

Je možno ovlivnit vznik a průběh infekce covid-19? (Výsledky studie u zdravotníků ve FN Ostrava)

Jaromír Bystroň, Tomáš Balner, Jana Kačorová a spol.

Oddělení alergologie a klinické imunologie FN Ostrava a Lékařská fakulta Ostravské univerzity

Pilotní monocentrická studie vyhodnotila účinek přípravku Imunor na prevenci vzniku onemocnění covid-19 u 51 zdravotních sester ve Fakultní nemocnici Ostrava v období třetí vlny pandemie covidu-19 (varianta delta) v České republice. Primárním cílem studie bylo zjistit, zda pravidelné podávání přípravku Imunor po dobu 1 měsíce, po dobu 2 měsíců a v období 1 měsíc po ukončení podávání přípravku zabrání vzniku infekce SARS-CoV-2 u zdravotních sester pracujících v ambulantních a lůžkových provozech nemocnice v rizikovém prostředí možného kontaktu s pacienty s onemocněním covid-19. Sekundárním cílem studie bylo vyhodnotit, zda při onemocnění covidem-19 bude průběh onemocnění mírnější. Rovněž byla sledována potřeba hospitalizace studijních subjektů pro covid-19 a celková snášenlivost studijního přípravku. Jako kontrolní soubor byl použit soubor ostatních zdravotních sester pracujících ve stejné nemocnici, u kterých bylo v průběhu studie zahájeno očkování proti SARS-CoV-2.

V celém období průběhu studie (po dobu aplikace léčby a následného 1 měsíce po ukončení léčby) došlo pouze u 2 zdravotních sester k lehkému průběhu onemocnění covid-19, které nevyžadovalo hospitalizaci, pacientky byly jen izolovány po 2 týdny v domácím prostředí se symptomatickou léčbou a po 2 týdnech opět nastoupily do plné pracovní zátěže. Statistickou analýzou byl potvrzen statisticky vysoce významný preventivní efekt ($p \leq 0,00001$) po dobu 70 % dnů trvání studie. Ve zbývajících 30 % dnů (kdy byla v pracovní neschopnosti vždy jen 1 sestra) nebylo možno statistickou významnost vyjádřit pro malý počet studijních subjektů.

Klíčová slova: covid-19, dialyzovaný extrakt leukocytů-DLE (Imunor®), prevence, přirozená imunita.

Is it possible to influence the onset and course of COVID-19 infection?

(Results of a study by nurses at the University Hospital Ostrava)

A pilot monocentric study evaluated the effect of Imunor on the prevention of COVID-19 in 51 nurses at the University Hospital Ostrava during the third wave of the COVID-19 pandemic (delta variant) in the Czech Republic. The primary objective of the study was to determine whether regular administration of Imunor for 1 month, 2 months, and 1 month after discontinuation prevented SARS-CoV2 infection in nurses working in outpatient and inpatient settings in high-risk environments with patients with COVID-19. The secondary objective of the study was to evaluate whether the course of the disease would be milder in COVID-19. The need for hospitalization of study subjects for COVID-19 and the overall tolerability of the study preparation were also monitored. A set of other nurses working at the same hospital who were vaccinated against SARS-Cov2 during the study was used as a control. Throughout the study period (during treatment and 1 month after treatment), only 2 nurses experienced a mild course of COVID-19 disease that did not require hospitalization, patients were only isolated for 2 weeks at home with only symptomatic treatment. and after 2 weeks they returned to full workload. Statistical analysis confirmed a statistically highly significant preventive effect ($p \leq 0.00001$) for 70% of the study days. In the remaining 30% of days (when there was always only 1 nurse on incapacity for work), it was not possible to express statistical significance for a small number of study subjects.

Key words: COVID-19, dialysis leukocyte extract-DLE (Imunor®), prevention, innate immunity.

Úvod

„Na počátku bylo slovo...“ začíná nejrozšířenější kniha na světě – Bible. Na počátku tohoto sdělení byla žádost redakce o kazuistické sdě-

lení s imunologickou tematikou. Nejžhavějším imunologickým tématem současné doby je bezesporu pandemie onemocnění covid-19 a autoři tohoto sdělení se pokusili jako kazuis-

tické sdělení podat „příběh jedné studie“. Takže v tomto sdělení nejde o souhrnnou závěrečnou zprávu (ta je zaslána na SÚKL) ani o původní práci podrobně popisující studii dle příslušných

kritérií (bude publikována v jiném časopise), ale o seznámení s medicínskou i vědecko-administrativně-publikační problematikou provedení studie, která se zaměřuje na prevenci nově vzniklého onemocnění.

Pandemie koronavirové infekce – SARS-CoV-2, která vyvolává onemocnění covid-19, postavila naše zdravotnictví před těžký úkol, jak toto onemocnění zvládnout. Veškeré úsilí bylo zaměřeno na izolaci nakažených a zvládnutí závažných stavů onemocnění, které vyčerpávaly kapacity našich zdravotnických zařízení i samotných zdravotníků. Poněkud opomíjený byl jeden ze základních principů zvládnutí jakýchkoliv chorob – prevence. V tomto směru se prosazovala jen ochrana dýchacích cest rouškami, respirátory a omezení kontaktu mezi lidmi. S nadějí se vzhlíželo k vakcinaci, která se urychleně, překotně vyvíjela a v rekordních časech se dostala do klinické praxe, přestože nebyly doloženy, dle medicíny založené na důkazech, dvojité zaslepené placebo kontrolované studie. Prakticky žádná pozornost nebyla věnována preventivním opatřením zaměřeným na posílení přirozené obranyschopnosti, přestože průběh pandemie jednoznačně naznačoval, že osoby s přirozeně velmi dobře fungující přirozenou imunitou – děti a mladí dospělí nezatížení chronickými chorobami, zvládali onemocnění covid-19 bez nebo s minimální klinickou manifestací. Rovněž četná aktuální odborná literatura poskytovala hlavně přehledové články zabývající se epidemiologií, diagnostikou a léčbou především těžkých stavů vyvolaných infekcí virem SARS-CoV-2 zaplňujících naše nemocniční oddělení a jednotky intenzivní péče (1, 2, 3). Tato literatura se minimálně věnovala dostupným imunomodulačním přípravkům, které mohou příznivě ovlivnit přirozenou lidskou imunitu při kontaktu s virem na počátku případné infekce. Přirozená imunita (dobře fungující bariérová funkce kůže a sliznic a imunokompetentní buňky první linie přirozené imunity) dokáže reagovat na invadující virovou infekci, a pokud není infekční nálož příliš robustní a pokud je imunitní systém v dobré kondici, zvládá tuto infekci běžnými mechanismy přirozené imunity.

Autor studie vychází z více než 20letých zkušeností s přípravkem Imunor® – publikovaných především v české odborné literatuře (4) – v indikacích recidivujících, převážně virových

infekcí různých systémů – hlavně astmatiků s exacerbacemi navozenými virovými chorobami. Tyto zkušenosti odpovídají i podobným zkušenostem v odborných sděleních publikovaných mimo Českou republiku (5–9).

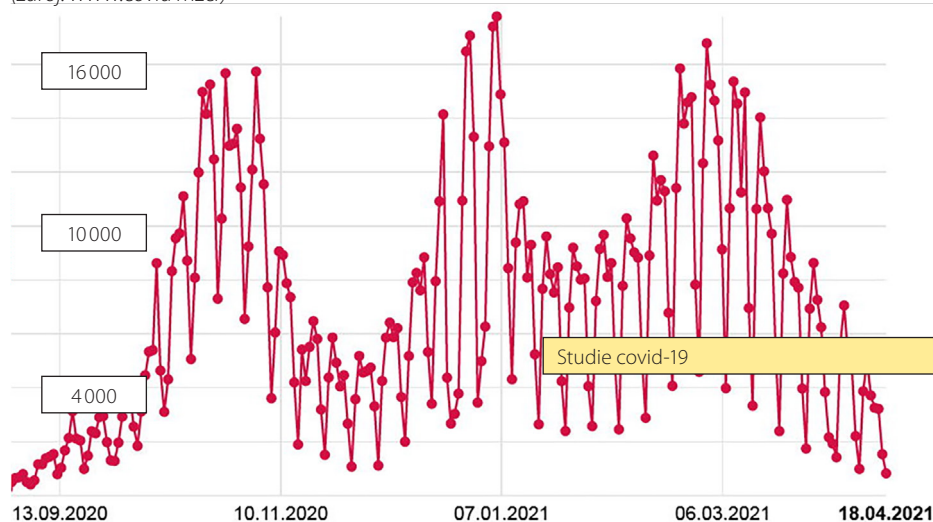
Jedná se o velmi dobře tolerovaný lék, nejsou známy žádné významnější nežádoucí účinky, nemá žádné známé interakce s jinými léčivy.

Studie byla definovaná jako Pilotní monocentrická studie fáze IV hodnotící klinický efekt perorální imunomodulační léčby přípravkem Imunor® v prevenci vzniku onemocnění covid-19. Schválena SÚKL ČR a EK FN Ostrava id. č. protokolu: FNO-Imunor-2020 EudraCT number: 2020-005524-11. Fáze studie: IV. Verze protokolu: Verze 2.0, Datum: 14. 12. 2020. Zadavatel: Fakultní nemocnice Ostrava (FNO), 17. listopadu 1790, Ostrava-Poruba, 708 52, provedení: Oddělení alergologie a klinické imunologie (OAKI) FNO.

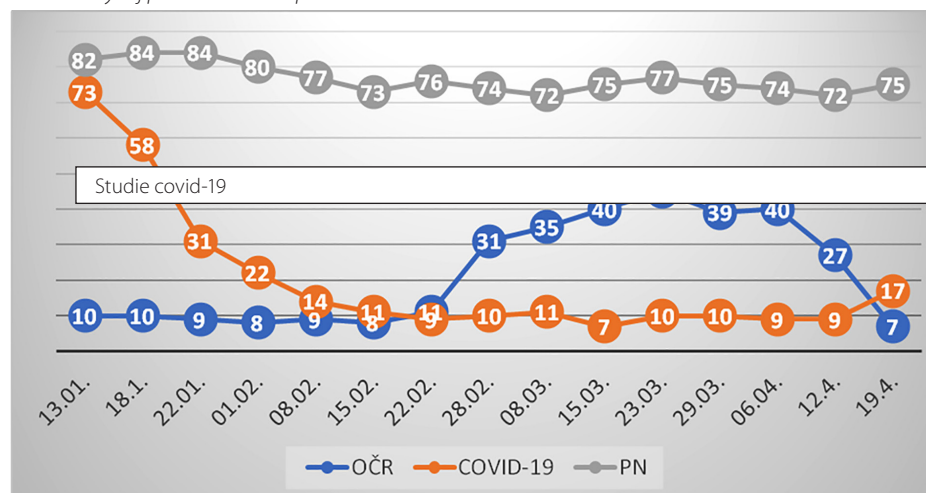
Studie byla uskutečněna v období leden–duben 2021, kdy v České republice probíhala 3. vlna pandemie onemocnění covid-19 (hlavně varianta delta) a denně bylo zaznamenáváno přes 10 000 nových onemocnění, tj. 100 nemocných na 100 000 obyvatel (graf 1).

V této době bylo zaznamenáno i výrazné zatížení nemocničních zařízení, která byla zahlcena pacienty s infekcí SARS-CoV-2, nemocniční oddělení musela být reprofilovaná pro ošetřování těchto pacientů. Všeobecně ještě nebyla v běhu systematická vakcinace, ale u zdravotníků byla od počátku roku 2021 zahájena 1. aplikace vakcíny proti SARS-CoV-2. Přes veškerá opatření byla značná nemocnost zdravotnického personálu v nemocnicích – hlavně zdravotních sester, které odcházely pro pracovní neschopnost do domácí péče, případně při těžkém průběhu infekce vyžadovaly hospitalizace s veškerou potřebnou léčbou, kterou vyžadovala závažnost onemocnění (graf 2).

Graf 1. Denní přehled nových onemocnění covid-19 v ČR v období studijního sledování (zdroj: www.covid.mzcr)



Graf 2. Vývoj pracovní neschopnosti zdravotních sester ve FN Ostrava



Studijní soubor

Do studie byli vyzváni dobrovolníci z řad zdravotníků FNO, kteří ještě neprodělali onemocnění covid-19 a nebyli ani vakcinováni proti viru SARS-CoV-2. Zařazení byli pouze dobrovolníci, kteří splnili všechna vstupní kritéria a současně žádné z vylučovacích kritérií a podpisem potvrdili informovaný souhlas. Do studie se dobrovolně přihlásilo 54 subjektů. Jednalo se o 3 lékaře a 51 sester. Vzhledem k tomu, že lékaři byli jen tři, nebyli do vyhodnocení zahrnuti. Analyzovány dále jsou tedy pouze zdravotní sestry. Z 51 zúčastněných sester bylo 33 (64,7 %) zařazeno jako ambulantní sestra a 18 (35,3 %) jako sestra u lůžka. Z hlediska pohlaví se jednalo o 50 (98 %) žen a jednoho muže (2 %). Průměrný věk probandů byl 46,5 roku. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi jednotlivými skupinami sester podle zařazení.

V tabulkách 1 a 2 jsou uvedeny anamnestické záznamy o poruchách imunitního systému a o chronických onemocněních ve studijním souboru. Podobný rozbor nebyl proveden u kontrolního souboru (všech ostatních sester ve FNO), aby bylo možno srovnat frekvenci výskytu těchto onemocnění v obou souborech, ale chce dokumentovat, že se nejednalo o uměle vybraný soubor pro potřebu studie, ale o dobrovolníky z řad zdravotních sester uznaných pro plnou pracovní schopnost ve zdravotnickém zařízení i s jejich základními chorobami, které jsou účinně léčebně kontrolovány a umožňující jejich plné pracovní zapojení.

Anamnéza chronického onemocnění dýchacích cest před Návštěvou 1 byla zaznamenána u zhruba 12 % sester se zařazením ambulance a u 22 % sester u lůžka. Rozdíl podílu sester s onemocněním není mezi skupinami sester statisticky významný (p -hodnota $\leq 0,09$). S výjimkou 1x uvedené diagnózy CHOPN a v jednom případě ne zcela specifikované dg. RIDC byly všechny ostatní dg asthma bronchiale.

Anamnéza hypertenze před Návštěvou 1 byla zaznamenána u celkem 6 (18,2 %) sester se zařazením ambulance a u 1 (5,5 %) sestry se zařazením u lůžka. Rozdíl podílu sester s onemocněním je mezi skupinami sester statisticky významný (p -hodnota $\leq 0,009$).

Tab. 1. Anamnestické záznamy poruchy imunitního systému u studijního souboru

Diagnózy anamnézy poruchy imunitního systému před Návštěvou 1			
Diagnóza	Zařazení		Celkem
	Ambulance	U lůžka	
Alergická rýma	3	2	5
Alergie		3	3
Asthma bronchiale	4	4	8
Autoimunitní thyreoiditida	1		1
Celiakie	1		1
CHOPN	1		1
Recidivující infekce dýchacích cest (RIDC)		1	1
Revmatoidní artritida		1	1
Selektivní deficit IgA	1		1
Sjögrenův sy		1	1
Suspektní imunodeficit		1	1
Ulcerózní kolitida	1		1
Urtikarie		1	1
Povirový únavový stav		1	1
Celkem	12	15	27

Tab. 2. Anamnéza chronického onemocnění dýchacích cest u studijního souboru

Anamnéza chronického onemocnění dýchacích cest před Návštěvou 1						
Zařazení	Ano		Ne		Celkem	
	Počet	%	Počet	%	Počet	%
Ambulance	5	12,1	28	87,9	33	100
U lůžka	5	22,2	13	77,8	18	100
Celkem	10	15,7	41	84,3	51	100

- Anamnéza jiná kardiovaskulární onemocnění před Návštěvou 1 byla zjištěna u 3 (9,1 %) sester se zařazením ambulance. U sester se zařazením u lůžka nebyl potvrzen ani jeden výskyt.
- Anamnéza diabetes mellitus před Návštěvou 1 byla zjištěna u 1 (5,5 %) sestry se zařazením u lůžka. U sester se zařazením ambulance nebyl potvrzen ani jeden výskyt.
- Anamnéza obezita před Návštěvou 1 nebyla zaznamenána u žádné ze studijních sester. Pouze jedna sestra (3,0 %) se zařazením ambulance uvedla, že kouří. Ostatní sestry uvedly, že nekouří.

Výsledky SARS-CoV-2 testování před Návštěvou 1

Jedna sestra (5,5 %) se zařazením u lůžka byla před návštěvou testována, a to RT-PCR testem s negativním výsledkem. Ze sester se zařazením ambulance bylo testováno před první návštěvou 6 sester (18,2 %), a to čtyři RT-PCR testem (tři výsledky byly negativní, jeden byl pozitivní – v době testu bez klinických příznaků onemocnění a v době zahájení studie rovněž bez klinických projevů onemocnění) a dvě sestry antigenními testy, obě s negativním výsledkem.

Kontrolní soubor

Jako kontrolní soubor pro statistické vyhodnocení byly vyhodnoceny všechny ostatní zdravotní sestry FNO, které se neúčastnily klinické studie s Imunorem, tj. 1 534 (stav sester ve FNO k 4. 1. 2021) bez 51 (zařazených do souboru studie s Imunorem) = **1483**. Do této skupiny byly započteny i sestry, které byly na pracovní neschopnosti nebo na OČR z jiných důvodů (bez covidu-19) a byly v domácí izolaci s menším rizikem pandemické nákazy. Od počátku roku 2021 začala ve FN Ostrava intenzivní kampaň na očkování zdravotníků, takže **v kontrolním souboru sester bylo v období leden–duben 2021 – kdy probíhalo studijní sledování – aplikováno 1 250 očkovačích dávek, bez rozlišení typu a počtu dávek u jednotlivých sester. Ve studijním souboru nebyla žádná ze sester v průběhu studijního sledování očkovaná proti SARS-CoV-2 infekci.**

Studijní soubor zdravotních sester se jeví jako reprezentativní, protože se jedná o skupinu zdravotnických pracovníků stejného věkového složení, stejného profesního zařazení, fyzického a psychického zatížení a tím i stejného rizika styku s pacienty s potenciálním výskytem koronavirové infekce.

Tab. 3. Hlášení neúčastí zdravotních sester na pracovištích FNO

Datum	4/I	13/I	18/I	22/I	1/II	8/II	15/II	22/II	28/II	8/III	15/III	23/III	29/III	6/IV	12/IV	19/IV	26/IV	3/V
OČR	2	10	10	9	8	9	8	11	31	35	40	45	39	40	27	7	1	1
Covid-19+	99	73	58	31	22	14	11	9	10	11	7	10	10	9	9	17	16	16
Jiná PN		82	84	84	80	77	73	76	74	72	75	75	74	72	75	75	76	76

Vysvětlivky: OČR: pracovní nepřítomnost pro nespecifikované ošetření člena rodiny, covid-19: pracovní neschopnost pro onemocnění s potvrzením covidu-19, Jiná PN: nespecifikovaná pracovní neschopnost (mimo covid-19+). Celkový počet zdravotních sester ve FNO k 4. 1. 2021: 1534

Pracovní neschopnost při potvrzeném onemocnění covid-19 byla jak ve studijním, tak v kontrolním souboru minimálně 2 týdny. Nemocnost této skupiny pracovníků byla pravidelně sledovaná vedením FNO a přesné aktuální počty pracovní neschopnosti celkové i specifické na onemocnění covid-19 byly pravidelně 1× týdně hlášeny vrchními sestrami jednotlivých oddělení a klinik FNO na pravidelná zasedání Krizového štábu FNO a jsou uvedeny v tabulce 3 a grafu 2.

Cíl klinického hodnocení

Primárním cílem studie bylo zjištění preventivního účinku přípravku Imunor u zdravých dobrovolníků (zdravotníků-lékařů, sester), u kterých se dá předpokládat přechodné sekundární oslabení buněčné přirozené imunity enormním pracovním vytížením a pobytem v prostředí s rizikem kontaktu s pozitivními pacienty s klinickou manifestací onemocnění covid-19 vyžadující pracovní neschopnost případně hospitalizaci a podpůrnou léčbu. Účinnost léčby přípravkem Imunor byla vyhodnocena skrze porovnání četnosti klinicky manifestních subjektů léčených preventivní dávkou Imunoru se souborem zdravotníků bez prevence Imunorem.

Jako sekundární cíle studie byly vyhodnoceny:

- účinnost preventivního podávání Imunoru na závažnost klinických potíží vyvolaných onemocněním covid-19 na základě klinických projevů,
- podíl pacientů, u kterých došlo v průběhu sledování k přechodu do středně těžké formy onemocnění vyžadující hospitalizaci,
- podíl zhoršení pacientů, kteří přešli do těžké formy onemocnění s potřebou podpůrné plicní ventilace,
- doba hospitalizace,
- výskyt nežádoucích příhod.

Po studijních subjektech nebyl vyžadován negativní test na covid-19, protože ani

Tab. 4. Reportované počty dávek podle zařazení sester

Zařazení	Počet dávek podle zařazení sester					
	Čtyři		Osm		Celkem	
	Počet	%	Počet	%	Počet	%
Ambulance	3	9,1	30	90,9	33	100
U lůžka	4	22,2	14	77,8	18	100
Celkem	7	13,7	44	86,3	51	100

Lze konstatovat, že statisticky významně převažuje v obou skupinách sester počet dávek 8 (p -hodnota_{max} $\leq 2,7 \times 10^{-8}$).

tento **test nevylučuje, že mohli v dřívějším období prodělat bezpříznakovou nebo minimálně příznakovou formu covidu-19. Negativní PCR test nezaručuje, že mohou prodělat reinfekci nebo rekurenci onemocnění covid-19.**

Bylo požadováno, aby subjekty byly při vstupu do studie zcela bez klinických příznaků, které by mohly nasvědčovat pro aktuální onemocnění covid-19. Primárním cílem studie bylo zjistit, zda podání Imunoru působí preventivně na vznik a závažnost průběhu ať již primoinfekce, či recidivy covidu-19.

Do studie nebyly zařazeny subjekty, u kterých byla použita jakákoliv jiná imunomodulační léčba v průběhu posledního měsíce před vstupem do studie (isoprinosine, bakteriální lyzáty, imunoglobuliny apod.), subjekty s probíhajícím nedostatečně kontrolovaným kardiálním, metabolickým, endokrinologickým, hepatálním, renálním, neurologickým či psychiatrickým onemocněním, u kterých by účast v klinickém hodnocení mohla podle uvážení studijního lékaře představovat dodatečné riziko.

Použitý léčivý přípravek

Imunor® (Imunomedica, a.s.) – v 1 lahvičce: 10 mg transferendi factor suillus. Jedná se o lyofilizovaný ultrafiltrovaný nízkomolekulární (pod 10 000 D) extrakt vepřových leukocytů. Dávka 10 mg obsahuje extrakt z 10^9 vepřových leukocytů.

Dávkování: 1 lahvička roztoku Imunor ráno na lačno p.o. 1× týdně ve 4 (první fáze studie), případně 8 (2 fáze studie) následující

cích týdnech (1, případně 2 originální balení přípravku).

Průběh studie

Po schválení studie příslušnými institucemi (SÚKL, EK FN Ostrava) byl zahájen nábor dobrovolníků z řad zaměstnanců FN Ostrava. Při první návštěvě, která se uskutečnila 14. ledna 2021, byli první zájemci seznámeni s cíli studie, jejím průběhem, zařazovacími a vylučovacími podmínkami a při jejich prostudování a splnění a vyjádření souhlasu podpisem Informovaného souhlasu byli do studie zařazeni a byly jim vydány studijní léky a Deník studijního subjektu, do kterého subjekt zaznamenal své identifikační údaje, případně základní onemocnění a pravidelnou terapii a následně pak veškeré zdravotní změny v průběhu studie včetně případných nežádoucích účinků studijního léku. **Vzhledem k tomu, že se do studie přihlásili jen 3 lékaři, pro statistické vyhodnocení byl použit pouze soubor zdravotních sester (N = 51), který se jeví jako reprezentativní, protože se jedná o skupinu zdravotnických pracovníků stejného věkového složení, stejného profesního zařazení, fyzického a psychického zatížení a tím i stejného rizika styku s pacienty s potenciálním výskytem koronavirové infekce.**

V původním plánu studie bylo zařadit do studie 100 subjektů, které by používaly studijní léčbu po dobu 1 měsíce a další měsíc by byly ještě sledovány po ukončení podávání. Jenže od počátku ledna 2021 byla ve FN Ostrava zahájena masivní kampaň pro očkování proti covidu-19, takže došlo k omezení

náboru, který byl proto ukončen 2. 2. 2021 na konečném počtu účastníků studie 54, kteří absolvovali 1měsíční kúru Imunorem (1 lahvičku 1x týdně po dobu 4 týdnů). Dodatkem studie č. 1 (schváleným SÚKL a EK FNO) byl upraven Protokol studie tak, že 46 subjektů pokračovalo ještě další měsíc (celkem 8 lahviček podaných 1x týdně po dobu 2 měsíců) s následným sledováním po dobu 1 měsíce od ukončení podání poslední dávky studijního léku.

Poslední studijní dávka tak byla podaná 22. 3. 2021. Studijní subjekty zaznamenávaly denní průběh symptomů do Studijního deníku, který po ukončení aplikace studijního léku odevzdaly studijnímu týmu. Čtyři týdny po poslední dávce se studijní subjekty samy dostavily za členy studijního týmu a oznámily průběh zdravotního stavu za poslední 4 týdny, nebo byly telefonicky dotázány na zdravotní stav v průběhu 4 týdnů následujících po poslední dávce studijního léku a subjektem nebo členem studijního týmu byla tato informace zaznamenána do Deníku subjektu. Poslední Deník subjektu byl odevzdán vyplněný a založený do studijní dokumentace 30. 4. 2021.

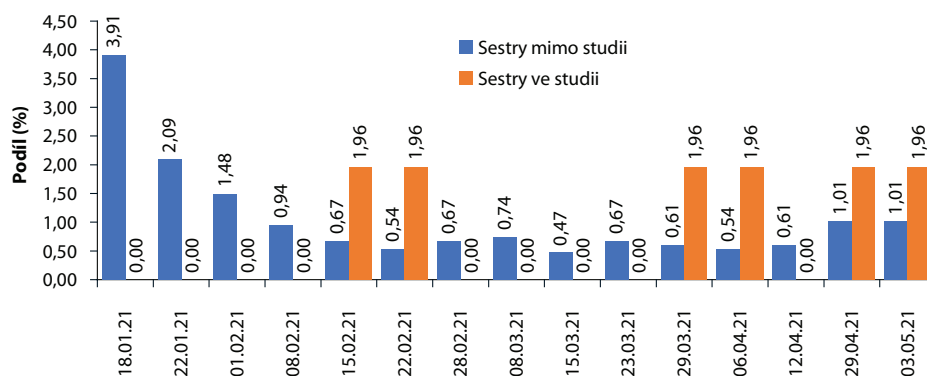
Výsledky studie

Studie se zúčastnilo 54 subjektů – 3 lékaři, 33 ambulantních sester a 18 sester pracujících na lůžkových odděleních. Zastoupení lékařů není reprezentativní (rychlé zařazování do očkovacích plánů, nechuť účastnit se klinických studií + další různé důvody), proto vedoucí studijního týmu rozhodl nepovažovat za podstatné provádět s touto skupinou statistické vyhodnocení.

Z hlediska statistického vyhodnocení je výhodnější zaměřit se na výsledky v kategorii zdravotních sester (celkem 51 subjektů), která je reprezentativní ve věkovém a profesionálním složení i v časových a rizikových parametrech s kontrolním souborem všech ostatních zdravotních sester ve FNO pracujících ve stejném čase na stejných pracovištích (celkem 1 483), což je poměr studijního a kontrolního souboru 1 : 30.

- V 1. fázi studie: 51 subjektů se zahájeným podáváním od 14. ledna 2021 do 2. února s dokončením po 4 dávkách mezi 12. únorem a 1. březnem 2021 – **neonemocněl covidem-19 žádný subjekt.**
- Ve 2. fázi studie: 46 subjektů (po vyloučení 3 lékařů ze statistického hodnocení – 43

Graf 3. Podíl sester v PN ve studii a kontrolním souboru



sester navazujících na 1. fázi) se zahájeným podáváním od 14. ledna 2021 do 2. února s dokončením po 8 dávkách mezi 2. březnem – 22. březnem – **1 nemocný subjekt – lehká forma covidu-19.**

- Ve 3. fázi studie 51 subjektů sledovaných 1 měsíc po ukončení podávání 4 nebo 8 dávek onemocněl **1 subjekt 4 týdny po skončení podávání 8 dávek Imunoru lehkou formou covidu-19** (graf 3).
- V grafu 3 je uvedena ještě jedna sestra (třetí sestra ze studijního souboru) s lehkou formou onemocnění covid-19, která však onemocněla až týden po uplynutí měsíční sledovací doby po poslední dávce studijního léku (již mimo protokol studie a nezahrnuta do statistického hodnocení), ale vzhledem k tomu, že studie ještě nebyla v té době uzavřena, je v grafu uvedena).

Diskuze

Jak již bylo zdůrazněno v Úvodu, toto sdělení není souhrnnou závěrečnou zprávou o uskutečněné studii, která byla zaslána SÚKL a bude prezentovaná v odpovídajícím rozsahu v odborné literatuře. Toto sdělení má ambici seznámit čtenářskou veřejnost tohoto časopisu s podstatnými informacemi získanými v této studii. Rádi bychom upozornili na obtížnost časového zvládnutí všech administrativních záležitostí, které řádná studie vyžaduje.

Primární otázkou je, **zda je možno uskutečnit dle podmínek EBM studii zaměřenou na prevenci nově vzniklého onemocnění?**

Především načasovat průběh na období, kdy je epidemie ve svém vrcholu (což u zcela nového onemocnění není jednoduché, protože se nedá dobře odhadnout, zda a kdy se dostaví nová vlna onemocnění a její případný vrchol, ve kterém by se mohl významně

uplatnit preventivní efekt testovaného léku. Při malém počtu nemocných se statistická významnost preventivní léčby špatně prokazuje. V naší studii jsme měli štěstí, že protokol studie jsme měli připraven v době, kdy začínala třetí vlna koronavirové epidemie v ČR (varianta delta) a schvalování studií regulačními autoritami (SÚKL a Etické komise) bylo prováděno přednostně ve zrychlených řízeních (za což vyjadřujeme velký dík).

Rovněž bylo značně **obtížné získání studijního souboru v dostatečném počtu studijních subjektů**, aby byla statistická významnost získaných výsledků, zvláště v době, kdy ostatní populace (hlavně zdravotníci) byla direktivně „tlačena“ do jiných (i když ještě ne zcela potvrzených) preventivních opatření. Plánovali jsme zařadit do studie 100 zdravotníků z FNO, ale od 1. 1. 2021 byla ve zdravotnictví vedena intenzivní kampaň zaměřená na očkování lékařů a sester, takže v této atmosféře se nám podařilo pro naši studii získat jen poloviční počet dobrovolníků.

Dalším problémem je **statistické vyhodnocení a hlavně statistická významnost**. Optimální situace je, když můžeme zvolit dva stejně velké soubory s podobnými charakteristikami (věk, pohlaví, pracovní zařazení apod.), jeden jako studijní a druhý jako kontrolní. Ale v případě, když chceme posoudit preventivní vliv léku, je nutné zvolit jako kontrolní soubor co největší soubor, ve kterém je zachyceno co nejvíce onemocnění, aby ve studijním souboru byl co nejpatrněji (statisticky významně) vidět vliv testovaného léku. Z toho pohledu se nám jako nejvhodnější jevil soubor všech zdravotních sester v jednom zdravotnickém zařízení a počet 1483 se jevil jako dostatečný. Vzhledem k tomu, že jako jediný přesný údaj, který bylo možno hodnotit, byl údaj o nepřítomnosti sestry na

pracovišti z důvodu pracovní neschopnosti pro covid-19, zvolili jsme jej jako nejvýznamnější hodnotící parametr. Tento údaj byl pravidelně 1x týdně hlášen vrchní sestrou oddělení/kliniky na krizový štáb FNO. Údaje hlášené a evidované na jiných institucích (krajská hygienická stanice, oddělení pracovního lékařství...) byly nepoužitelné, protože byly podávány z různých zdrojů (vesměs od různých praktických lékařů nemocných sester) a s různou přesností a pečlivostí. V našem studijním souboru byl přesně dokumentován průběh, délka, rozsah a intenzita případného onemocnění, ale u sester v kontrolním souboru bylo možno přesně dokumentovat jen nepřítomnost v práci pro covid-19. Co bylo pro studijní a kontrolní soubor stejné, byla minimální délka pracovní neschopnosti pro toto onemocnění – 14 dnů. V našem studijním souboru sestry, které onemocněly, byly jen na této nejkratší PN, protože měly lehký průběh a po 2 týdnech byly schopny plné pracovní zátěže. Nemocné sestry v kontrolním souboru mohly mít i delší PN s těžším průběhem, ale to nebylo v našich možnostech ověřit, stejně jako nebylo možno zjistit údaje o případné hospitalizaci sester kontrolního souboru. Proto jako hlavní, přesně dokumentovaný parametr byla zvolena jen nepřítomnost na pracovišti z důvodu PN pro covid-19.

Profesionální statistická analýza byla zaměřena na rozdíl v podílu PN sester v kontrolním a studijním souboru. Z běžného matematického rozboru bylo patrné, že v kontrolním souboru byla zjištěna pracovní neschopnost dvoj-trojnásobná (na 1 sestru studijního souboru 0,078 dnů PN, na 1 sestru kontrolního souboru 0,21 dne PN), ale z profesionálního statistického hlediska bylo nutno konstatovat, že v 70 % hodnocených týdnů (kdy ve studijním souboru nebyla žádná sestra na

PN a v kontrolním souboru se pohybovala na čísle 7–73) byl tento rozdíl vysoce statisticky významný, ale v ostatních 30 % týdnů, kdy byla ve studijním souboru na dvoutýdenní PN jedna sestra s lehkým průběhem, nebylo možno statistickou významnost vyjádřit, protože pro ni byl studijní soubor nedostatečně početný. Je na čtenáři, aby si sám vytvořil názor na preventivní efekt podání přípravku, protože statistické údaje jsou jen „suchá čísla“, která nezohledňují poskytnuté hodnoty v souvislostech času, prostředí, nálady ve společnosti apod.

Závěry studie

Potvrdil se primární cíl studie – v průběhu podávání přípravku Imunor došlo ve srovnání s kontrolním souborem ke snížené nemocnosti – čerpání pracovní neschopnosti – pro onemocnění covid-19. **Statistickou analýzou byl potvrzen statisticky vysoce významný preventivní efekt** ($p \leq 0,00001$) po dobu 70 % dnů trvání studie. Ve zbývajících 30 % dnů (kdy byla na pracovní neschopnosti vždy jen 1 sestra) nebylo možno statistickou významnost vyjádřit pro malý počet studijních subjektů.

Byla potvrzena i snížená četnost onemocnění covid-19 ve srovnání s kontrolním souborem 1 měsíc po ukončení podávání přípravku Imunor.

U žádného ze studijních subjektů s podáváním přípravku Imunor nedošlo k rozvoji středně těžké či těžké formy onemocnění covid-19, která by vyžadovala hospitalizaci či náročnější ošetření pro koronavirové onemocnění v průběhu podávání přípravku ani 1 měsíc po ukončení podávání.

Při výskytu onemocnění covid-19 v rodině studijního subjektu, který onemocněl lehkou formou covidu-19, byl průběh onemocnění co-

vid-19 výrazně mírnější než u partnera (manžela stejné věkové kategorie), který prodělal těžkou koronavirovou pneumonií vyžadující ošetření na JIP s podpurným dýcháním.

Výjimečné onemocnění covid-19 u studijního subjektu měsíc po ukončení léčeného podání přípravku Imunor (mimo protokol Studie) bylo jen lehkého rázu vyžadující jen běžnou domácí symptomatickou léčbu a pracovní neschopnost bez potřeby hospitalizace – nebylo do statistického hodnocení zařazeno.

Nebyla zaznamenána žádná závažná nežádoucí reakce po podání přípravku Imunor. Všeobecně byl velmi dobře tolerován, u žádného subjektu studie nemusela být léčba ukončena nebo přerušena.

Doporučení vyplývající ze studie

Vzhledem k získaným výsledkům doporučují autoři studie iniciovat výrobcem rozšíření indikačního spektra přípravku Imunor nejen na léčbu, ale **i na preventivní použití u pacientů s laboratorně nebo klinicky se manifestujícím oslabením buněčné imunity.**

Iniciovat výrobcem **rozšíření možnosti preskripce přípravku Imunor i na praktické lékaře v rozsahu současných indikací rozšířených o výše uvedené preventivní použití.**

Zvažit rozsáhlejší studii zaměřenou na prevenci jiných epidemicky se vyskytujících infekcí v definovaných skupinách (rodinných, pracovních) (např. u chřipky či jiných epidemiologicky závažných akutních virových infekcí).

Prohlášení o střetu zájmů

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmu a vznik ani publikace článku nebyla podpořena žádnou farmaceutickou firmou.

LITERATURA

1. Majumder J, Minko T. Recent developments in therapeutic and diagnostic approaches to COVID-19. *AAPS J.* 2021; 23(1):14. Published online 2021 January 5th. doi: 10.1208 / s12248-020-00532-2 PMID: PMC7784226 PMID: 33400058.
2. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta.* September 2020;508:254-266. Published online 2020 May 29. doi: 10.1016 / j.jcc.2020.05.044 PMID: PMC7256510 PMID: 324740.
3. Ferreira AO, Polonini HC, Dijkers ECF. Postulated Adjuvant Therapeutic Strategies for COVID-19. *J Pers Med.* 2020;10(3):80. Published online 2020 Aug 5.

4. Bystroň J. Transfer faktory současné místo v klinické praxi. *ALERGIE* 2015;17(2):137-141.
5. Larenas-Linnemann D, Rodríguez-Pérez N, Arias-Cruz A, Blandón-Vijil AV, Del Río-Navarro BE, Estrada-Cardona A, Gereda JE, Luna-Pech JA, Navarrete-Rodríguez EM, Onuma-Takane E, Pozo-Beltrán CF, Rojo-Gutiérrez MI. Enhancing innate immunity against virus in times of COVID-19: Trying to untangle facts from fictions. *World Allergy Organ J.* 2020;13(11):100476. Published online 2020 Oct 9.
6. Li Ch, Huang L, Wang Y, Li X, Liang S, Zheng Y. Preparation and properties of the specific anti-influenza virus transfer factor. *Head Face Med.* 2010;6:22. Published online 2010 Sep 13.

7. Gutová V, Hanzlíková J, Panžner P. Imunor v léčbě dětí s recidivujícími respiračními infekty. *Klinická imunologie a alergologie.* Bratislava, BONUS: 2004;14(3):11-13.
8. Bystroň J, Petrů V, Kopecská K, Richterová I. Vliv dialyzovaného extraktu vepřových leukocytů – Imunoru na klinický stav a základní laboratorní parametry imunity pacientů s recidivujícími či chronickými infekcemi. *Alergie.* 2007;9(1):61-66. ISSN: 1212-3536; 1212-687X (elektronická verze).
9. Jeseňák M, Rennerová Z, Bánovčin P, et al. Recidivující infekce dýchacích cest a imunomodulácia u detí. *Eds. Aeskulap, Mladá fronta (Praha).* 2012.