**Jakie znaczenie mają przeciwciała monoklonalne w leczeniu COVID-19?**

08.04.2021

dr n. med. Weronika Rymer
Polski Instytut Evidence Based Medicine, Kraków

**Jak cytować**: Wroczyńska A., Kuna A., Ściubsz M., Rymer W., Goncerz G., Mrukowicz J.: COVID-19 – co nowego w leczeniu i profilaktyce. Med. Prakt., 2021; 4: 122–140

**Skróty**: ACE2 – konwertaza angiotensyny typu 2, ACR – American College of Rheumatology, ADE (*antibody-dependent enhancement*) – wzmocnienie zakażenia zależne od przeciwciał, AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, CDC – Centers for Disease Control and Prevention, COVID-19 (*coronavirus disease*) – choroba spowodowana przez SARS-CoV-2, CVST (*cerebral venous sinus thrombosis*) – zakrzepica zatok żylnych mózgu, DIC (*disseminated intravascular coagulation*) – zespół rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego, ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control, EMA – European Medicines Agency, EUS (*emergency use authorization*) – zezwolenie na użycie (leku) w sytuacji wyjątkowej, GKS – glikokortykosteroid(y), HFNOT (*high flow nasal oxygen therapy*) – wysokoprzepływowa tlenoterapia donosowa, IL-6 – interleukina 6, IVIG (*intravenous immune globulin*) – immunoglobuliny dożylne, JAK (*Janus-activated kinases*) – kinazy janusowe, LAMP (*loop-mediated isothermal amplification*) – izotermalna amplifikacja DNA za pośrednictwem pętli, mAbs (*monoclonal antibodies*) – przeciwciała monoklonalne, nAbs (*neutralizing antibody*) – przeciwciała neutralizujące, NIH – National Institutes of Health, OIT – oddział intensywnej terapii, PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Komitet ds. Bezpieczeństwa Farmakoterapii i Oceny Ryzyka), PTEiLChZ – Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, RADT (*rapid antigen detection tests*) – szybkie diagnostyczne testy antygenowe, RBD (*receptor-binding domain*) – domena wiążąca receptor, RCT (*randomized controlled trial*) – badanie z randomizacją, RT-PCR (*reverse-transcriptase polymerase chain reaction*) – reakcja odwrotnej transkrypcji i reakcja łańcuchowa polimerazy, SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) – koronawirus zespołu ciężkiej niewydolności oddechowej typu 2, SpO2 – wysycenie krwi tętniczej tlenem, TACO (*transfusion associated circulatory overload*) – poprzetoczeniowe przeciążenie układu krążenia, TNF (*tumor necrosis factor*) – czynnik martwicy nowotworów, TRALI (*transfusion related acute lung injury*) – ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc

Jeśli nie zaznaczono inaczej, informacje i zalecenia przedstawione w niniejszym artykule oparto na danych zebranych do 25 marca br. Informacje dotyczące pandemii COVID-19 są aktualizowane online w serwisie [www.mp.pl/covid19](https://www.mp.pl/covid19/).

**Jakie znaczenie mają przeciwciała monoklonalne w leczeniu COVID-19?**

Przeciwciała monoklonalne (mAbs) stanowią szybko rozwijającą się grupę leków. Obecnie są szeroko stosowane w leczeniu chorób o podłożu immunologicznym oraz w onkologii. Od kilku lat wykorzystuje się je również w leczeniu i profilaktyce zakażeń. Paliwizumab, skierowany przeciw białku F wirusa RSV, jest pierwszym lekiem z tej grupy.1

Aby przeniknąć do komórki, wirusy w swoim cyklu rozwojowym wymagają związania powierzchownych białek wirusowych z odpowiadającymi im cząsteczkami receptorowymi znajdującymi się na powierzchni komórki docelowej. Przeciwciała są jedną z linii obronnych organizmu i w zakażeniach wirusowych ich rola polega na neutralizacji wirusa, przez co zapobiegają lub zmniejszają jego zdolność do zakażenia komórki docelowej, a tym samym zmniejszają jego zakaźność (przeciwciała neutralizujące – nAbs). W przypadku wirusów otoczkowych, a do takich należą koronawirusy, nAbs są skierowane przeciwko glikoproteinom otoczki i powodują zakłócenie łączenia się patogenu z komórką docelową. Mogą też prowadzić do agregacji wirusów, co również zaburza ich cykl rozwojowy.2

W przypadku koronawirusów białkiem odpowiadającym za przyłączenie do komórki jest białko powierzchniowe kodowane przez gen S (białko S) budujące kolec – wypustkę wirusa nadającą mu charakterystyczny wygląd.3 Odgrywa ono rolę nie tylko w przyłączeniu wirusa do komórki, ale również w fuzji z błoną komórkową i wniknięciu do jej wnętrza. Jest to białko zbudowane z podjednostek: N-końcowej S1 i C-końcowej S2. Podjednostka S1 podzielona jest na domenę N-końcową (NTD) i domenę wiążącą receptor (RBD) i wchodzi w interakcję z konwertazą angiotensyny typu 2 (ACE2), będącą dla niej receptorem. Białko S2 z kolei pośredniczy w fuzji wirionu i błony komórkowej. W czasie zakażenia wirus najpierw przyłącza się do komórki gospodarza poprzez interakcję między S1-RBD a jej receptorem znajdującym się na błonie komórkowej. Powoduje to zmiany konformacyjne w podjednostce S2, które prowadzą do fuzji wirusa z błoną komórkową i wejścia do komórki docelowej.4

Abs wytworzone przez organizm powstają w efekcie zakażenia lub szczepienia i odgrywają zasadniczą rolę w kontrolowaniu infekcji wirusowej. Wykazano, że u chorych na COVID-19 neutralizująca aktywność osocza była skorelowana z wielkością odpowiedzi przeciwciał na białka S i N SARS-CoV-2.5 Ich działanie wykorzystuje się już w terapii chorych na COVID-19, stosując osocze ozdrowieńców. Alternatywą są monoklonalne przeciwciała neutralizujące (mAbs). Dane płynące z badań klinicznych II i III fazy wskazują, że mAbs skierowane przeciwko białku S mogą ograniczać progresję do ciężkiego przebiegu COVID-19 u pacjentów z chorobą o łagodnym bądź umiarkowanym przebiegu. Być może w przyszłości będą mogły być również wykorzystywane do zapobiegania zakażeniu SARS-CoV-2.

Należy podkreślić, że choć zarówno mAbs, jak i osocze ozdrowieńców zawierają przeciwciała neutralizujące wirusa, to nie można tych preparatów w tej chwili stawiać na równi. W osoczu ozdrowieńców znajduje się mieszanina przeciwciał skierowanych przeciwko wielu różnym epitopom, w tym mieszanina przeciwciał neutralizujących SARS-CoV-2. Każdy preparat będzie różny, ponieważ pochodzi od różnych dawców, co więcej – preparaty osocza pochodzące od jednego dawcy będą również się nieco różniły między poszczególnymi donacjami. Immunoglobuliny zawarte w osoczu przynależą do różnych klas i podklas. Choć w terapii stosuje się osocze ozdrowieńców cechujące się wysokim mianem przeciwciał anty-SARS-CoV-2, co przekłada się też na obecność wśród nich nAbs, to w rutynowej praktyce nie ocenia się jednak, przeciwko którym fragmentom białka S i białka N są one skierowane. W praktyce klinicznej osocze ozdrowieńców stosuje się niemal od początku epidemii COVID-19, jednak nadal trwa dyskusja na temat skuteczności tej terapii. Zastosowanie nAbs ma sens na początku choroby, gdy wirus intensywnie się replikuje. Choć nie można wykluczyć działania immunologicznego osocza ozdrowieńców, to jednak najlepszy efekt się uzyskuje, podając je w początkowej fazie choroby. Libster i wsp. wykazali w badaniu z randomizacją i z użyciem placebo, że u osób w wieku >75 lat podanie osocza ozdrowieńców cechującego się wysokim mianem przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w ciągu 72 godzin od pojawienia się pierwszych łagodnych objawów COVID-19 zmniejszało ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19.6 Eksperci PTEiLChZ zalecają, aby osocze podawać w okresie namnażania wirusa.7 Autorzy wytycznych AOTMiT zalecają podawanie osocza najpóźniej do 8. dnia od początku objawów u chorych w ciężkim stanie, choć zaznaczają jednocześnie, że korzyści są bardzo ograniczone.8 W ostatnio opublikowanym przeglądzie systematycznym z [metaanalizą](https://www.mp.pl/covid19/leczenie/263371%2Cosocze-ozdrowiencow-w-leczeniu-chorych-na-covid-19-przeglad-systematyczny) wykazano jednak, że u chorych na COVID-19 stosowanie osocza ozdrowieńców w porównaniu ze stosowaniem placebo i/lub opieki standardowej nie wpływa na ryzyko zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, konieczność zastosowania wentylacji mechanicznej, czas hospitalizacji ani nie wiąże się z poprawą stanu klinicznego.9

W przeciwieństwie do osocza mAbs powstałe dzięki inżynierii genetycznej są preparatami bardzo homogennymi. Zawierają jeden konkretny rodzaj przeciwciał, a dzięki temu, że powstają w laboratorium, można modyfikować fragment wiążący antygen w rejonie Fab tak, aby go ukierunkować na rozpoznanie konkretnych epitopów – w tym takich, które są bardziej stabilne, tzn. niepodlegające większej zmienności. Istnieje również możliwość modyfikowania rejonu Fc przeciwciał, co wpływa na ich funkcje efektorowe. W przeciwieństwie do osocza, które w niektórych ośrodkach zaczęto stosować, zanim ukazały się pierwsze doniesienia na temat jego skuteczności, wprowadzenie mAbs do leczenia nie może się odbyć przed oceną skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach klinicznych I–III fazy.

W listopadzie 2020 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) wystawiła po raz pierwszy zezwolenie na użycie w sytuacji wyjątkowej (EUA) przeciwciał monoklonalnych przeznaczonych dla osób zakażonych SARS-CoV-2: bamlaniwimabu (Eli Lilly) oraz preparatu złożonego z kasiriwimabu z imdewimabem (preparat REGN-COV2, Regeneron Pharmaceuticals), a w lutym 2021 roku dla preparatu złożonego z bamlaniwimabu i etesewimabu.10,11 26 lutego 2021 roku European Medicines Agency (EMA) wyraziła pozytywną opinię odnośnie do stosowania u chorych na COVID-19 preparatu zawierającego kasiriwimab i imdewimab, a 5 marca odnośnie do stosowania preparatu zawierającego bamlaniwimab i etesewimab.12,13 Zarówno opinia EMA, jak i wydanie EUA przez FDA nie są równoznaczne z zatwierdzeniem leków do obrotu. Dopuszczają natomiast możliwość zastosowania leków na terytoriach Unii Europejskiej (EMA) i Stanów Zjednoczonych (FDA). Obecnie – choć danych naukowych jest coraz więcej – nadal trwa proces weryfikacji danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tych leków. W Polsce panel ekspertów AOTMiT dokonał na razie oceny bamlaniwimabu i nie zaleca rutynowego stosowania tego leku do czasu potwierdzenia jego efektywności klinicznej oraz ustalenia szczegółowych wskazań i dawkowania.8

EMA i FDA zaopiniowały pozytywnie stosowanie wyżej wymienionych mAbs u chorych w wieku ≥12 lat, z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2, którzy nie wymagają hospitalizacji, ale mają czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19. Według FDA do leczenia kwalifikują się osoby o masie ciała ≥40 kg, u których występuje ≥1 z następujących czynników: otyłość (BMI ≥35 kg/m2), przewlekła choroba nerek, cukrzyca, stan immunosupresji lub otrzymywanie leczenia immunosupresyjnego, wiek ≥65 lat. Preparaty te można zastosować także u chorych w wieku ≥55 lat, jeśli współwystępuje choroba układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienie tętnicze, przewlekła obturacyjna choroba płuc lub inna przewlekła choroba układu oddechowego, a także u chorych w wieku 12–17 lat, jeśli współwystępuje BMI ≥85. centyla dla danego wieku, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, choroba serca, zaburzenie neurorozwojowe, astma lub inna przewlekła choroba układu oddechowego wymagająca codziennego stosowania leków, lub zależność od technologicznych rozwiązań stosowanych w medycynie (np. chorzy z tracheostomią, gastrostomią itp.).

Oba leki podaje się dożylnie w powolnym wlewie, w placówce medycznej wyposażonej w leki i sprzęt do leczenia ciężkich reakcji poprzetoczeniowych. Pacjenta powinno się obserwować przez co najmniej godzinę po podaniu leku.

W tabeli 2 zestawiono preparaty zawierające nAbs przeznaczone do stosowania u chorych na COVID-19.

|  |
| --- |
| **Tabela 2. Preparaty zawierające przeciwciała do stosowania u osób zakażonych SARS-CoV-2** |
| **Preparat** | **Dawkowanie** | **Przeciwwskazania** | **Działania niepożądane** | **Uwagi** |
| osocze ozdrowieńców | 200–400 ml (wg PTEiLChZ) | – łagodny przebieg choroby– wystąpienie ≥1 ze stanów:konieczność wentylacji mechanicznej;wstrząs septyczny;niewydolność wielonarządowa | – reakcja hemolityczna– niehemolityczna reakcja gorączkowa– reakcja alergiczna (pokrzywka, anafilaksja)– TRALI– TACO– hipotermia– transmisja patogenów krwiopochodnych– teoretyczne ryzyko wystąpienia ADE i osłabienie długotrwałej odpowiedzi immunologicznej | wg AOTMiT stosowane na początku choroby (do 8. dnia od początku objawów) u pacjentów w ciężkim stanie |
| immunoglobuliny anty-SARS-CoV-2 | dawkowanie zależne od preparatu stosowanego w badaniu klinicznym |  | – TRALI– TACO– ADE– reakcje alergiczne– alloimmunizacja krwinek czerwonych– transmisja patogenów krwiopochodnych | zasady podania jak przy przetoczeniu preparatów immunoglobulin |
| mAbs: kasiriwimab i imdewimab | 1200/1200 mg w pojedynczej dawce wkrótce po rozpoznaniu zakażenia SARS-CoV-2 w ciągu 10 dni od pojawienia się pierwszych objawów | – reakcja nadwrażliwości na którykolwiek składnik leku | – reakcje nadwrażliwości– gorączka– dreszcze– pokrzywka– świąd skóry– ból brzucha | – powolny wlew – obserwacja pacjenta po przetoczeniu przez ≥1 h– przetoczenie w placówce medycznej z natychmiastowym dostępem do leków i sprzętu stosowanego w leczeniu ciężkich reakcji poprzetoczeniowych, w tym reakcji anafilaktycznej– lek nie jest zalecany u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19, wymagających wysokoprzepływowej tlenoterapii lub mechanicznej wentylacji |
| mAbs: bamlaniwimab z etesewimabem | 700 mg/1400 mg w pojedynczej dawce wkrótce po rozpoznaniu zakażenia SARS-CoV-2 w ciągu 10 dni od pojawienia się pierwszych objawów | – nudności i wymioty– biegunka– zwroty głowy– ból głowy– świąd skóry– reakcje nadwrażliwości |
| ADE – wzmocnienie zakażenia zależne od przeciwciał, AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, mAbs – przeciwciała monoklonalne, nAbs – przeciwciała neutralizujące, PTEiLChZ – Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, TACO – poprzetoczeniowe przeciążenie układu krążenia, TRALI – ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc |

Bamlaniwimab i etesewimab oraz kasiriwimab i imdewimab są ludzkimi rekombinowanymi przeciwciałami IgG1 produkowanymi na liniach komórkowych. Znajdujące się w każdym z preparatów złożonych 2 różne mAbs wiążą się silnie i niekonkurencyjnie z epitopami domeny RBD białka S SARS-CoV-2. W związku z pojawieniem się nowych wariantów SARS-CoV-2 powstało pytanie, czy te mAbs będą wobec nich skuteczne. Wiele badań klinicznych z użyciem mAbs przeprowadzono, zanim rozpowszechniły się warianty SARS-CoV-2, które wzbudzają obecnie zainteresowanie i są odpowiedzialne za III falę epidemii. Badania *in vitro* sugerują, że preparat bamlaniwimabu z etesewimabem wykazuje aktywność przeciwko wariantowi B.1.1.7 (tzw. wariant brytyjski), ale jego aktywność może być teoretycznie zmniejszona w przypadku wariantu B.1.351.1 (wariant SARS-CoV-2 z RPA). Znaczenie kliniczne pozostaje jednak na razie nieznane. Badania z użyciem kasiriwimabu z imdewimabem wskazują natomiast, że te mAbs razem i osobno zachowały aktywność neutralizującą wobec wariantów B.1.1.7 (wariant brytyjski), B.1.351 (wariant z RPA), P.1 (wariant z Brazylii) oraz innych wariantów z mutacjami w zakresie białka S: B.1.427/B.1.429 (wariant z Kalifornii) i B.1.526 (wariant z Nowego Jorku). Producent tego preparatu wyraził na swojej stronie internetowej opinię, że silne działanie neutralizujące stosowanych łącznie kasiriwimabu z imdewimabem prawdopodobnie zmniejsza zdolność zmutowanych wariantów do ucieczki przed leczeniem i chroni przed zakażeniem nowymi wariantami wirusa.14

Ze stosowaniem preparatów immunoglobulin anty-SARS-CoV-2, w tym mAbs, wiąże się pytanie o ryzyko rozwoju wzmocnienia zakażenia zależnego od przeciwciał (ADE). W zjawisku tym kompleksy immunologiczne wirus–przeciwciało tak oddziałują z komórkami, że sprzyjają wniknięciu wirusa do ich wnętrza i zwiększają zakażenie. 2 Choć w przypadku koronawirusów (w tym SARS-CoV-2) wykazano możliwość ułatwienia wniknięcia do niektórych komórek układu odpornościowego (m.in. makrofagów) w mechanizmie ADE, to jak dotąd nie potwierdzono, by wirus w nich się replikował. Znaczenie tego zjawiska w przypadku koronawirusów pozostaje nieznane, również w kontekście leczenia mAbs.2

Zastosowanie mAbs może natomiast mieć wpływ na rozwój odpowiedzi poszczepiennej po podaniu szczepionki przeciwko COVID-19. Dlatego zaleca się, aby u osób, które otrzymały przeciwciała monoklonalne anty-SARS-CoV-2, szczepienie przeciwko COVID-19 odroczyć o ≥90 dni w celu uniknięcia niekorzystnego wpływu na rozwój odpowiedzi poszczepiennej. U osób wcześniej szczepionych, które jednak zachorują na COVID-19 i mają wskazania do wdrożenia preparatów zawierających nAbs, w tym mAbs, wcześniejsza immunizacja nie ma wpływu na ich zastosowanie w terapii zakażenia SARS-CoV-2.15

#### Piśmiennictwo:

1. Yamada T.: Therapeutic monoclonal antibodies. Keio J. Med., 2011; 60: 37–46
2. Taylor A., Foo S.S., Bruzzone R. i wsp.: Fc receptors in antibody-dependent enhancement of viral infections. Immunological reviews, 2015; 268: 340–364
3. Li F.: Structure, function, and evolution of coronavirus Spike proteins. Annu. Rev. Virol., 2016; 3: 237–261
4. Jiang, S., Hillyer C., Du L.: Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. Trends Immunol., 2020; 41: 355–359
5. Wang Y., Zhang L., Sang L. i wsp.: Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. J. Clin. Invest., 2020; 130: 5235–5244
6. Libster R., Pérez Marc G., Wappner D. i wsp.; Fundación INFANT–COVID-19 Group: Early high-titer plasma therapy to prevent severe Covid-19 in older adults. N. Engl. J. Med., 2021; 384: 610–618.
7. Flisiak R., Parczewski M., Horban A. i wsp.: Zalecenia diagnostyki i terapii zakażeń SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych z dnia 13 października 2020 roku. Aneks # 2 do rekomendacji z 31 marca 2020 roku. Med. Prakt., 2020; 11: 51–58
8. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Farmakoterapia COVID-19-aktualizacja. Wersja 2.2. 23.03.2021. https://www.aotm.gov.pl/media/2021/03/Farmakoterapia-COVID-19-Aktualizacja-wersja-2.2-23-marca-2021-r.pdf (dostęp: 26.03.2021)
9. Janiaud P., Axfors C., Schmitt A.M. i wsp.: Association of convalescent plasma treatment with clinical outcomes in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. JAMA, 2021; 325: 1185–1195
10. National Institutes of Health: COVID-19 treatment guidelines. The COVID-19 Treatment Guidelines. Panel’s Statement on the Emergency Use Authorization of the Bamlanivimab Plus Etesevimab Combination for the Treatment of COVID-19. 02.03.2021. https://www. covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-bamlanivimab-plus-etesevimab-eua/ (dostęp: 26.03.2021)
11. National Institutes of Health: COVID-19 treatment guidelines. The COVID-19 Treatment Guidelines. Anti-SARS0CoV-2 Monoclonal Antibidies. 11.02.2021. https:// www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/anti-sars-cov-2-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies/ (dostęp: 26.03.2021)
12. European Medicines Agency: EMA issues advice on use of REGN-COV2 antibody combination (casirivimab / imdevimab). 26.02.2021. https://www.ema.europa.eu/en/news/ ema-issues-advice-use-regn-cov2-antibody-combination-casirivimab-imdevimab (dostęp: 26.03.2021)
13. European Medicines Agency: EMA issues advice on use of antibody combination (bamlanivimab/etesevimab). 05.03.2021. https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-antibody-combination-bamlanivimab-etesevimab (dostęp: 26.03.2021)
14. Roche: New phase III data shows investigational antibody cocktail casirivimab and imdevimab reduced hospitalisation or death by 70% in non-hospitalised patients with COVID-19. https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2021-03-23.htm (dostęp: 26.03.2021)
15. National Institutes of Health: The COVID-19 Treatment Guidelines Panel’s Statement on the Emergency Use Authorization of the Bamlanivimab Plus Etesevimab Combination for the Treatment of COVID-19. 02.03.2021. https://www.covid19treatmentguidelines.nih. gov/statement-on-bamlanivimab-plus-etesevimab-eua/ (dostęp: 26.03.2021)