

MEZIOBOROVÉ STANOVISKO

k použití imunomodulátorů v léčbě covidu-19

(10.1.2022)

Společnost infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP

Česká pneumologická a ftizeologická společnost (ČPFS) ČLS JEP

Česká společnost alergologie a klinické imunologie (ČSAKI) ČLS JEP

Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (ČSARIM) ČLS JEP

Česká internistická společnost (ČIS) ČLS JEP

Patofyziologie onemocnění covid-19 je z části založena na přestřelené imunitní odpovědi a konceptu tzv. cytokinové bouře. Klinické studie prokázaly, že léky potlačující přehnanou imunitní reakci zlepšují prognózu pacientů a snižují riziko úmrtí. Odborné společnosti ČLS JEP se na základě vědeckých poznatků a v zájmu účelného používání imunomodulačních přípravků u covidu-19 shodly na následujících doporučeních s cílem zamezit progresi onemocnění, omezit potřebu intenzivní péče a snížit riziko úmrtí u hospitalizovaných pacientů s covidem-19. Níže uvedené imunomodulační přípravky se podávají po vyloučení přítomnosti bakteriální, fungální či virové superinfekce. Pokud je superinfekce přítomna, je možné podání imunomodulačních přípravků pouze po jejím adekvátním залечení.

I. Dexamethason

- je indikován k léčbě covidu-19 u všech hospitalizovaných dospělých a dospívajících pacientů (ve věku 12 let a starších, s tělesnou hmotností nejméně 40 kg), kteří vyžadují nízkoprůtokovou oxygenoterapii, vysokoprůtokovou oxygenoterapii (HFNO), neinvazivní (NIV) či invazivní umělou plicní ventilaci nebo ECMO, pokud není kontraindikace
- nepodává se u pacientů s covidem-19 bez nutnosti oxygenoterapie a mimo nemocnice
- obvyklá dávka pro dospělého pacienta je 6 mg jednou denně p.o., event. i.v., po dobu 7–10 dnů, poté se najednou vysadí
- v případě nedostupnosti dexamethasonu lze použít methylprednisolon 40mg jednou denně
- inhibitor protonové pumpy se nepodává, pokud není jiný rizikový faktor krvácení do GIT
- v průběhu léčby kortikoidy je třeba kontrolovat glykémie, kalium a hodnoty krevního tlaku
- v případě kontraindikace dexamethasonu (např. pro obtížně kontrolovatelný diabetes mellitus) se podává baricitinib

II. Baricitinib

- Používá se při rychlé deterioraci respiračních funkcí u dospělých pacientů recentně hospitalizovaných pro covid-19, tedy za splnění všech následujících podmínek:
 - do 3 dnů od přijetí do nemocnice
 - rychle se zvyšující nároky na oxygenoterapii (nízkoprůtoková oxygenoterapie, HFNO nebo NIV, nikoliv invazivní umělá plicní ventilace)
 - zvýšení alespoň dvou z těchto ukazatelů zánětu či progresu covidu-19: C reaktivní protein ≥ 75 mg/l, ferritin ≥ 500 μ g/l, D-dimery $\geq 1,0$ mg/l, sérový kalprotektin $\geq 5,0$ mg/l, IL-6 ≥ 30 ng/l
- baricitinib se podává obvykle současně s kortikoidy, případně se k nim přidává při jejich nedostatečném efektu
- dávka je 4 mg p.o. jednou denně po dobu až 14 dní nebo do propuštění z nemocnice (pokud nastane dříve). Dávka 2 mg jednou denně může být zvážena u pacientů ve věku ≥ 75 let a u nemocných s chronickými nebo recidivujícími infekcemi v anamnéze
- léčba nesmí být zahájena u pacientů s hodnotou hemoglobinu nižší než 8 g/dl
- u nemocných s clearance kreatininu od 30 do 60 ml/min je doporučená dávka 2 mg jednou denně. Použití není vhodné u pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min a u osob se závažnou poruchou funkce jater
- baricitinib se podává vždy se současnou antikoagulační profylaxí

III. Tocilizumab

- používá se při rychlé deterioraci respiračních funkcí u dospělých pacientů recentně hospitalizovaných pro covid-19, tedy
 - do 3 dnů od přijetí do nemocnice
 - při rychle se zvyšujících nárocích na oxygenoterapii (nízkoprůtoková oxygenoterapie, HFNO nebo NIV) a současné kontraindikaci baricitinibu
 - do 24 hodin od umístění na jednotku intenzivní péče pro progresi covidu-19, léčba je podmíněna diagnostikou hyperinflamatorního fenotypu covidu-19 s přítomností cytokinové aktivity a rychlým nárůstem zánětlivých parametrů při současně vyloučené superinfekci
 - zvýšení alespoň dvou ukazatelů zánětu či progresu covidu-19: C reaktivní protein ≥ 75 mg/l, ferritin ≥ 500 μ g/l, D-dimery $\geq 1,0$ mg/l, sérový kalprotektin $\geq 5,0$ mg/l, IL-6 ≥ 30 ng/l
- pouze v kombinaci s kortikoidy, případně se k nim přidává při jejich nedostatečném efektu
- obvyklá dávka pro dospělého pacienta je 8 mg/kg (maximálně 800 mg) v jednorázové infuzi
- nepodává se u pacientů s hodnotou ALT >5 krát nad horním limitem normy, s počtem trombocytů nižším než $50 \times 10^6/l$ či s vysokým rizikem gastrointestinální perforace

IV. Anakinra

- používá se při rychlé deterioraci respiračních funkcí u dospělých pacientů recentně hospitalizovaných pro covid-19, tedy
 - do 3 dnů od přijetí do nemocnice
 - při rychle se zvyšujících nárocích na oxygenoterapii (nízkoprůtoková oxygenoterapie, HFNO, nikoliv při neinvazivní či invazivní plicní ventilaci či ECMO)
 - při plasmatické koncentraci solubilního receptoru pro plasminogen urokinázového typu (suPAR) $\geq 6,0$ μ g/l; pokud není toto vyšetření k dispozici, je požadován průkaz zvýšení alespoň dvou z těchto ukazatelů zánětu či progresu covidu-19: C reaktivní protein ≥ 100 mg/l, ferritin ≥ 500 μ g/l, D-dimery $\geq 1,0$ mg/l, sérový kalprotektin $\geq 5,0$ mg/l, IL-6 ≥ 30 ng/l
- podává se v kombinaci s kortikoidy, případně se k nim přidává při jejich nedostatečném efektu
- obvyklá dávka pro dospělého pacienta je 100 mg s.c. jednou denně po dobu až 10 dnů
- nepodává se u pacientů s hodnotou ALT >3 krát nad horním limitem normy
- u nemocných s clearance kreatininu od 30 do 60 ml/min lze přípravek podávat se zvýšenou opatrností, u pacientů s clearance kreatininu <30 ml/min (včetně dialyzovaných) lze zvážit podávání předepsané dávky každý druhý den

V. Společná pravidla

- Použití baricitinibu v léčbě covidu-19 je v České republice umožněno na základě mimořádného dočasného rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví ČR k použití registrovaného humánního léčivého přípravku způsobem, který není v souladu s rozhodnutím o registraci (§ 8, odst. 6 zákona č. 378/2007 Sb. o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů). Použití tocilizumabu a anakinry v léčbě covidu-19 je umožněno registrací této indikace Evropskou lékovou agenturou (EMA).
- Baricitinib, tocilizumab (nebo jiné inhibitory IL-6) a anakinra se v léčbě covidu-19 navzájem nekombinují a nikdy se nepoužívají současně.
- Dexamethason, baricitinib, tocilizumab a anakinra jsou v léčbě covidu-19 používány v souladu s výše uvedenými pravidly pouze u hospitalizovaných pacientů.
- Dexamethason, baricitinib, tocilizumab a anakinru nelze podat osobám
 - s nekontrolovanou závažnou infekcí bakteriální, mykotickou či virovou (jinou než SARS-CoV-2)
 - významně imunokompromitovaným (se závažným primárním či sekundárním imunodeficitem)
 - při absolutním počtu neutrofilů nižším než $1,5 \times 10^9/l$ či absolutním počtu lymfocytů nižším než $0,8 \times 10^9/l$

VI. Odborná východiska

Dexamethason

Britská studie RECOVERY posuzovala smrtnost do 28. dne u hospitalizovaných pacientů s covidem-19, kteří dostávali dexamethason 6mg denně perorálně nebo intravenózně po dobu 10 dnů (n=2104), ve srovnání se skupinou léčenou obvyklým postupem (n=4321). Rozdíl ve smrtnosti byl statisticky významný (22,9 % vs. 25,7 %, age-adjusted rate ratio 0.83 [95% CI 0.75–0.93], $p < 0,001$, relativní redukce úmrtí o 10,9%). Pokles smrtnosti byl ještě výraznější ve skupině vyžadující mechanickou ventilaci (29,3 % vs. 41,4 %), ve skupině léčené kyslíkem bez invazivní mechanické ventilace to bylo 23,3 % vs. 26,2 %. Naopak více úmrtí při léčbě dexamethasonem bylo ve skupině pacientů, kteří nevyžadovali oxygenoterapii v době randomizace (17,8 % vs. 14 %) [RECOVERY Collaborative Group, 2021]. Z dexamethasonu profitují více nemocní s vysokou zánětlivou aktivitou (s hodnotami CRP nad 200 mg/l) než pacienti s CRP pod 100 mg/l [Keller MJ et al, 2020].

V metaanalýze zahrnující sedm klinických studií bylo stejného účinku dosaženo hydrokortisonem (50mg intravenózně každých 8 hodin), příznivý efekt malých dávek kortikoidů na pokles smrtnosti je tedy zřejmě společný pro celou lékovou skupinu [Prescott et al, 2020]. V našich podmínkách lze jako ekvivalent dexamethasonu použít methylprednisolon 40mg intravenózně jednou denně, methylprednisolon 32mg perorálně jednou denně, prednison 40mg perorálně jednou denně nebo hydrokortison 50 mg intravenózně třikrát denně. Použití vyšších dávek se nedoporučuje, protože u chřipky mohou zvyšovat smrtnost a u MERS a SARS zpožďují virovou clearance [NIH, 2021]. Kortikoidy se užívají také z jiných indikací, například při exacerbaci chronické obstrukční plicní nemoci.

Literatura

RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;384:693-704.

Keller MJ, Kitsis EA, Arora S, et al. Effect of systemic glucocorticoids on mortality or mechanical ventilation in patients with COVID-19. *J Hosp Med* 2020;15(8):489-493.

Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS. Evidence and hope during the pandemic. *JAMA* 2020;324(13):1292-1295.

NIH. Covid-19 treatment guidelines. Corticosteroids [online]. 2021-12-16 [cit. 2022-01-03]. Dostupné na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/corticosteroids/>.

Baricitinib

Baricitinib je selektivní a reverzibilní inhibitor Janus kináz JAK1 a JAK2 registrovaný pro léčbu středně závažné a těžké revmatoidní artritidy a atopického ekzému. Předpokládá se, že u covidu-19 inhibuje systémový a alveolární zánět a brání vstupu viru do buňky.

V randomizované dvojité zaslepené studii ACTT-2 byla zkoumána účinnost a bezpečnost baricitinibu v kombinaci s remdesivirem versus placebo s remdesivirem. Bylo pozorováno signifikantní zkrácení doby do zotavení z 8 na 7 dnů (o 12,5 %; hazard ratio: 1,15; 95 % CI 1.00-1.31; $p=0.047$) u pacientů léčených baricitinibem a remdesivirem ve srovnání s monoterapií remdesivirem. Nejvyšší rozdíl byl pozorován u nemocných na vysokoprůtokové oxygenoterapii nebo na neinvazivní ventilaci (10 dní vs. 18 dní). Pacienti ve větvi s baricitinibem byli v lepším klinickém stavu také v den 15 (odds ratio: 1.26; 95 % CI 1.01-1.57; $p=0.044$). Podíl pacientů, kteří progredovali do ventilace (neinvazivní či invazivní) nebo zemřeli do 29. dne byl nižší ve větvi s baricitinibem (23 % vs 28 %; odds ratio: 0,74; 95 % CI 0.56-0.00; $p=0.039$). Podíl zemřelých byl v léčené skupině 4,7 % a v placebové skupině 7,1 %, s relativní redukcí úmrtí o 35 %. Nežádoucí účinky byly v léčené skupině méně časté oproti placebové větvi (41 % vs 48 %), méně časté byly infekční komplikace (6 % vs 10 %), žilní tromboembolismus byl naopak častější (4 % vs 3 %). Studie byla zahájena v době, kdy ještě nebyly kortikoidy běžnou součástí léčby covidu-19, proto je dostávalo minimum pacientů [Kalil AC et al, 2021].

V randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studii fáze 3 s názvem COV-BARRIER bylo randomizováno 1525 hospitalizovaných pacientů s covidem-19 k léčbě baricitinibem (4 mg perorálně po dobu 14 dní) nebo placebem. Jednalo se o nemocné, kteří nevyžadovali suplementaci kyslíku nebo dostávali kyslík o nízkém průtoku, vysokém průtoku (HFNO) nebo byli na neinvazivní ventilaci. Podmínkou zařazení byla přítomnost alespoň jednoho zvýšeného zánětlivého markeru (C

reaktivní protein, D-dimery, LDH, ferritin) jako indikátoru rizika progresu covidu-19. Všichni současně dostávali standardní léčbu dle lokálních zvyklostí (79 % kortikoidy, 19 % remdesivir). Primární cíl (definovaný jako progresu do neinvazivní ventilace včetně HFNO, invazivní ventilace, ECMO nebo úmrtí do dne 28) nebyl dosažen: u pacientů léčených baricitinibem byla tato progresu méně častá o 2,7 %, rozdíl ale nebyl statisticky signifikantní (odds ratio: 0.85; 95 % CI 0.67-1.08; p=0.180). Léčba baricitinibem ovšem vedla k signifikantní redukci (p=0.002) úmrtí ze všech příčin v den 28, a to o 38,2 % (baricitinib 62/764 [8.1 %], placebo 100/761 [13.1 %]; hazard ratio: 0.57; 95 % CI: 0.41-0.78). K záchraně jednoho života je třeba léčit baricitinibem 20 pacientů. Efekt byl pozorován ve všech podskupinách bez ohledu na počáteční závažnost stavu a bez ohledu na použití či nepoužití kortikoidů a/nebo remdesiviru, přetrvával i 60 dnů od randomizace. K nejvyšší redukci úmrtí došlo u pacientů na neinvazivní ventilaci (17.5 % versus 29.4 %; hazard ratio: 0.52; 95 % CI: 0.33-0.80; p=0.007). Nežádoucí účinky byly v obou větvích prakticky shodné, a to včetně výskytu závažných infekcí či žilního tromboembolismu [Marconi et al, 2021].

Baricitinib získal již v listopadu 2020 souhlas FDA s použitím v kombinaci s remdesivirem u pacientů starších dvou let s covidem-19 vyžadujících léčbu kyslíkem (včetně invazivní ventilace a ECMO) v rámci EUA (emergency use authorization). V červenci 2021 byla z EUA odstraněna podmínka současného použití remdesiviru.

Baricitinib se užívá jednou denně s jídlem nebo bez jídla, lze aplikovat po rozdrčení do nazogastrické sondy. Dlouhodobé podávání baricitinibu je spojeno s vyšším výskytem infekcí, jako jsou např. infekce horních cest dýchacích, reaktivace herpetických infekcí či viru hepatitidy B. U pacientů s aktivními, chronickými nebo recidivujícími infekcemi je nutno před zahájením léčby baricitinibem pečlivě zvážit jeho rizika a přínosy; nesmí být podáván u aktivní tuberkulózy [EMA, 2021]. U nemocných, kteří dostávali baricitinib, byly hlášeny případy hluboké žilní trombózy a plicní embolie, v případě použití u covidu-19 by měla být vždy současně zahájena antikoagulační profylaxe.

Literatura

EMA. Olumiant. Souhrn údajů o přípravku [online]. 2021-11-29 [cit. 2022-01-03]. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_cs.pdf.

Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:795-807.

Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib in patients with COVID-19 infection: Results from the randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group COV-BARRIER phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(12):1407-1418.

Tocilizumab

Tocilizumab je rekombinantní monoklonální protilátka proti receptoru pro IL-6 schválená k léčbě revmatoidní artritidy. Ve dvou klinických studiích (REMAP-CAP, RECOVERY) byl pozorován pokles letality u pacientů s covidem-19 léčených tocilizumabem.

REMAP-CAP je randomizovaná, open-label, kontrolovaná studie, do které byli zařazeni kriticky nemocní s covidem-19 na ventilační podpoře. Šlo o recentně hospitalizované (medián doby od přijetí 1,2 dne), kteří byli randomizováni do 24 hodin od uložení na jednotku intenzivní péče. 353 pacientů bylo léčeno tocilizumabem, 402 obdrželo běžnou péči. Naprostá většina pacientů v obou skupinách byla léčena kortikoidy. Ve skupině léčené tocilizumabem byla pozorována letalita nižší relativně o 22 % (28 % versus 36 %) a kratší doba hospitalizace [REMAP-CAP Investigators, 2021].

V rámci randomizované, open label, kontrolované studie RECOVERY byl zkoumán efekt tocilizumabu u 4116 dospělých pacientů hospitalizovaných s covidem-19, hypoxií a systémovým zánětem (saturace kyslíku <92 % na vzduchu vyžadující oxygenoterapii, C reaktivní protein ≥ 75 mg/l). Pacienti randomizovaní do větve s tocilizumabem obdrželi jednu nitrožilní infuzi trvající 60 minut s dávkou závislou na tělesné hmotnosti: 800 mg při hmotnosti >90 kg, 600 mg při hmotnosti >65 kg a ≤ 90 kg, 400 mg při hmotnosti v rozmezí >40 a ≤ 65 kg; 8 mg/kg při hmotnosti ≤ 40 kg. Druhá dávka mohla být podána za 12-24 hodin, pokud se stav pacienta nezlepšil. Primárním cílem byl podíl úmrtí v 28. den: zemřelo 621 (31 %) z 2022 nemocných léčených tocilizumabem a 729 (35 %) z 2094 dostávajících placebo (rate ratio 0,85; 95 % CI 0.76-0.94, p=0.0028). Účinná látka snížila 28denní letalitu relativně o 11,4 %, zkrátila dobu hospitalizace a snížila riziko progresu do invazivní ventilace nebo smrti (35 % vs

42 %; risk ratio 0,84; CI 0,77-0,92; $p < 0,0001$). K záchraně jednoho života bylo třeba léčit tocilizumabem 25 pacientů. Také v této studii se jednalo o recentně hospitalizované, 45 % z nich bylo na běžné oxygenoterapii, 41 % na HFNO či neinvazivní umělé plicní ventilaci a 14 % na invazivní umělé plicní ventilaci. 82 % pacientů bylo zároveň léčeno kortikoidy a jen u těchto nemocných byla pozorována nižší letalita [RECOVERY Collaborative Group, 2021].

Na základě studií REMA-CAP a RECOVERY doporučuje americký Národní ústav zdraví (NIH) použití tocilizumabu u pacientů s covidem-19, kteří vykazují rychlou deterioraci respiračních funkcí, a to pouze v kombinaci s dexamethasonem či jiným kortikoidem. Jedná se zejména o tyto situace:

- na standardním oddělení do 3 dnů od přijetí do nemocnice, se zvýšenými zánětlivými parametry (není jasně definováno), při rychle se zvyšujících nárocích na oxygenoterapii (včetně vysokoprůtokové oxygenoterapie nebo neinvazivní ventilace); NIH v této indikaci doporučuje buď baricitinib nebo tocilizumab
- do 24 hodin od umístění na jednotku intenzivní péče u pacientů na invazivní umělé plicní ventilaci nebo extrakorporeální membránové oxygenaci (ECMO)

WHO doporučuje použití inhibitorů IL-6 u pacientů se závažnou a kritickou formou covidu-19 na základě výsledků vlastní metaanalýzy: zahrnovala 27 klinických studií a přes 10 000 pacientů. Bylo pozorováno snížení letality (OR 0,86) a redukce potřeby umělé plicní ventilace (OR 0,72), kvalita dat byla hodnocena jako vysoká [WHO, 2021].

EMA doporučila 6.12.2021 schválení tocilizumabu k léčbě dospělých pacientů s covidem-19, kteří jsou léčeni kortikoidy a jejichž stav vyžaduje oxygenoterapii nebo umělou plicní ventilaci [EMA, 2021].

Ve studii REMDACTA byli pacienti s covidem-19 randomizováni k podání tocilizumabu ($n=434$) nebo placebo ($n=215$). Zařazování byli pacienti s radiologickými známkami pneumonie a potřebou oxygenoterapie >6 l/min (většinou na HFNO nebo neinvazivní ventilaci). Všichni byli zároveň léčeni remdesivirem a 88 % kortikoidy. Podání tocilizumabu neovlivnilo primární cíl studie, dobu hospitalizace. 28denní letalita byla 18 % ve větvi s tocilizumabem a 20 % ve větvi s placebem, rozdíl nebyl statisticky významný (ale studie nebyla svou velikostí designována k detekci vlivu na letalitu). Nejsou známy údaje o hladině zánětlivých parametrů u pacientů v obou větvích, do studie byli zařazování pacienti bez ohledu na dobu od počátku příznaků, přítomnost rychlé deteriorace klinického stavu nebyla pro zařazení vyžadována. Teoreticky mohli být ve studii méně zastoupeni pacienti s rychle progredující formou nemoci, což mohlo vést ke zkrácení výsledků [Rosas IO et al, 2021].

V randomizované open-label studii COV-AID bylo hodnoceno podání tocilizumabu ($n=114$), siltuximabu ($n=113$) nebo anakinry ($n=112$), kontrolní skupinou byli pacienti bez anti-interleukinové léčby. Zařazování byli pacienti s hypoxií a syndromem uvolnění cytokinů (což autoři definovali jako různou kombinaci patologických hodnot vybraných parametrů – lymfopenie, elevace D-dimerů, CRP, LDH a ferritinu). Vstupní SOFA skóre a frailty skóre byla nízká. Kortikoidy byly podány u 60 % pacientů. U žádného přípravku nebylo pozorováno zkrácení doby příznaků ve srovnání s kontrolními skupinami, nebyl prokázán efekt na letalitu. Následné analýzy podskupin (pacientů v těžkém stavu, pacientů léčených kortikoidy) také neprokázaly benefit. Ani u jednoho přípravku nebyla pozorována zvýšená frekvence sekundárních infekčních komplikací [Declercq J et al, 2021].

Mezi kontraindikace tocilizumabu patří imunosuprese, výrazná elevace jaterních enzymů, vysoké riziko perforace gastrointestinálního traktu (použití tocilizumabu bylo asociováno s výskytem perforace GIT, mechanismus není jasný), těžká obtížně kontrolovatelná bakteriální, mykotická či virová (non-covid) infekce, významná neutropenie a trombocytopenie [NIH, 2021; Vikse J et al, 2021].

Literatura

Declercq J, Van Damme KF, De Leeuw E, et al. Effect of anti-interleukin drugs in patients with COVID-19 and signs of cytokine release syndrome (COV-AID): a factorial, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(12):1427-1438.

EMA. EMA recommends approval for use of RoActemra in adults with severe COVID-19 [online]. 2021-12-06 [cit. 2021-12-21]. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-use-roactemra-adults-severe-covid-19>.

NIH. Covid-19 treatment guidelines. Therapeutic Management of Hospitalized Adults With COVID-19 [online]. 2021-12-16 [cit. 2021-12-21]. Dostupné na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/hospitalized-adults--therapeutic-management/>.

RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397:1637-1645.

REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;384:1491-1502.

Rosas IO, Diaz G, Gottlieb RL, et al. Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2021;47(11):1258-1270.

Vikse J, Henry BM. Tocilizumab in COVID-19: Beware the risk of intestinal perforation. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56(1):106009.

WHO. Therapeutics and COVID-19: living guideline [online]. 2021-12-07 [cit. 2021-12-21]. Dostupné na: <https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E/rec/jDBZ3n>.

Anakinra

Anakinra je antagonistu humánního receptoru pro interleukin-1 s registrací k léčbě revmatoidní artritidy, Stillovy nemoci a některých vzácných autoinflammatorních syndromů. Na základě výsledků dosud provedených studií lze předpokládat, že může bloádou aktivity interleukinu 1 omezit efekt mediátorů zánětu a zabránit poškození plicní tkáně u pacientů s covidem-19.

V metaanalýze 9 studií s anakinrou, které v součtu hodnotily 1185 pacientů (509 v kohortě anakinry a 676 v kohortě kontrolní), byla po adjustaci na věk, komorbiditu a lymfopenii letalita nižší ve skupině léčené anakinrou (n = 38/342, 11 %) ve srovnání s pacienty ve skupinách s placebem nebo standardní léčbou (n = 137/553, 25 %). Anakinra byla významně účinnější při snižování letality u pacientů s koncentracemi CRP vyššími než 100 mg/l (QR 0,28; 95 % CI 0,17-0,47). Léčba nebyla spojena se zvýšeným výskytem nežádoucích účinků nebo sekundárních infekcí [Kyriazopoulou E et al, 2021a].

V září 2021 byly publikovány výsledky randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studie SAVE-MORE fáze 3 zkoumající účinek časného podání anakinry u pacientů s covidem-19 se středně těžkou až těžkou pneumonií. Kritériem pro zařazení do studie byla časně zvýšená plasmatická hodnota suPAR (soluble urokinase plasminogen activator receptor) $\geq 6,0$ $\mu\text{g/l}$ jako indikátoru zvýšeného rizika progresu covidu-19 do respiračního selhání. Hodnoceno bylo 594 nemocných (405 v rameni s anakinrou, 189 s placebem), 85,9 % z nich dostávalo současně dexamethason, 73,9% remdesivir. Anakinra byla podávána v dávce 100mg denně s.c. po dobu až 10 dnů. Pacienti léčení anakinrou dosáhli častěji úplné údravy ve 28. den (50,4 % vs 26,5 %), relativní pokles úmrtí byl o 53,6 % (13/189, 6,9 % vs 13/405, 3,2 %) [Kyriazopoulou E et al, 2021b].

Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) 16.12.2021 doporučila rozšířit indikaci léčivého přípravku Kineret (léčivá látka anakinra) tak, aby zahrnovala léčbu covidu-19 u dospělých pacientů se zápallem plic vyžadujícím doplňkovou léčbu kyslíkem a těch, kteří jsou vystaveni riziku vzniku závažného respiračního selhání, na základě stanovení hladin proteinu zvaného suPAR v krvi nejméně 6 ng/ml. Přínos anakinry nebyl prokázán u pacientů s hladinami suPAR nižšími než 6 ng/ml nebo u pacientů vyžadujících mechanickou plicní ventilaci nebo ECMO [EMA, 2021].

Literatura

EMA. EMA recommends approval for use of Kineret in adults with COVID-19 [online]. 2021-12-16 [cit. 2022-01-03]. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-use-kineret-adults-covid-19>.

Kyriazopoulou E et al. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Rheumatol* 2021;3:e690–97. doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00216-2

Kyriazopoulou E et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nature Medicine* 2021;27:1752-1760.

MUDr. Dlouhý Pavel, předseda výboru SIL

prof. MUDr. Vašáková Martina, Ph.D., předseda výboru ČPFS

prof. MUDr. Panzner Petr, CSc., předseda ČSAKI

prof. MUDr. Černý Vladimír, Ph.D., FCCM, předseda výboru ČSARIM

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM, předseda ČIS ČLS JEP