



ČESKÁ SPOLEČNOST INTENZIVNÍ MEDICÍNY

Předseda

doc. MUDr. Balík Martin, Ph.D., EDIC

Klinika Anesteziologie, Resuscitace a Intenzivní medicíny 1. LF UK v Praze a VFN,
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
☎ 224 963 366, martin.balik@vfn.cz

Místopředseda

prof. MUDr. Šrámek Vladimír, Ph.D., EDIC

Anesteziologicko-resuscitační klinika,
Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně,
Pekařská 53, 656 91 Brno
☎ 543 182 553, vladimir.sramek@fnusa.cz

Vědecký sekretář

prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

I. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
☎ 377 103 501, matejovic@fnplzen.cz

Společný komentář ČSIM a ČSARIM k použití imunomodulátorů v léčbě Covid-19 12.12.2021

Aplikace kortikosteroidů a blokátorů interleukinů u těžkých forem Covid-19 by měla být v souladu s mezinárodními doporučeními, recentní literaturou a daty z prostředí intenzivní medicíny. Postupy nelze aplikovat paušálně pro povahu a charakter těžkých forem Covid-19. Zde je potřeba poukázat na fakt, že imunitní fenotyp „založený na přestřelené imunitní odpovědi a konceptu tzv. cytokinové aktivace“ představuje maximálně 10-30% závažných forem Covid-19. Hladiny interleukinů jsou u těžkých forem Covid-19 jedny z nejnižších v intenzivní medicíně (1-4). To nemusí souviset s absencí lokální, orgánové aktivace cytokinové kaskády, která může být obtížně ovlivnitelná systémově podávaným preparátem. V případě syndromu aktivace makrofágů a megakaryocytární lymfohistiocytózy je incidence maximálně v jednotlivých procentech (do 2%) (5,6). Aplikace imunomodulační a anti-interleukinové léčby by tedy měla být cílená a nikoli široce aplikovaná u většiny pacientů. Podávání především antiinterleukinové léčby pouze na podkladě dynamiky CRP vidíme jako předčasné pro nedostatek dat a možný vedlejší efekt jejich širokého nadužívání vedoucí paradoxně ke zvýšené zátěži intenzivní péče oportunními infekcemi doprovázejícími těžké formy Covid-19.

1.) Kortikosteroidy: Data o kortikoidech potvrzují jejich benefit, nikoli však časování a individualizaci dávky. Zde stále postrádáme data, která by nás přesvědčila o tom, že SARS-CoV-2 pneumonitis a primární ARDS se zásadně liší od například chřipkové pneumonitidy s progresí do ARDS. Doporučujeme pozdržet podávání dexamethazon/methylprednison u pacientů s bakteriální sepsí komplikující Covid-19 do kontroly zdroje a jejího účinného залéčení. Důvodem je fakt, že až třetina pacientů přijímaných do intenzivní péče má bakteriální superinfekci a timing podání kortikosteroidů by měl být individualizován.

2.) Baricitinib: Baricitinib blokuje tvorbu jak prozánětlivých, tak i protizánětlivých interleukinů a jeho vliv na imunitu je širokospektrý. Efekt zkrácení doby do údravy o jeden den může platit u pacientů na léčbě kyslíkem a mimo intenzivní péči, v případě intubace může potlačení imunitní odpovědi u většinou imunitně hyporeaktivních pacientů s imunodeficitem potenciálně zhoršit prognózu. U pacientů na umělé plicní ventilaci nebyl statisticky významný efekt prokázán. Pokud bychom podávali baricitinib u všech



ČESKÁ SPOLEČNOST INTENZIVNÍ MEDICÍNY

Předseda

doc. MUDr. Balík Martin, Ph.D., EDIC

Klinika Anesteziologie, Resuscitace a Intenzivní medicíny 1. LF UK v Praze a VFN,
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
☎ 224 963 366, martin.balik@vfn.cz

Místopředseda

prof. MUDr. Šrámek Vladimír, Ph.D., EDIC

Anesteziologicko-resuscitační klinika,
Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně,
Pekařská 53, 656 91 Brno
☎ 543 182 553, vladimir.sramek@fnusa.cz

Vědecký sekretář

prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

I. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
☎ 377 103 501, matejovic@fnplzen.cz

zhoršujících se pacientů s gradující potřebou kyslíku a CRP nad 75 mg nebo zvýšením ferritinu, mohla by ho dostat většina pacientů s těžkým Covid19 neindikovaně. Recentní prospektivní randomizovaná multicentrická studie COV-AID (7) se snažila indikovat různé blokátory interleukinů dle hladiny cytokinů a ferritinu, avšak bez dopadu na morbiditu a mortalitu. Je možné, že východiskem by bylo spíše klinické skóre v kombinaci s laboratorními markery (cHIS) (8). Jeho podání by mělo být spíše krátkodobé pro překlenutí zánětlivého vzplanutí a co nejrychleji ukončeno pro jeho možné vedlejší efekty. Při jeho podání musí být vyloučena bakteriální superinfekce (elevace PCT, nezralé formy granulocytů). Kontraindikací je renální insuficience, závažná lymfopenie, leukopenie a agranulocytoza.

1.) **Tocilizumab:** Dle nových doporučení je indikován na standardním oddělení do 3 dnů od přijetí do nemocnice, nebo do 24h od příjmu na intenzivní péči při známkách hyperreaktivní imunitní odpovědi, při rychle se zvyšujících nárocích na oxygenoterapii. Podobně jako u baricitinib je léčba podmíněna diagnostikou hyperinflamatorního fenotypu Covid-19 s přítomností cytokinové aktivace a rychlým nárůstem hladin ferritinu, IL-6, současně musí být vyloučena bakteriální superinfekce (elevace PCT, nezralé formy granulocytů). Lék by neměl být podáván u závažné lymfopenie, leukopenie a agranulocytozy, poklesu trombocytů pod 50tis/ul a hepatopatie s elevací transamináz. Data pro nasazení u pacientů na umělé plicní ventilaci nebo ECMO nejsou k dispozici. Lék má v intenzivní péči s Covid-19 souvislost s incidencí ventilátorové pneumonie a plicní aspergillozy (9,10,11). Dle dostupných dat o frekvenci superinfekcí je reálné, že u kriticky nemocných se možný benefit imunomodulace blokádou interleukinů vytrácí. Závěry studií zahrnutých do poloviny roku 2021 v metanalýze v JAMA (12) prezentovaly pozitivní výsledky pouze pro tocilizumab podávaný v kombinaci s kortikoidy. REMDACTA studie (13) však tento efekt zcela zpochybňuje a to v kombinaci s remdesivirem a kortikoidy, podobně studie COV-AID (7). Navíc, mortalita ve stanovisku již citovaných studiích RECOVERY a REMAP-CAP byla u pacientů vesměs mimo intenzivní péči velmi vysoká (okolo 30-35%). Je možné že novější studie (7,13) pracující se stejnou závažností onemocnění a mortalitou 15-20% nenašly reportovaný 4-5% mortalitní benefit anti-IL léčby, protože se při zlepšené kvalitě péče v druhé polovině roku 2021 oproti datům z roku 2020 statisticky neuplatnil. Podobně, největší efekt anti IL-1 terapie byl prokázán při podání u časných forem Covid-19 při příjmu do nemocnice na podkladě solubilního urokináza plazminogen receptoru (SAVE-MORE trial)(14). U závažnějších forem Covid19 vstupujících do intenzivní péče však byl CORIMUNO ANA-1 trial (15) pro absenci efektu anti-IL 1 léčby předčasně ukončen.



ČESKÁ SPOLEČNOST INTENZIVNÍ MEDICÍNY

Předseda

doc. MUDr. Balík Martin, Ph.D., EDIC

Klinika Anesteziologie, Resuscitace a Intenzivní medicíny 1. LF UK v Praze a VFN,
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
☎ 224 963 366, martin.balik@vfn.cz

Místopředseda

prof. MUDr. Šrámek Vladimír, Ph.D., EDIC

Anesteziologicko-resuscitační klinika,
Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně,
Pekařská 53, 656 91 Brno
☎ 543 182 553, vladimir.sramek@fnusa.cz

Vědecký sekretář

prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

I. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
☎ 377 103 501, matejovic@fnplzen.cz

Prof. MUDr. Vladimír Černý Ph.D., FCCM
Předseda ČSARIM

Doc. MUDr. Martin Balík Ph.D., EDIC
Předseda ČSIM



ČESKÁ SPOLEČNOST INTENZIVNÍ MEDICÍNY

Předseda

doc. MUDr. Balík Martin, Ph.D., EDIC

Klinika Anesteziologie, Resuscitace a Intenzivní medicíny 1. LF UK v Praze a VFN,
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
☎ 224 963 366, martin.balik@vfn.cz

Místopředseda

prof. MUDr. Šrámek Vladimír, Ph.D., EDIC

Anesteziologicko-resuscitační klinika,
Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně,
Pekařská 53, 656 91 Brno
☎ 543 182 553, vladimir.sramek@fnusa.cz

Vědecký sekretář

prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

I. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
☎ 377 103 501, matejovic@fnplzen.cz

Literatura:

- 1.) Lippi E, Plebani M: Cytokine “storm”, cytokine “breeze”, or both in COVID-19? Clin Chem Lab Med 2021; 59(4): 637–639
- 2.) Kox M, Waalders NJB, Kooistra EJ, Gerretsen E, Pickkers P: Cytokine Levels in Critically Ill Patients With COVID-19 and Other Conditions. JAMA 2020 Sep 3;324(15):1565-1567.
- 3.) Sinha P, Matthay MA, Calfee CS: Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19? JAMA Intern Med 2020 Sep 1;180(9):1152-1154.
- 4.) Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al: Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. Lancet Respir Med 2020; 8: 1233–44
- 5.) Knaak K, Nyvlt P, Schuster FS, et al: Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: diagnostic reliability of HLH-2004 criteria nad HS score. Crit Care 2020; 24: 244
- 6.) Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson J, on behalf of the HLH Across Speciality Collaboration, UK. Lancet March 13, 2020
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- 7.) Declercq J, Van Damme KFA, 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, Published Online October 29, 2021
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00377-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00377-5)
- 8.) Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, et al: Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. Lancet Rheumatol 2020; 2: e754–63
- 9.) Martinez- Martinez M, Plata- Menchaca EP, Nuvials FX, Roca O, Ferrer R: Risk factors and outcomes of ventilator- associated pneumonia in COVID- 19 patients: a propensity score matched analysis. Crit Care 2021; 25:235
- 10.) Prattes J, Wauters J, Giacobbe DR, et al; ECMM-CAPA Study Group: Risk factors and outcome of pulmonary aspergillosis in critically ill coronavirus disease 2019 patients-a multinational observational study by the European Confederation of Medical Mycology. Clin Microbiol Infect 2021 Aug 26. [online ahead of print]
- 11.) Pettit N, Nguyen CT, Mutlu GM, et al: Late onset infectious complications and safety of tocilizumab in the management of COVID-19. J Med Virol 2021 Mar;93(3):1459-1464
- 12.) The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group: Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients



ČESKÁ SPOLEČNOST INTENZIVNÍ MEDICÍNY

Předseda

doc. MUDr. Balík Martin, Ph.D., EDIC

Klinika Anesteziologie, Resuscitace a Intenzivní medicíny 1. LF UK v Praze a VFN,
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
☎ 224 963 366, martin.balik@vfn.cz

Místopředseda

prof. MUDr. Šrámek Vladimír, Ph.D., EDIC

Anesteziologicko-resuscitační klinika,
Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně,
Pekařská 53, 656 91 Brno
☎ 543 182 553, vladimir.sramek@fnusa.cz

Vědecký sekretář

prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

I. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
☎ 377 103 501, matejovic@fnplzen.cz

Hospitalized for COVID-19. A Meta-analysis. *JAMA*. 2021;326(6):499-518.

doi:10.1001/jama.2021.11330

13.) 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) 47:1258–1270

14.) Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, 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. *Nat Med*. 2021 Oct;27(10):1752-1760.

15.) The CORIMUNO-19 Collaborative group: Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021, published Online January 22, 2021
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30556-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30556-7)

16.) Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al: Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3;380(1):45-56.

17.) Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al: ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Apr;25(4):625-638.

18.) Le RQ, Li L, Yuan W, et al. FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell induced severe or life threatening cytokine release syndrome. *The Oncologist* 2018; 23:943.