, WHO/HIS/SDS/2014.8. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/135591>.
12. Sahr F, Ansumana R, Massaquoi TA, et al. Evaluation of convalescent whole blood for treating Ebola virus disease in Freetown, Sierra Leone. *J Infect.* 2017;74:302–309.
13. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, et al. Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized patients with COVID-19: initial three-month experience. Preprint. medRxiv. 2020;2020.08.12.20169359.
14. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, et al. Early high-titer plasma therapy to prevent severe Covid-19 in older adults. *N Engl J Med.* 2021;384:610–618.
15. European Commission. An EU Programme of COVID-19 convalescent plasma collection and transfusion. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organ/docs/guidance_plasma_covid19_en.pdf.
16. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, et al. A randomized trial of convalescent plasma in Covid-19 severe pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384:619–623.
17. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P on behalf of PLACID Trial Collaborators. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* 2020;371:m3939.
18. RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397:2049–2059.
19. Bohoněk M, Řezáč D, Holub M. Výroba a použití rekonvalescentní plazmy pro léčbu COVID-19 s přihlédnutím ke zkušenostem v ÚVN Praha, *Čas Lék Čes.* 2020;159:175–180.
20. Černý V, Bohoněk M, Dlouhý P, Vašáková M. Mezioborové stanovisko k podávání rekonvalescentní plazmy u pacientů s COVID-19, ev. č. ČSARIM: 18/2021, 2.3.2021.
21. Bohoněk M. Výroba a použití rekonvalescentní plazmy anti-SARS-CoV-2 v ČR: stručná informace Transfuzní Hematol Dnes. 2021;27(2):189–190.
22. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – final report. *N Engl J Med.* 2020;383:1813–1826.
23. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ.* 2005;173:489–495.
24. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Výroční zpráva k hemovigilanci – archiv. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/vyrocní-zpravy-k-hemovigilanci-archiv>.

PODÍL AUTORŮ NA PUBLIKACI

MB – příprava a koordinace studie, vyhodnocení a interpretace výsledků, příprava publikace
 DŘ – příprava studie, sběr a organizace sběru dat
 DK – sběr a organizace sběru dat
 PV – příprava studie, vyhodnocení dat
 JK – statistické vyhodnocení dat a jejich interpretace, příprava publikace
 JT, KT, MU, KV, JS, ŠB, KV, RM, RK, PŠ – sběr dat
 ACH – sběr a organizace sběru dat
 JM – sběr dat, konzultace výsledků a revize textu
 IR – konzultace výsledků a revize textu
 MH – příprava studie, vyhodnocení a interpretace výsledků, příprava publikace

KONFLIKT ZÁJMŮ

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou společností.

Do redakce doručeno dne: 23. 3. 2023.

Přijato po recenzi dne: 23. 5. 2023.

plk. gšt. MUDr. Miloš Bohoněk, Ph.D.

Oddělení hematologie a krevní transfuze

ÚVN – VFN Praha

U Vojenské nemocnice 1200

169 02 Praha 6

e-mail: milos.bohonek@uvn.cz

Pokračující klinický výzkum potvrzuje účinnost léku POLIVY[®] u dříve neléčených pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem¹⁻⁶

Na nedávných hematologických konferencích (ICML a EHA 2023)* zazněly výsledky analýz studie Polarix, které měly za cíl specifikovat segment pacientů, kteří by z léčby profitovali nejvíce. Prezentované analýzy potvrdily dříve publikované výsledky této registrační studie.¹⁻⁶

27%

snížení rizika progresce, relapsu nebo úmrtí v případě léčby POLIVY-R-CHP^{1**}

Stratifikovaný poměr rizika 0,73; 95 % CI, 0,57–0,95; p = 0,02.

Charles Herbaux se svými spolupracovníky provedl **deskriptivní analýzu** dat ze studie Polarix zaměřující se na příčiny úmrtí během sledování a na prognózu pacientů s primární refrakterní formou onemocnění a těch, kteří dosáhli PFS24². Pacienti, kteří dosáhli PFS24 s režimem POLIVY-R-CHP, dosahovali podobně optimistických výsledků jako celková studijní populace v daném rameni.^{1,2} Konkrétně **dosáhli 25 % snížení rizika progresce, relapsu nebo úmrtí v období 2 let od zahájení léčby a 90,3 % pacientů bylo stále bez známek progresce i po 18 měsících od dosažení PFS24.**² Tyto výsledky podporují dříve publikované zjištění o přínosu POLIVY-R-CHP ve snižování rizika progresce, relapsu nebo úmrtí.¹ Identifikace pacientů s vysokým rizikem relapsu nebo úmrtí však zůstává výzvou, stejně jako léčba primárně refrakterního onemocnění.²

V **retrospektivní analýze** prezentované **Georgem Lenzem** porovnávali výsledky léčby pacientů ze studie Polarix léčených režimem POLIVY-R-CHP a pacientů sledovaných ve studii R-MegaCHOEP užívajících terapeutický režim R-CHOEP³. Zaměřili se na podskupinu mladších pacientů do 60 let se středním a vyšším rizikem (aaIPI 2 a 3). **Výsledky naznačují, že POLIVY-R-CHP by měl být preferovaným léčebným režimem u pacientů ve věku ≤ 60 let s DLBCL a aaIPI 2–3**, zatímco R-CHOEP může být zvažován jako alternativní režim v případech, kdy režim POLIVY-R-CHP není snadno dostupný.³

Naopak **Bei Hu** představil **analýzu účinnosti a bezpečnosti** u starších pacientů zapojených do studie Polarix. Analyzovat údaje bylo možné od 284 pacientů ve věku 70–80 let, z nichž 141 bylo léčeno režimem Polivy-R-CHP a 143 režimem R-CHOP.⁴ Většina těchto pacientů (68,7 %) měla IPI skóre 3–5. **Skupina léčená POLIVY-R-CHP dosáhla významné redukce rizika progresce onemocnění, relapsu nebo úmrtí o 36 %**. Tato analýza potvrzuje přínos léčebného režimu Polivy-R-CHP i u starších pacientů a odpovídá výsledkům celkové studijní populace ve studii Polarix.⁴

Další analýzy se zaměřily na identifikaci segmentů pacientů a snahu o nalezení biomarkerů, které by pomohly individualizovat léčbu a volit terapeutické režimy na míru. **Alex F. Herrera** představil možnost využití stanovení hladin cirkulující nádorové DNA pro lepší stratifikaci rizika na konci léčby Polivy-R-CHP⁵. **Negativní hodnoty ctDNA v polovině (C5D1) a na konci léčby se ukázaly jako prognostický faktor prodloužené doby do progresce onemocnění a celkového přežití.** Pacienti, u kterých byla zaznamenána negativní ctDNA, vykázali delší PFS s POLIVY-R-CHP ve srovnání s R-CHOP, což naznačuje možnou hlubší molekulární odpověď s režimem POLIVY-R-CHP.⁵

Franck Morschhauser v **analýze dat studie Polarix** vybraných pro hlubší pochopení vlivu léčebných režimů na imunitní systém naznačuje, že **lepší odpověď na léčbu POLIVY-R-CHP ve srovnání s R-CHOP může být způsobena nižší závislostí režimu na nádorovém mikroprostředí.**⁶

Vysvětlivky:

* ICML = International Conference on Malignant Lymphoma; EHA – European Hematology Association

** Statisticky významně více pacientů léčených polatuzumabem vedotinem dosáhlo primárního cílového parametru přežití bez progresce.

aaIPI = mezinárodní prognostický index upravený podle věku, PFS = přežití bez progresce, PFS24 = bez příhody PFS během 24 měsíců po zahájení léčby, R = rituximab, C = cyklofosfamid, H = doxorubicin, O = vinkristin, P = prednison, E = etoposid, DLBCL = difuzní velkobuněčný B-lymfom, C5D1 = 1. Den 5. Cyklu léčby, ctDNA = cirkulující nádorová DNA.

Reference: 1. Tilly H, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022 Jan 27;386(4):351-363. doi: 10.1056/NEJMoa2115304. Epub 2021 Dec 14. PMID: 34904799. Dostupné na [go.roche.com/polivy-tilly](https://www.roche.com/polivy-tilly). 2. Herbaux CH, et al. Cause of death and prognosis of patients with primary refractory disease, and prognosis of patients reaching PFS24: Descriptive analysis of POLARIX [poster P318]. In: 17th International Conference on Malignant Lymphoma – ICML 2023, 13.-17. 6. 2023. Dostupné na [go.roche.com/polivy-herbaux](https://www.roche.com/polivy-herbaux). 3. Lenz G, et al. Pola-R-CHP vs R-CHOEP in young patients with high risk diffuse large B-cell lymphoma [poster P308]. In: 17th International Conference on Malignant Lymphoma – ICML 2023, 13.-17. 6. 2023. Dostupné na [go.roche.com/polivy-lenz](https://www.roche.com/polivy-lenz). 4. Hu B, et al. Subgroup analysis of elderly patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) in the Phase 3 POLARIX study [poster P306]. In: 17th International Conference on Malignant Lymphoma – ICML 2023, 13.-17. 6. 2023. Dostupné na [go.roche.com/polivy-hu](https://www.roche.com/polivy-hu). 5. Herrera AF, et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) status and clinical outcomes in patients (pts) with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in the POLARIX study [oral presentation]. Lugano, 17th International Conference on Malignant Lymphoma – ICML 2023, 13.-17. 6. 2023. Dostupné na [go.roche.com/polivy-herrera](https://www.roche.com/polivy-herrera). 6. Morschhauser F, et al. Immune contexture analysis in POLARIX suggests response to Pola-R-CHP treatment reduces tumor microenvironment dependency [oral presentation]. Lugano, 17th International Conference on Malignant Lymphoma – ICML 2023, 13.-17. 6. 2023. Dostupné na [go.roche.com/polivy-morschhauser](https://www.roche.com/polivy-morschhauser)

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti.

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek nebo na czech_republic.pa_susar@roche.com.

▼ ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

POLIVY 30 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok, POLIVY 140 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Účinná látka: polatuzumabum vedotinum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo. Registrační číslo: EU/1/19/1388/001, EU/1/19/1388/002. **Indikace u dosud neléčených pacientů s DLBCL:** Přípravek Polivy je v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (RCHP) indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL). **Pacienti s relabujícím nebo refrakterním lymfomem:** Přípravek POLIVY je v kombinaci s bendamustinem a rituximabem indikován k léčbě dospělých s relabujícím/refrakterním difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), pro které není vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk. **Dávkování a způsob podání u dosud neléčených pacientů:** Doporučená dávka přípravku Polivy je 1,8 mg/kg. Podává se intravenózní infuzí každých 21 dnů v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (R-CHP) po dobu 6 cyklů. Přípravek Polivy, rituximab, cyklofosfamid a doxorubicin lze podávat v libovolném pořadí ve dnu 1 po podání prednisonu. Prednison se podává ve dnech 1–5 každého cyklu. V cyklech 7 a 8 se podává samotný rituximab. **Pacienti s relabujícím nebo refrakterním lymfomem:** Doporučená dávka přípravku POLIVY je 1,8 mg/kg, podává se intravenózní infuzí každých 21 dnů v kombinaci s bendamustinem a rituximabem po dobu 6 cyklů. Přípravek POLIVY, bendamustin a rituximab lze podávat v libovolném pořadí v den 1 každého cyklu. Při podání s přípravkem POLIVY je doporučená dávka bendamustinu 90 mg/m²/den v den 1 a den 2 každého cyklu a doporučená dávka rituximabu je 375 mg/m² v den 1 každého cyklu. Vzhledem k omezeným klinickým zkušenostem u pacientů léčených přípravkem POLIVY 1,8 mg/kg v celkové dávce > 240 mg je doporučeno nepřekračovat dávku 240 mg/cyklu. Blíže viz. platný Souhrn informací o přípravku. Před podáním přípravku Polivy má být pacientům bez předchozí premedikace podána premedikace ve formě antihistaminika a antipyretika. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Aktivní závažné infekce. **Významné interakce:** Nebyly provedeny žádné klinické studie lékových interakcí polatuzumabu vedotinu u člověka. Souběžné podávání s polatuzumabem vedotinem farmakokinetiku (PK) rituximabu a bendamustinu neovlivňuje. Riziko vzniku interakcí s jinými současně užívanými léčivými nelze vyloučit. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky Nejběžnější nežádoucí účinky:** anémie, trombocytopenie, neutropenie, únava, průjem, nauzea a pyrexie. **Závažné nežádoucí účinky:** febrilní neutropenie, pyrexie a pneumonie. **Nežádoucí účinky vyžadující ukončení léčby:** trombocytopenie a neutropenie. **Upozornění:** U pacientů léčených přípravkem POLIVY byly již po prvním léčebném cyklu hlášeny závažná a těžká neutropenie a febrilní neutropenie. Je třeba zvážit profylaktické podání faktoru stimulujícího růst kolonií granulocytů (G-CSF). Přípravek POLIVY může být také spojen s trombocytopenií nebo anémií stupně 3 nebo 4. Před každou dávkou přípravku POLIVY má být zjištěn celkový počet krevních buněk. U pacientů léčených přípravkem POLIVY byla již po prvním léčebném cyklu hlášena PN. Další dávky riziko zvyšovaly. U pacientů s předchozí PN může dojít k jejímu zhoršení. Při léčbě přípravkem POLIVY byla hlášena převážně periferní senzorycká neuropatie. Hlášena ale byla i periferní motorická a senzorycká neuropatie. U pacientů mají být sledovány možné příznaky PN, jako je hypestezie, hyperstezie, parestezie, dysestezie, neuropatická bolest, pocit pálení, svalová slabost nebo porucha chůze. Nový výskyt PN nebo zhoršení PN může vyžadovat zpoždění podání, snížení dávky nebo úplné vysazení přípravku. Pacienti nemají být v průběhu léčby přípravkem POLIVY očkováni živými ani oslabenými vakcínami. Nebyly provedeny žádné studie s pacienty po nedávném očkování živými vakcínami. Ženy ve fertilním věku mají být poučeny, aby během léčby přípravkem POLIVY a nejméně 9 měsíců po poslední dávce používaly účinnou antikoncepci. Pacienti s partnerkou ve fertilním věku mají být poučeni, aby během léčby přípravkem POLIVY a nejméně 6 měsíců po poslední dávce používali účinnou antikoncepci.

Doba použitelnosti: 30 měsíců – neotevřená injekční lahvička.

Dostupná balení: POLIVY 30 mg prášek koncentrát pro infuzní roztok, POLIVY 140 mg prášek koncentrát pro infuzní roztok.

Podmínky uchování: Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem a před světlem.

Datum registrace: 16.1.2020.

Datum poslední úpravy textu Zkrácené informace o přípravku: 24.5.2022.

Aktuální verze Souhrnu údajů o přípravku je dostupná na www.sukl.cz.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoliv podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek nebo na czech_republic_pa_susar@roche.com.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je dočasně hrazen v rámci VILP z prostředků veřejného zdravotního pojištění v kombinaci s bendamustinem a rituximabem u pacientů s relabujícím nebo refrakterním DLBCL.

Podmínky úhrady viz go.roche.com/polivy-uhrada. Další informace o přípravku získáte ze Souhrnu údajů o přípravku POLIVY nebo na adrese ROCHE s.r.o., Futurama Business Park Bld F | Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, Czech Republic, tel.: +420 220 282 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) www.emea.europa.eu.



Roche s.r.o.

Futurama Business Park Bld F | Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8

Tel.: +420 220 382 111

www.roche.cz

M-CZ-00003367

