doi: 10.48095/cctahd2022prolekare.cz14

Efektivita kombinace monoklonálních protilátek tixagevimab-cilgavimab v prevenci a léčbě pacientů s vysokým rizikem rozvoje COVID-19

Tixagevimab-cilgavimab effectiveness in preexposure prophylaxis and therapy in patients at high risk of COVID-19

Weinbergerová B., Kabut T., Mayer J.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

SOUHRN: COVID-19 způsobený SARS-CoV-2 představuje již více než dva roky život ohrožující globální pandemické onemocnění, které přispívá k vysoké úmrtnosti. Obzvláště rizikovou skupinou jsou starší jedinci s komorbiditami a imunokompromitovaní nemocní. Úsilí vědeckého výzkumu se proto intenzivně soustředí na vývoj a optimalizaci léčby nemoci COVID-19. Časná léčba SARS-CoV-2-neutralizujícími monoklonálními protilátkami se ukázala in vitro i v klinické praxi jako účinná u pacientů s vysokým rizikem progrese nemoci do těžkého COVID-19. Souhrnná práce shrnuje potenciální klinické přínosy nedávno schválené kombinace monoklonálních protilátek tixagevimab a cilgavimab pro prevenci a léčbu COVID-19.

KLÍČOVÁ SLOVA: tixagevimab – cilgavimab – monoklonální protilátky – vakcinace – preexpoziční profylaxe – léčba – COVID-19 – imunokompromitovaný hematologický pacient

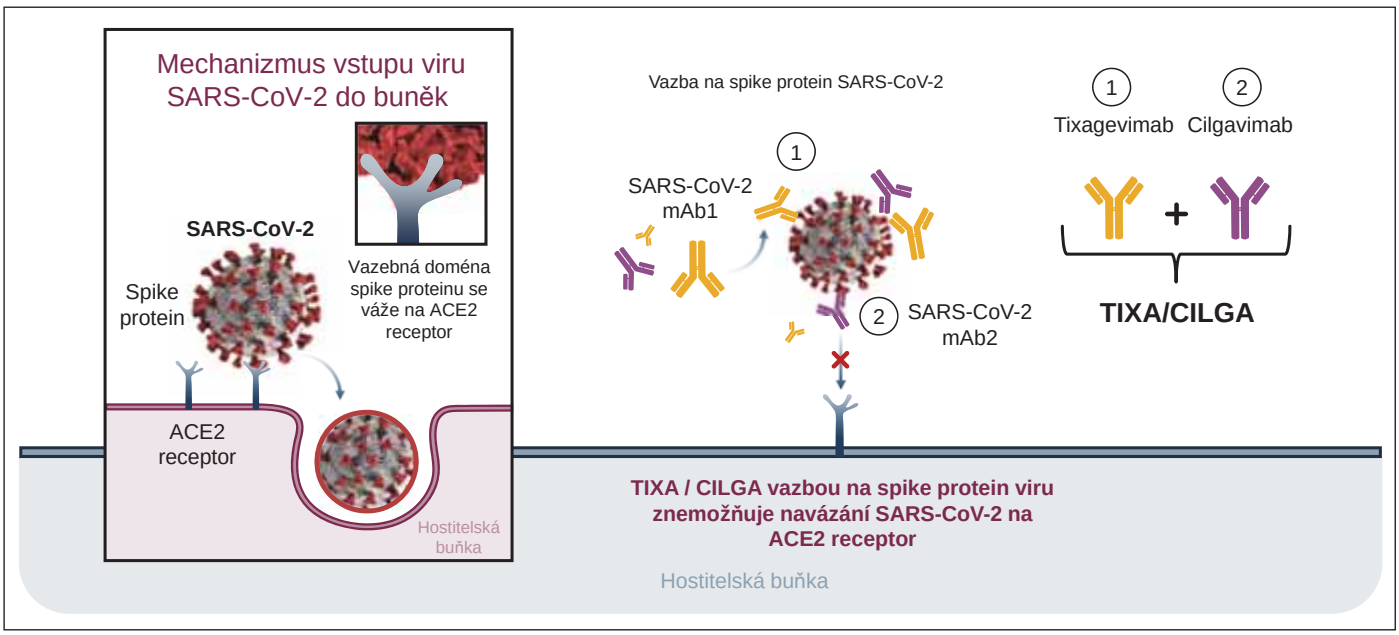
SUMMARY: COVID-19 caused by SARS-CoV-2 is a life-threatening global pandemic disease that has led to high mortality for over two years. Elderly individuals with comorbidities and immunocompromised patients are particularly at risk. Scientific research efforts are therefore intensively focused on the development and optimization of COVID-19 treatment. Early treatment with SARS-CoV-2-neutralizing monoclonal antibodies has been shown to be effective both in vitro and in clinical practice in patients at high risk of disease progression to severe COVID-19. This paper summarizes the potential clinical benefits of the recently approved monoclonal antibody combination tixagevimab and cilgavimab for COVID-19 prevention and treatment.

KEY WORDS: tixagevimab – cilgavimab – monoclonal antibodies – vaccination – preexposure prophylaxis – therapy – COVID-19 – immunocompromised haematological patient

ÚVOD

Onemocnění COVID-19 *(coronavirus disease 2019)* způsobené SARS-CoV-2 *(severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2)* se objevilo poprvé na konci roku 2019 ve Wu-chanu s následným rozvojem globální pandemie a více než 6 miliony úmrtí [1]. Několik z mutovaných SARS-CoV-2 označených za varianty vzbuzující obavy (Alpha, Delta, Omicron) způsobilo postupné pandemické vlny [2]. V souvislosti s probíhající vlnou varianty Omicron byla popsána řada jejích podlinií lišících se v citlivosti vůči přechozí vakcinaci proti COVID-19 a přirozené imunitě po prodělané infekci. Omicron BA.1, poprvé identifikovaný v Botswaně v listopadu 2021, vedl vzhledem k nízké účinnosti očkování a přirozené imunity po prodělaném COVID-19 k vysoké četnosti průlomových infekcí a nárůstu počtu infikovaných, i když s méně závažným průběhem [3–5]. Varianta BA.2 je oproti BA.1 citlivá k aktivní imunizaci, na rozdíl od variant BA.4 a BA.5, hlášených poprvé začátkem roku 2022 z Jižní Afriky, opět se sníženou citlivostí vůči očkování a přirozené imunitě po prodělané infekci BA.1 [6–8]. Očkování proti COVID-19 obecně představuje účinnou prevenci symptomatického a závažného COVID-19 [9], avšak některé skupiny oslabených jedinců zůstávají vzhledem k neustálé cirkulaci SARS-CoV-2 v populaci v ohrožení [10]. Starší jedinci s ko-

proLékaře.cz | 9.11.2026



Obr. 1. Schéma účinku SARS-CoV-2-neutralizující monoklonální protilátky tixagevimabu-cilgavimabu. Obrázek byl převzat a adaptován z „Proposed therapeutic treatments for COVID-19 targeting viral entry mechanism" by BioRender.com (2021). https://app.biorender.com/biorender-templates.
ACE2 – angiotenzin-konvertující enzym 2; mAb – monoklonální protilátka (*monoclonal antibody*); SARS-CoV-2 – koronavirus 2 způsobující těžký akutní respirační syndrom (*severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2*); TIXA/CILGA – tixagevimab/cilgavimab

morbiditami a imunokompromitovaní pacienti jsou tak vystaveni riziku průlomových infekcí, závažného průběhu a následků COVID-19 a smrti, zvláště v souvislosti s výskytem nových variant s nižší účinností vakcín [9,11–18]. Prolongované infekce a reinfekce způsobené SARS-CoV-2 nezřídka popisované u imunokompromitovaných jedinců navíc mohou samy o sobě vést ke vzniku nových variant [19]. Kromě toho podstatná část celosvětové populace zůstává stále neočkovaná [20], a je tak vystavena zvýšenému riziku hospitalizace a úmrtnosti na COVID-19 ve srovnání s očkovanými jedinci [17,21,22].

Z tohoto důvodu jsou zapotřebí výzkum, který neustále probíhá, a vývoj nových léků s cílem chránit rizikovou populaci a snížit zátěž systémů zdravotní péče. Navzdory určitému pokroku v léčebných možnostech COVID-19, vč. několika vakcín, antivirotik a monoklonálních protilátek, zůstává skupina imunokompromitovaných pacientů s hematologickými malignitami ve zvýšeném riziku komplikovaného, protrahovaného, recidivujícího COVID-19 a smrti [23–28]. Recentně publikovaná data u očkovaných pacientů s hematologickými malignitami, zejména podstupujících B-lymfodepleční terapii, prokázala sníženou imunitní odpověď a zvýšené riziko infekce způsobené SARS-CoV-2, hospitalizace a úmrtí přesahující 10 % [18,29,30].

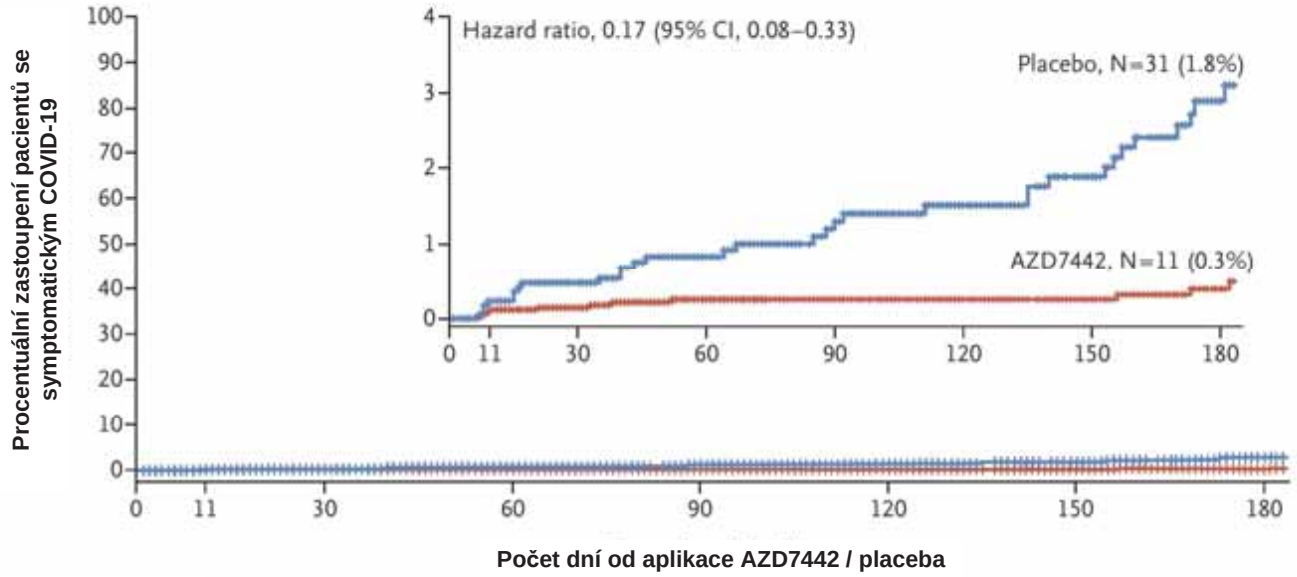
Včasná léčba určitými SARS-CoV-2-neutralizujícími monoklonálními protilátkami a jinou antivirovou terapií se ukázala jako efektivní [13,31–38]. Nicméně jejich účinnost může být omezena vznikem nových variant SARS-CoV-2, zejména Omicron BA.4/5 [4,6,33,39].

V naší souhrnné práci předkládáme výsledky dosavadních studií týkajících se použití kombinace monoklonálních protilátek neutralizujících SARS-CoV-2 – tixagevimabu-cilgavimabu (T+C) – v prevenci a léčbě COVID-19 u definovaných skupin pacientů.

TIXAGEVIMAB-CILGAVIMAB

Tixagevimab-cilgavimab (AZD7442, Catalent, Bloomington, IN, USA), léčivý přípravek s obchodním názvem EVUSHELD, je kombinací dvou plně lidských monoklonálních protilátek neutralizujících SARS-CoV-2 s prodlouženým poločasem, které se současně vážou na odlišné, nepřekrývající se oblasti vazebné domény receptoru virového spike proteinu [40] (obr. 1). Léčivý přípravek je určen pro intramuskulární podání umožňující včasnou intervenci v ambulantním režimu [36,38]. Jeho prodloužený poločas 90 dnů (ve srovnání s kratšími poločasy 18–32 dnů jiných monoklonálních protilátek neutralizujících SARS-CoV-2), vyplývající ze specifických genetických modifikací aminokyselin (YTE: M257Y, S259T, T261E), by potenciálně mohl poskytnout dlouhodobou ochranu proti symptomatickému COVID-19 a zmírnit průběh onemocnění [40–44]. V probíhající studii fáze 1 poskytla jednorázová intramuskulární aplikace 300 mg AZD7442 u zdravých jedinců průměrný neutralizační titr SARS-CoV-2 v séru více než 10krát vyšší než titr rekonvalescentního séra po dobu nejméně 3 měsíců, přičemž 9 měsíců od podání zůstal titr 3× vyšší než u rekonvalescentního séra [40].

Tixagevimab-cilgavimab má *in vitro* v porovnání s ostatními monoklonál-



Počet pacientů v riziku

placebo	1 731	1 680	1 483	1 177	991	856	774	472
AZD7442	3 441	3 323	2 957	2 393	2 054	1 815	1 667	1 044

Obr. 2. Doba do prvního SARS-CoV-2 RT-PCR pozitivního onemocnění po podání tixagevimabu-cilgavimabu (AZD7442) / placeba ve studii PROVENT [41]. Spodní graf ukazuje stejná data na zvětšené ose y.
RT-PCR – polymerázová řetězová reakce v reálném čase (*real-time-polymerase chain reaction*); SARS-CoV-2 – koronavirus 2 způsobující těžký akutní respirační syndrom *(severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2)*

ními protilátkami velmi dobrou neutralizační aktivitu SARS-CoV-2 vč. variant vzbuzujících obavy [40]. Práce porovnávající senzitivitu varianty Omicron BA.1 a BA.2 s různými monoklonálními protilátkami prokázala po aplikaci T+C neutralizaci u 66 % (19/29) a 100 % (29/29) jedinců [45]. Ve srovnání s variantou Delta byly neutralizační titry sníženy výrazněji proti BA.1 (344×) v porovnání s BA.2 (9×). Podobně i další práce prokázaly nižší, ale zachovalou aktivitu T+C proti variantě BA.1 a BA.4/5 ve srovnání s BA.2 [4,46,47].

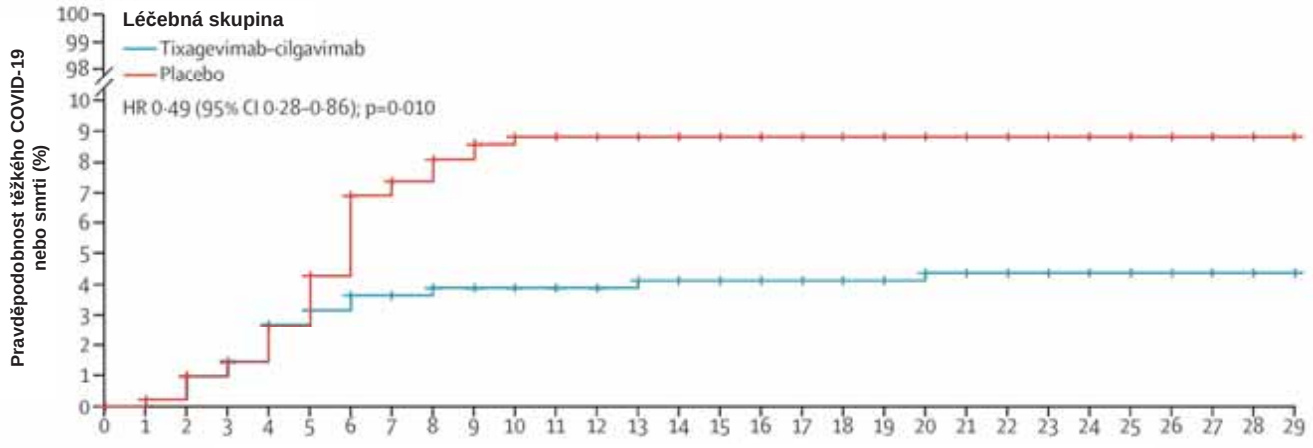
Tixagevimab-cilgavimab získal na základě výsledků studie PROVENT povolení k použití v různých zemích, vč. České republiky, pro prevenci COVID-19 u definované skupiny dospělých a dětí (ve věku 12 let a starších s hmotností alespoň 40 kg) [41,48,49]. Současně již byla publikována data studie fáze 3 TACKLE dokazující efektivitu a bezpečnost kombinace T+C v léčbě COVID-19 u nehospitalizovaných dospělých pacientů s mírným až středně těžkým COVID-19 [44].

TIXAGEVIMAB-CILGAVIMAB V PREEXPOZIČNÍ PROFYLAXI COVID-19

Použití T+C v preexpoziční profylaxi COVID-19 hodnotila u dospělých pacientů randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie fáze 3, PROVENT [41]. Kritérium k zařazení představovalo zvýšené riziko neadekvátní odpovědi na aktivní imunizaci z důvodu věku ≥ 60 let, komorbidity, oslabené imunity nebo intolerance očkování. Zařazeným jedincům byly aplikovány dvě samostatné intramuskulární injekce 150 mg tixagevimabu / 150 mg cilgavimabu nebo placeba. Ze studie byli vyloučeni jedinci s laboratorně potvrzenou infekcí virem SARS-CoV-2 v anamnéze nebo s průkazem protilátek proti SARS-CoV-2 při screeningu.

Primární analýza zahrnovala 5 172 pacientů (T+C – 3 441; 67 % / placebo – 1 731; 33 %). Tixagevimab-cilgavimab významně snížil riziko symptomatického, RT-PCR potvrzeného COVID-19 v porovnání s placebem (8; 0,2 % vs. 17; 1,0 %) (snížení relativního rizika: 76,7 % [95 % CI 46,0–90,0]; p < 0,001). Medián doby sledování po podání přípravku byl 83 dní. Dobu do prvního symptomatického COVID-19 u pacientů v obou ramenech ukazuje obr. 2. Alespoň jedna nežádoucí příhoda byla hlášena s podobnou frekvencí v obou ramenech (35,3 % ve skupině T+C vs. 34,2 % ve skupině s placebem), přičemž většina nežádoucích příhod byla mírné nebo střední intenzity. Nejčastější nežádoucí příhodou s vysokým zájmem sledování byla reakce v místě aplikace studiové medikace se srovnatelným výskytem u pacientů s T+C (2,4 %) vs. placebem (2,1 %). Výskyt závažných nežádoucích příhod byl podobný v obou ramenech (1,4 % vs. 1,3 %), avšak pouze v jednom případě byl hodnocen v souvislosti se studiovou medikací (< 0,1 %). Jednalo se o rozvoj trombózy dolní mezenterické tepny po aplikaci T+C. Všech osm (0,2 %) úmrtí ve studii nesouviselo s podáním studiové medikace.

proLékaře.cz | 9.11.2026



Počet pacientů v riziku

tixagevimab-cilgavimab	431	412	409	407	402	399	396	396	394	394	394	394	394	392	392	391	391	390	390	390	389	389	389	389	389	388	386	385	376	0
placebo	421	420	417	415	410	403	391	389	386	383	381	381	381	381	380	379	379	379	378	379	379	378	378	378	377	377	377	370	365	0

Obr. 3. Doba do těžkého COVID-19 nebo úmrtí z jakékoliv příčiny do 29. dne od podání tixagevimabu-cilgavimabu / placeba ve studii TACKLE [44].

Výsledky studie podporují použití jedné dávky T+C k prevenci symptomatického a závažného COVID-19. Dodatečná analýza s mediánem sledování 6,5 měsíce navíc prokázala snížení relativního rizika vzniku symptomatického onemocnění o 83 % (11/3 441 – 0,3 % případů v rameni s T+C vs. 31/1 731 – 1,8 % případů v rameni s placebem). V rameni s T+C nebyly zaznamenány žádné závažné/kritické případy COVID-19 v porovnání s pěti případy mezi účastníky s placebem [41].

K limitacím studie PROVENT patří nízký počet COVID-19 v menších podskupinách pacientů, vč. imunokompromitovaných jedinců, s omezeným hodnocením účinnosti [41]. Část jedinců navíc byla vyřazena z dlouhodobého sledování z důvodu podstoupení aktivní imunizace proti COVID-19 v průběhu studie.

TIXAGEVIMAB-CILGAVIMAB V LÉČBĚ COVID-19

Efektivita a bezpečnost kombinace monoklonálních protilátek T+C v léčbě COVID-19 byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii TACKLE fáze 3 [44]. Do studie byli zahrnuti dospělí ambulantní nevakcinovaní pacienti s laboratorně potvrzeným lehkým až středně těžkým COVID-19 (stanoveným pomocí RT-PCR nebo antigenním testem v jakémkoliv vzorku z dýchacích cest odebraném 3 dny nebo méně před zařazením). Pro zařazení bylo vyžadováno zahájení studiové léčby do 7 dní od prvních symptomů. Randomizace probíhala 1 : 1 do větve s jednorázovým intramuskulárním podáním buď 300 mg tixagevimabu + 300 mg cilgavimabu, nebo placeba. Primárními cíli studie byly snížení rizika těžkého COVID-19 nebo úmrtí z jakékoliv příčiny až do dne 29 a bezpečnost.

K závažnému COVID-19 nebo úmrtí došlo u 18 (4 %) ze 407 jedinců ve skupině s T+C oproti 37 (9 %) ze 415 účastníků ve skupině s placebem (snížení relativního rizika: 50,5 % [95 % CI 14,6 –71,3]; p = 0,0096) (obr. 3). Absolutní snížení rizika bylo 4,5 % (95 % CI 1,1–8,0; p < 0,0001). Snížení relativního rizika rozvoje těžkého COVID-19 nebo úmrtí korelovalo s dobou podání T+C od nástupu příznaků (≤ 3 dny – 88 % vs. ≤ 7 dní – 50,5 %). K rozvoji respiračního selhání došlo signifikantně méně často ve skupině s T+C ve srovnání se skupinou s placebem (3/405 – 1 % vs. 11/412 – 3 %; snížení relativního rizika: 71,9 % [95 % CI 0,3-92,1]; p = 0,036). Současně bylo ve skupině s T+C méně jedinců hospitalizováno pro COVID-19 oproti skupině s placebem (17/413 – 4 % vs. 40/421 – 10 %). Efektivita byla navíc podpořena rychlejším poklesem nálože SARS-CoV-2 RNA ze stěrů dutiny nosní ve skupině s T+C oproti skupině s placebem [44]. Nežádoucí příhody se vyskytly s podobnou frekvencí v obou ramenech – 29 % ve skupině s T+C oproti 36 % ve skupině s placebem – a byly většinou mírné nebo střední závažnosti. Nejčastější nežádoucí příhodou s vysokým zájmem sledování byla bolest v místě vpichu se stejným výskytem v obou ramenech (2 % vs. 2 %). Závažné nežádoucí příhody hlásilo 33 (7 %) účastníků ve skupině T+C a 54 (12 %) ve skupině s placebem – nejčastěji SARS-CoV-2 pneumonii (5,1 % a 10,9 %). Úmrtí na COVID-19 byla hlášena s menší frekvencí v rameni s T+C oproti skupině s placebem (3; 0,7 % vs. 6; 1,3 %). Studie tak prokázala signifikantní efektivitu na snížení rizika progrese do těžkého COVID-19 nebo smrti a bezpečnost v případě časného podání T+C oproti placebu u ambulantních nevakcinovaných dospělých.

Výsledky studie z pohledu hodnocení efektivity T+C v léčbě COVID-19 u imunokompromitovaných osob byly limitovány jejich nízkým počtem v analýze a dále vyřazením očkovaných jedinců. Účinnost T+C u varianty Omicron SARS-CoV-2 nelze ze studie odvodit vzhledem k období probíhajícího náboru. Virové sekvenování u 413 jedinců v rameni s T+C a 421 jedinců s placebem totiž prokázalo nejčastější výskyt variant Alfa (60 %), Gama (20 %), Delta (15 %) a Lambda (5 %).

TIXAGEVIMAB-CILGAVIMAB V PREEXPOZIČNÍ PROFYLAXI A LÉČBĚ COVID-19 U IMUNOKOMPROMITOVANÝCH PACIENTŮ

V literatuře doposud chybí dostatek robustních dat z reálné klinické praxe týkající se účinnosti a bezpečnosti preexpozičního použití T+C u imunokompromitovaných pacientů s aktivní imunizací proti COVID-19, vč. jeho použití v případě průlomových infekcí, během pandemie variantou Omicron.

Efektivitu v protilátkové odpovědi a inhibiční schopnosti T+C po preexpozičním profylaktickém podání v celkové dávce 150 mg vs. 300 mg aplikované intramuskulárně u 52 pacientů s hematologickou malignitou (46 % příjemců krvetvorných kmenových buněk nebo CAR-T buněk) sledovala prospektivní studie provedená na Memorial Sloan Kettering Cancer Center [50]. Hladina IgG protilátek proti *spike* proteinu SARS-CoV-2 byla měřena před a po aplikaci (medián: 33 dní) s hodnocením procentuální inhibiční schopnosti pomocí virus neutralizačního testu s pozitivní *cut-off* hodnotou 30 %. Pacienti s celkovou dávkou 300 mg T+C (42 %) dosáhli signifikantně vyšší neutralizace Omicron-receptorové domény (p = 0,003) ve srovnání se skupinou léčenou pouze 150 mg T+C. Devět z deseti (90 %) jedinců s vyšší dávkou přesáhlo neutralizační kapacitu nad stanovený *cut-off*. COVID-19 rozvinuli 2 pacienti s dávkou 150 mg, oba byli symptomaticky řešeni ambulantně a událost přežili. Podobně další unicentrická prospektivní studie sledovala u imunokompromitovaných pacientů vývoj hladiny protilátek po aplikaci T+C v jednorázové dávce 150 mg [51]. Celkem bylo zařazeno 18 očkovaných pacientů s roztroušenou sklerózou na B-lymfodepleční léčbě (ocrelizumab/ofatumumab) s nízkou imunitní odpovědí po vakcinaci. Všichni pacienti odpověděli na podání T+C signifikantním zvýšením hladiny protilátek (průměrné zvýšení o 237 IU/ml; p < 0,001). V neposlední řadě jiná prospektivní observační studie srovnávala změnu koncentrace protilátek proti *spike* proteinu SARS-CoV-2 a ACE2 neutralizační inhibici ve vzorcích plazmy u 61 očkovaných příjemců transplantátu solidního orgánu před a po intramuskulární aplikaci 300 mg T+C [52]. Sledované parametry byly měřeny proti variantám SARS-CoV-2 vč. Omicron BA.1 a BA.2. Medián mezikvartilového rozpětí koncentrace protilátek se signifikantně po T+C zvýšil ze 424 na 3394,5 U/ml (p < 0,001) a ACE2 neutralizační inhibice se zvýšila ze 46 % na 100 % (p < 0,001). Podíl jedinců s neutralizační inhibicí proti variantě Omicron BA.1, respektive BA.2, se po T+C zvýšil z 8 % na 16 % (p = 0,06), respektive ze 7 % na 72 % (p < 0,001).

Klinická odpověď na podání T+C byla mimo jiné hodnocena v recentně publikované práci s přispěním řady českých hematologických center analyzující průběh varianty Omicron COVID-19 u 593 pacientů s hematologickou malignitou zařazených do mezinárodního registru EPICOVIDEHA [18]. Mortalita činila u hospitalizovaných jedinců 16,5 % (51/309), z nich u 96 % v souvislosti s COVID-19. Podání T+C nebo sotrovimabu bylo na rozdíl od jiných monoklonálních protilátek spojeno v případě kritické infekce s nižším rizikem mortality (HR 0,13 [95 % CI 0,02–0,61]; p = 0,010). Výskyt průlomové infekce COVID-19 u příjemců transplantátu solidního orgánu byl hodnocen v retrospektivní studii porovnávající kohortu 222 pacientů s T+C v preexpoziční profylaxi a kohortu 222 očkovaných pacientů bez podání T+C [53]. Jedinci byli sledováni v průměru 67 ± 18 dnů. Celá 60denní incidence průlomové infekce byla signifikantně nižší ve skupině s T+C v porovnání s kontrolní skupinou (1,8 % vs. 4,7 %; p = 0,045). Nežádoucí příhody se vyskytovaly zřídka (4 %) a většina z nich byla mírná. U příjemců transplantovaných ledvin a jater nedošlo po podání přípravku k žádné významné změně v sérovém kreatininu nebo v parametrech jaterního metabolizmu. Preexpoziční podání T+C tedy bylo u příjemců transplantátu solidního orgánu během vlny Omicron bezpečné a signifikantně efektivní ve smyslu snížení rizika průlomové infekce v porovnání s věkově odpovídající očkovanou kontrolní skupinou. Hospitalizace nebo úmrtí na infekci způsobenou SARS-CoV-2 se podobně jako v předchozích studiích vyskytovaly méně ve skupině s T+C ve srovnání s kontrolní skupinou (0,5/0 % vs. 2,3/1,8 %).

ZÁVĚR

COVID-19 představuje celosvětové pandemické onemocnění významně zhoršující míru přežití zejména imunokompromitovaných pacientů. Aktivní imunizace či prodělaná infekce u těchto jedinců často nevede k dostatečné imunitní odpovědi, případně je tato oslabena z důvodu probíhající imunosupresivní léčby. I přes v současnosti dostupnou profylaxi a léčbu infekce SARS-CoV-2, zahrnující vakcíny, antivirotika, monoklonální protilátky a rekonvalescentní plazmu, zůstává COVID-19 u imunokompromitovaných nemocných s horším průběhem a vyšší mortalitou v porovnání s běžnou populací. Preparát tixagevimab-cilgavimab představuje kombinaci SARS-CoV-2-neutralizujících monoklonálních protilátek s ověřeným bezpečnostním profilem a potenciálem snížení rizika nákazy, zmírnění průběhu onemocnění COVID-19 a redukci mortality u vybrané skupiny vysokorizikových pacientů s hematologickými malignitami, převážně

proLékaře.cz | 9.11.2026

lymfoproliferativním onemocněním na B-lymfodepleční léčbě, příjemců CAR-T lymfocytů nebo hemopoetických kmenových buněk, po transplantaci solidního orgánu či se závažným primárním imunodeficitem. Aplikace T+C by měla být časována co nejdříve, nejlépe v období před zahájením léčby onkologického onemocnění. Předností T+C je jeho prodloužené působení a do značné míry zachovalá inhibiční aktivita různých variant viru SARS-CoV-2.

Literatura

1. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard https://covid19.who.int/. (přístupné: 17.06.2022).
2. Centers of Disease Control and Prevention. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html#anchor_1632154493691. (přístupné: 17.06.2022).
3. Nealon J, Cowling BJ. Omicron severity: milder but not mild. Lancet. 2022;399:412–413.
4. Dejnirattisai W, Huo J, Zhou D, et al. SARS-CoV-2 Omicron-B.1.1.529 leads to widespread escape from neutralizing antibody responses. Cell. 2022;185:467–484.
5. McCallum M, Czudnochowski N, Rosen LE, et al. Structural basis of SARS-CoV-2 Omicron immune evasion and receptor engagement. Science. 2022;375:864–868.
6. Nutalai R, Zhou D, Tuekprakhon A, et al. Potent cross-reactive antibodies following Omicron breakthrough in vaccinees. Cell. 2022;185(12):2116–2131.e18.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: SARS-CoV-2 Omicron sub-lineages BA.4 and BA.5. https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-sars-cov-2-omicron-sub-lineages-ba4-and-ba5. (přístupné: 17.06.2022).
8. Iketani S, Liu L, Guo Y, et al. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. Nature. 2022;604(7906):553–556.
9. Piechotta V, Harder T. Waning of COVID-19 vaccine effectiveness: individual and public health risk. Lancet. 2022;399:887–889.
10. WHO Working Group on the Clinical Characterisation Management of COVID-19 Infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. Lancet Infect Dis. 2020;20:e192–e197.
11. Juthani PV, Gupta A, Borges KA, et al. Hospitalisation among vaccine breakthrough COVID-19 infections. Lancet Infect Dis. 2021;21:1485–1486.
12. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. BMC Infect Dis. 2021;21:855.
13. Dougan M, Nirula A, Azizad M, et al. Bamlanivimab plus etesevimab in mild or moderate COVID-19. N Engl J Med. 2021;385:1382–1392.
14. Antonelli M, Penfold RS, Merino J, et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. Lancet Infect Dis. 2022;22:43–55.
15. Agrawal U, Katikireddi SV, McCowan C, et al. COVID-19 hospital admissions and deaths after BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 vaccinations in 2·57 million people in Scotland (EAVE II): a prospective cohort study. Lancet Respir Med. 2021;9:1439–1449.
16. Hippisley-Cox J, Coupland CA, Mehta N, et al. Risk prediction of covid-19 related death and hospital admission in adults after COVID-19 vaccination: national prospective cohort study. BMJ. 2021;374:n2244.
17. Egan C, Turtle L, Thorpe M, Harrison EM, Semple MG, Docherty AB. Hospital admission for symptomatic COVID-19 and impact of vaccination: analysis of linked data from the Coronavirus Clinical Information Network and the National Immunisation Management Service. Anaesthesia. 2022;77:605–608.
18. Blennow O, Salmanton-García J, Nowak P, et al. Outcome of infection with omicron SARS-CoV-2 variant in patients with hematological malignancies: An EPICOVIDEHA survey report. Am J Haematol. 2022. doi: 10.1002/ajh.26626. Online ahead of print.
19. Kemp SA, Collier DA, Datir RP, et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. Nature. 2021;592:277–282.
20. Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) vaccinations. https://ourworldindata.org/covid-vaccinations. (přístupné: 17.06.2022).
21. Danza P, Koo TH, Haddix M, et al. SARS-CoV-2 infection and hospitalization among adults aged ≥18 years, by vaccination status, before and during SARS-CoV-2 B.1.1.529 (omicron) variant predominance – Los Angeles County, California, November 7, 2021– January 8, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71:177–181.
22. Iacobucci G. Covid-19: How is vaccination affecting hospital admissions and deaths? BMJ. 2021;374:n2306.
23. Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. Blood. 2020;136(25):2881–2892.
24. Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, et al. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). J Hematol Oncol. 2021;14(1):168.
25. Marchesi F, Salmanton-García J, Emarah Z, et al. COVID-19 in adult acute myeloid leukemia patients: a long-term followup study from the European Hematology Association survey (EPICOVIDEHA). Haematologica. 2022. doi: 10.3324/haematol.2022.280847. Online ahead of print.
26. Busca A, Salmanton-García J, Corradini P, et al. COVID-19 and CAR T cells: a report on current challenges and future directions from the EPICOVIDEHA survey by EHA-IDWP. Blood Adv. 2022;6(7):2427–2433.
27. Weinbergerova B, Mayer J, Kabut T, et al. Successful early treatment combining remdesivir with high-titer convalescent plasma among COVID-19-infected hematological patients. Hematol Oncol. 2021;39(5):715–720.
28. Šušol O, Hájková B, Mihályová J, et al. Prvních 50 COVID-19 pozitivních pacientů na Klinice hematoonkologie Fakultní nemocnice Ostrava v roce 2020. Transfuze Hematol. Dnes. 2021;27(4):323-329.
29. Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, et al. COVID-19 in vaccinated adult patients with hematological malignancies: preliminary results from EPICOVIDEHA. Blood. 2022;139(10):1588–1592.
30. Weinbergerová B, Demel I, Víšek B, et al. Successful early use of anti-SARS-CoV-2 monoclonal neutralizing antibodies in SARS-CoV-2 infected hematological patients – A Czech multicenter experience. Hematol Oncol. 2022;40(2):280–286.
31. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. N Engl J Med. 2021;385:1941–1950.
32. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGEN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with COVID-19. N Engl J Med. 2021;385:e81.
33. National Institutes of Health. Therapeutic management of nonhospitalized adults with COVID-19. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/nonhospitalized-adults--therapeutic-management/.(přístupné: 17.06.2022).
34. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with COVID-19. N Engl J Med. 2022;386:1397–1408.
35. Kmietowicz Z. Covid-19: Monoclonal antibodies authorised in US as alternative to vaccines for certain groups. BMJ. 2021;375:n3064.
36. Dougan M, Nirula A, Azizad M, et al. Bamlanivimab plus etesevimab in mild or moderate Covid-19. N Engl J Med. 2021;385(15):1382–1392.
37. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(3):238–251.
38. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. N Engl J Med. 2021;385(21):1941–1950.
39. VanBlargan LA, Errico JM, Halfmann PJ, et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. Nat Med. 2022;28: 490–495.

40. Loo YM, McTamney PM, Arends RH, et al. The SARS-CoV-2 monoclonal antibody combination, AZD7442, is protective in nonhuman primates and has an extended half-life in humans. Sci Transl Med. 2022;14(635):eabl8124.
41. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for prevention of Covid-19. N Engl J Med. 2022;386(23):2188–2200.
42. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, et al. Subcutaneous REGEN-COV antibody combination to prevent COVID-19. N Engl J Med. 2021;385:1184–1195.
43. US Food and Drug Administration. Fact sheet for health care providers: emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab and etesevimab. https://www.fda.gov/media/145802/download. (přístupné: 17.06.2022).
44. Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med. 2022;S2213-2600(22)00180-1.
45. Bruel T, Hadjadj J, Maes P, et al. Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies. Nature medicine. 2022;doi: 10.1038/s41591-022-01792-5. Online ahead of print.
46. Dong J, Zost S, Greaney A, et al. Genetic and structural basis for recognition of SARS-CoV-2 spike protein by a two-antibody cocktail. Nature Microbiol. 2021;6:1233–1244.
47. Tuekprakhon A, Huo J, Nutalai R, et al. Further antibody escape by Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. bioRxiv. doi: https://doi.org/10.1101/2022.05.21.492554.
48. US Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for Evusheld™ (tixagevimab co-packaged with cilgavimab). https://www.fda.gov/media/154701/download. (přístupné: 17.06.2022).
49. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Rozhodnutí o dočasném povolení distribuce, výdeje a používání neregistrovaného humánního léčivého přípravku EVUSHELD. https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/2022/03/Rozhodnuti-o-docasnem-povoleni-distribuce-vydeje-a-pouzivani-neregistrovaneho-humanniho-LP-EVUSHELD.pdf. (přístupné: 17.06.2022).
50. Stuver R, Shah GL, Korde NS, et al. Activity of AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) against Omicron SARS-CoV-2 in patients with hematologic malignancies. Cancer Cell. 2022;S1535-6108(22)00218-5.
51. Conte WL, Golzarri-Arroyo L. Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld) boosts antibody levels to SARS-CoV-2 in patients with multiple sclerosis on b-cell depleters. Mult Scler Relat Disord. 2022;63:103905.
52. Karaba AH, Kim JD, Chiang TPY, et al. Omicron BA.1 and BA.2 neutralizing activity following pre-exposure prophylaxis with Tixagevimab plus Cilgavimab in vaccinated solid organ transplant recipients. medRxiv. doi: 2022.05.24.22275467.
53. Jurdi AA, Morena L, Cote M, Bethea E, Azzi J, Riella LV. Tixagevimab/cilgavimab pre-exposure prophylaxis is associated with lower breakthrough infection risk in vaccinated solid organ transplant recipients during the Omicron wave. medRxiv. doi:10.1101/2022.05.17.22274980.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ O KONFLIKTU 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 farmaceutickou firmou.

PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

WB – příprava první verze, revize rukopisu
KT, MJ – připomínkování a kontrola všech verzí rukopisu

Do redakce doručeno dne: 20. 6. 2022.
Přijato po recenzi dne: 25. 8. 2022.

MUDr. Barbora Weinbergerová, Ph.D.
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: weinbergerova.barbora@fnbrno.cz