

COVID-19

Pacjentów z COVID-19 musimy

Rozpoczęto polskie badania, których celem jest stworzenie leku na COVID-19 na bazie osocza ozdrowieńców. O pracy nad preparatem i dostępnych sposobach leczenia tej choroby mówi prof. dr hab. n. med. Krzysztof Tomasiewicz, kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 w Lublinie.

I Trwają intensywne badania, których celem jest znalezienie leków na COVID-19. Jeden z takich projektów prowadzi kierowana przez pana Klinikę Chorób Zakaźnych Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 w Lublinie. Preparat zostanie stworzony na bazie immunoglobulin G, czyli przeciwciał wobec SARS-CoV-2. Na czym będzie polegał mechanizm jego działania?

Podawanie osocza ozdrowieńców jest starą metodą leczenia i w przeszłości było już stosowane w różnych chorobach zakaźnych. Koncepcja ta opiera się na założeniu, że osoba, która przeszła zakażenie wirusowe, nabyła odpowiedź immunologiczną i ma przeciwciała skierowane przeciwko wirusowi. Immunoglobuliny mają zwalczać wirusa, co niestety nie w każdej chorobie zakaźnej się udaje, ale mamy pewne przesłanki, aby zakładać, że w przypadku SARS-CoV-2 będzie to możliwe. Mechanizm działania IgG polega na tym, że łącząc się z wirusem, mają za zadanie unieczynnić go, zahamować namnażanie i wygasić proces infekcyjny. Drugim możliwym zastosowaniem jest immunoprofilaktyka bierna. Polega ona na podaniu przeciwciał osobie, która miała ryzykowny kontakt z zakażonym SARS-CoV-2, aby zapobiec rozwojowi infekcji.



Fot. Jakub Orzechowski/AG

I Można przetoczyć choremu osocze ozdrowieńca. Jakie dodatkowe korzyści niosą leki?

Oczywiście, możemy też przetoczyć samo osocze z przeciwciałami, wtedy mamy do czynienia z produktem krwiopochodnym i wszelkimi ostrzeżeniami z tym związanymi. Ale możemy też

wydobyć z osocza przeciwciała i uzyskać z nich lek, który może być przechowywany znacznie dłużej. Będziemy go mieć w lodówce i w każdej chwili możemy po niego sięgnąć i podać go bez wymogu zgodności grupowej oraz w różnych wskazaniach klinicznych.

”

Pierwszym zadaniem jest zebranie osocza od ok. 230 ozdrowieńców i wytworzenie przez Biomed leku. Następnie badania będą prowadzone dwutorowo. Z jednej strony będziemy badali osocze i samą immunoglobulinę. Po drugie sprawdzimy, czy ilość przeciwciał jest wystarczająca do tego, aby preparat był skuteczny. Nie mamy czasu, żeby pracować nad lekiem latami. Chcielibyśmy, żeby jesienią, na wypadek drugiej fali epidemii, był już dostępny

Rozmawiała Monika Stelmach

leczyć już dzisiaj

Na jakim etapie badań jesteście?

Nasza klinika jest koordynatorem badań, które mają charakter wieloośrodkowy. W prace nad lekiem są zaangażowane trzy instytucje. Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie będzie prowadził ocenę jakościową i ilościową przeciwciał pozyskiwanych z osocza ozdrowieńców. Firma Biomed Lublin Wytwórnia Surowic i Szczepionek, która ma sprawdzone technologie produkcji immunoglobulin przeciwko różnym chorobom zakaźnym, jest w stanie wyprodukować taki lek. I w końcu w naszej Klinice Chorób Zakaźnych SPSK nr 1 w Lublinie, we współpracy z trzema innymi polskimi klinikami, będziemy prowadzili badanie nad skutecznością i bezpieczeństwem preparatu. W połowie maja podpisaliśmy umowę z Agencją Badań Medycznych, która przeznaczyła na ten cel 5 mln złotych. Jesteśmy więc na początkowym etapie badań. Pierwszym zadaniem, które mamy do wykonania, jest zebranie osocza od ok. 230 ozdrowieńców i wytworzenie przez Biomed leku. Następnie badania będą prowadzone dwutorowo. Z jednej strony będziemy badali osocze i samą immunoglobulinę. Przeciwciała powinny mieć działanie neutralizujące – konieczne jest udowodnienie, że faktycznie łączą się one z wirusem. Po drugie sprawdzimy, czy ilość przeciwciał jest wystarczająca do tego, aby preparat był skuteczny. Zakładamy, że uda nam się sfinalizować ten projekt w kilka miesięcy. Nie mamy czasu, żeby pracować nad lekiem latami. Chcielibyśmy, żeby jesienią, na wypadek drugiej fali epidemii, był już dostępny.

W „The Lancet” ukazał się tekst o skutkach ubocznych hydroksychlorochiny. Światowa Organizacja Zdrowia rekomenduje wstrzymanie badań nad tą cząsteczką w leczeniu COVID-19. A fawipirawir, który również miał być lekiem na COVID-19, nie wykazuje dostatecznej skuteczności. Znalezienie preparatu na tę nową chorobę okazuje się trudniejsze, niż przypuszczano.

W leczeniu COVID-19 korzystamy z leków dostępnych na rynku, zarejestrowanych w terapii innych chorób. Nie są to leki stworzone od podstaw i przeznaczone do leczenia infekcji SARS-CoV-2. Dopiero testujemy różne preparaty, które mogą być skuteczne w tej nowej chorobie. W przypadku chlorochiny mamy liczne badania *in vitro*, które pokazują, że na różnych etapach ten lek może działać na wirusa SARS-CoV-2. Teraz jest kwestia przejścia do badań *in vivo*, w których zostanie dokonana ocena skuteczności klinicznej. I tutaj zaczyna się problem, który dotyczy nie tylko chlorochiny, ale też innych leków. W obecnej sytuacji epidemiologicznej przeprowadzenie kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją jest bardzo trudne. Przede wszystkim wymagają czasu, a my go nie mamy, ponieważ epidemia trwa i pacjenci potrzebują pomocy już dzisiaj. Dlatego

”
W obecnej sytuacji epidemiologicznej przeprowadzenie kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją jest bardzo trudne. Przede wszystkim wymagają czasu, a my go nie mamy, ponieważ epidemia trwa i pacjenci potrzebują pomocy już dzisiaj. Dlatego sięgając po leki,

opieramy się na pojedynczych doniesieniach, obserwacjach w nielicznych ośrodkach albo bazach danych zebranych przez kilka ośrodków. Tak też było w przypadku chlorochiny i słynnej pracy opublikowanej w „The Lancet”, gdzie autorzy nie opierali się na badaniach klinicznych, ale doświadczeniach kilku placówek w Stanach Zjednoczonych i innych krajach. Te doniesienia pokazują to, co wiemy już od dawna. Nie jest niczym nowym, że chlorochina, a zwłaszcza hydroksychlorochina, w dużych dawkach może powodować powikłania kardiologiczne. Dlatego powinna być stosowana przez ośrodki wyspecjalizowane w jej podawaniu. Moim zdaniem, mimo że to szacowne czasopismo i za tekstem poszły rekomendacje WHO, to jest jeszcze za wcześnie, żeby mówić o całkowitym braku skuteczności chlorochiny w leczeniu COVID-19. Na pewno przy stosowaniu tych leków należy zachować zasady bezpieczeństwa i mieć na uwadze kontrolę

kardiologiczną pacjentów. W naszej klinice każdy pacjent z objawami COVID-19 dostaje chlorochinę, ale wprowadziliśmy protokół postępowania w tych przypadkach. Od 3. doby redukujemy stosowane dawki u poszczególnych pacjentów oraz monitorujemy ich stan, chociażby wykonując EKG. Od kiedy wprowadziliśmy te zasady, nie mieliśmy ani jednego przypadku działania niepożądanego chlorochiny stosowanej w COVID-19. Dlatego warto wszelkie doniesienia interpretować w sposób ostrożny.

Jakie dzisiaj mamy możliwości leczenia tej choroby?

W przypadku innych leków przeciwwirusowych, które dzisiaj są stosowane u osób zakażonych koronawirusem, również nie opieramy się na pewnych doniesieniach. Potrzebujemy jeszcze wielu badań, obserwacji i baz danych, żeby móc powiedzieć coś z całą stanowczością. Zobaczymy, ▶



COVID-19

► co przyniosą kolejne dowody naukowe i wtedy wyciągniemy wnioski. Mogę natomiast powiedzieć, jak się leczy tę chorobę w naszej klinice. Na początek podajemy pacjentom leki potencjalnie przeciwwirusowe, właśnie chlorochinę oraz lopinawir i rytonawir, czyli cząsteczki zarejestrowane we wskazaniu zakażenia HIV. Jeśli po podaniu tych leków objawy się cofają, to na tym kończymy terapię. Notabene, jakieś 2 miesiące temu ukazała się praca chińskich naukowców, w której podawano w wątpliwość zasadność stosowania kombinacji lopinawiru i rytonawiru w COVID-19. Oczywiście wiemy o tej publikacji, ale podobnie jak w przypadku chlorochiny, nie jest ona oparta na pewnych dowodach naukowych, ale na obserwacjach. Zdarza się jednak, że mimo terapii choroba postępuje, dochodzi do niewydolności oddechowej, pojawia się reakcja hiperzapalna, wtedy stosujemy lek działający na układ immunologiczny – tocilizumab, który blokuje receptor dla interleukiny 6, wyłączając nadmierną reakcję organizmu na obecność wirusa. W innym wypadku reakcja zapalna może doprowadzić do śmierci pacjenta poprzez niszczenie własnych tkanek w przebiegu burzy cytokinowej. Na tym etapie również stosujemy osocze ozdrowieńców. Działanie jest podobne jak w przypadku leku, który chcemy stworzyć na bazie IgG, ale mniej sprecyzowane. Dzięki takiemu postępowaniu wielu pacjentów udaje się uchronić przed nasilaniem się objawów chorobowych i w konsekwencji podłączeniem do respiratora. Zdarzali się chorzy, u których opisane działania okazały się nieskuteczne. Zwykle jednak trafili do nas na późnym etapie choroby albo mieli inne ciężkie choroby współistniejące, zwłaszcza leczone steroidami. Wtedy konieczne było leczenie intensywne na OIOM-ie.

| Lekiem przeciwwirusowym, po który sięgają lekarze w terapii COVID-19, jest też remdesiwir. Co wiemy o jego skuteczności?

Nie mamy własnych obserwacji związanych z tym lekiem. Wiem, że w Polsce jest stosowany w ramach jednego z badań klinicznych. Niestety jest podawany pacjentom z bardzo zaawansowaną chorobą, którzy już są podłączeni do respiratorów. Dysponujemy badaniem amerykańskim, które pokazuje, że zastosowanie remdesiwiru na tym etapie jest raczej nieskuteczne. Wnioski z ostatnich publikacji są takie, że lek może przynieść efekty terapeutyczne, ale jeżeli podamy go odpowiednio wcześniej. W innym wypadku nie możemy spodziewać się spektakularnych rezultatów. Jak widać, na razie jest wiele zamieszania związanego z publikacjami na temat skuteczności różnych preparatów w terapii COVID-19. Na solidne, twarde dane będziemy musieli jeszcze poczekać. Zwłaszcza w przypadku leków biologicznych tworzenie grupy kontrolnej nie jest takie proste. U ciężko chorych pacjentów podanie jednemu z nich leku, a drugiemu placebo budzi wątpliwości etyczne.

| Większość leków na COVID-19 jest podawana w ramach badań klinicznych i tylko w wybranych ośrodkach. Czy w związku z tym chorzy powinni trafić do wyspecjalizowanych placówek, które mają możliwość stosowania tych eksperymentalnych terapii?

Trzeba przyznać, że faktycznie w dużej części są to eksperymentalne terapie, które muszą być



Fot. Jakub Orzechowski/AG

”
Epidemia to dobry czas, żeby wyciągnąć wnioski na przyszłość, doinwestować zakaźnictwo, równomiernie rozlokować oddziały zakaźne i zachęcić młodych lekarzy, żeby wybierali tę specjalizację

zatwierdzone przez komisje bioetyczne, a chorzy podpisują świadomą zgodę na podanie tych leków. Z mojego doświadczenia wynika, że zwykle pacjenci takiej zgody udzielają, bo wiedzą, że nie mają alternatywy. Sama obserwacja z możliwością podłączenia do respiratora w wielu przypadkach jest niewystarczająca. Z pewnością większe szanse na wyleczenie mają ci, którzy trafiają do placówek dysponujących jakimiś terapiami, nawet jeśli nie jesteśmy do końca pewni ich skuteczności. Nasze obserwacje są jednak pozytywne w zakresie obranego przez nas sposobu leczenia i jestem gorącym zwolennikiem prowadzenia terapii u tych pacjentów na obecnym stanie wiedzy. Dzisiaj jeszcze nie mamy opracowanych jednolitych wytycznych leczenia COVID-19, dlatego poszczególne szpitale stosują różne sposoby. A jednocześnie, jak pokazuje przykład chlorochiny, należy zachować dużą ostrożność. W związku z tym wydaje mi się, że powinny się tym zajmować specjalistyczne ośrodki, posiadające doświadczenie, chociażby tych 2 miesięcy intensywnej walki z COVID-19. Myślę też, że jeśli epidemiologia zakażeń zostanie na obecnym poziomie, nie powinno zabraknąć miejsc w wyspecjalizowanych placówkach. W przypadku narastania zachorowań może być potrzebne zwiększenie liczby oddziałów przeznaczonych do leczenia COVID-19 i szpitali jednoimiennych.

| Specjaliści zwracali uwagę, że część pacjentów z COVID-19 ma też choroby współistniejące, a szpitale jednoimienne nie są w stanie zapewnić kompleksowego leczenia.

Oczywiście, pacjenci mają różne choroby poza COVID-19. Nie możemy dopuścić do takiej sytuacji, że kiedy ktoś ciężko zachoruje, to nie otrzyma należytej pomocy z powodu pandemii. Mieliśmy przypadki pacjentów z podejrzeniem COVID-19 przewożonych z ośrodka do ośrodka z chorobami niezwiązanymi z zakażeniem wirusem. Moim zdaniem należałoby wydzielić specjalne pomieszczenia lub nawet oddziały w szpitalach wieloprofilowych, aby u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 można było leczyć choroby współistniejące. Przy zachowaniu środków ochrony osobistej i właściwej reorganizacji placówki można uniknąć ryzyka zakażenia i szerzenia się epidemii w jednostkach ochrony zdrowia. Ważną kwestią jest też rozlokowanie tych oddziałów. Powiedzmy sobie szczerze, że w ostatnich latach choroby zakaźne nie były w centrum uwagi kolejnych władz. Wielokrotnie apelowaliśmy, aby pamiętać, że choroby zakaźne nie zniknęły. Dopiero epidemia zwróciła uwagę na znaczenie tej dziedziny medycyny. To dobry czas, żeby wyciągnąć wnioski na przyszłość, doinwestować zakaźnictwo, równomiernie rozlokować oddziały zakaźne i zachęcić młodych lekarzy, żeby wybierali tę specjalizację. ■