

# Doporučení České nefrologické společnosti a České transplantační společnosti pro léčbu COVID-19 u pacientů po transplantaci ledviny

\*Reischig T, Dusilová Sulková S, Krejčí K, Ryšavá R, Štěpánková S, Třeška V, Viklický O.

Onemocnění COVID-19 je způsobeno novým koronavirem SARS-CoV-2. Pacienti po transplantaci ledviny jsou vysoce rizikovou skupinou pro závažný průběh COVID-19 s častou potřebou hospitalizace (32% - 78%) a mortalitou pohybující se v rozmezí 18% až 30% ve většině studií, které však však zahrnovaly především hospitalizované pacienty.<sup>1-5</sup> Mezinárodní transplantační společnosti dosud nepublikovaly komplexní doporučení pro léčbu COVID-19, stejně tak nebyly provedené randomizované studie v populaci pacientů po orgánových transplantacích.

Doporučení ČNS a ČTS proto vychází z aktualizovaných Guidelines pro obecnou populaci se specifikacemi pro pacienty po transplantaci ledviny, pokud jsou relevantní.<sup>6,7</sup> Doporučení týkající se podpory ventilace a hemodynamiky přesahují doporučení ČNS a ČTS, odkazujeme na konsenzus mezinárodních skupin.<sup>7,8</sup> Většina léčebných doporučení je vztažena k závažnosti průběhu COVID-19. Základní definice asymptomatického, lehkého, středně těžkého, těžkého a kritického onemocnění COVID-19 jsou zobrazeny v Tabulce 1.<sup>6,7</sup>

**Tabulka 1. Klinická tíže onemocnění COVID-19 u dospělých osob**

Asymptomatická infekce	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pozitivní virologický průkaz SARS-Cov-2 (PCR, Ag test)</li><li>• Absence klinických symptomů kompatibilních s COVID-19</li></ul>
Lehké onemocnění	<ul style="list-style-type: none"><li>• Přítomnost různých symptomů COVID-19 (např. teplota, kašel, bolest v krku, cefalea, únava, myalgie, nauzea, zvracení, průjem, ztráta čichu nebo chuti)</li><li>• Absence nově vzniklé dušnosti nebo redukované saturace kyslíku</li><li>• Absence patologického nálezu na CT nebo RTG plic</li></ul>
Středně těžké onemocnění	<ul style="list-style-type: none"><li>• Evidence onemocnění dolních dýchacích cest dle kliniky a zobrazovacích metod a/nebo výrazné fyzické vyčerpání s febrilií &gt;38°C</li><li>• Saturace kyslíku (SpO<sub>2</sub>) ≥94% na vzduchu v klidovém stavu</li></ul>
Těžké onemocnění	<ul style="list-style-type: none"><li>• Plicní infiltráty &gt;50%</li><li>• Snížená saturace kyslíku (SpO<sub>2</sub>) &lt;94% na vzduchu v klidovém stavu</li><li>• Dechová frekvence ≥30/min</li><li>• Poměr arteriálního parciálního tlaku kyslíku a vdechované frakce kyslíku (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) &lt;300</li></ul>
Kritické onemocnění	<ul style="list-style-type: none"><li>• Respirační selhání (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt;200, ARDS) včetně pacientů s deteriorací stavu přes pokročilé formy dechové podpory (neinvazivní ventilace, vysokoprůtoková nosní oxygenoterapie /HFNC/) a pacientů s potřebou umělé plicní ventilace</li><li>• Septický šok</li><li>• Porucha vědomí</li><li>• Multiorganové selhání</li></ul>

## 1. Antivirová léčba

### 1.1 Remdesivir

- Doporučujeme podat remdesivir hospitalizovaným pacientům se středně těžkým nebo těžkým onemocněním s potřebou oxygenoterapie ale nikoliv plicní ventilace.
- Není dostatek údajů k preferenci 5ti nebo 10ti denní léčby remdesivirem.
- Doporučujeme zvážit léčbu remdesivirem u hospitalizovaných pacientů se středně těžkým průběhem bez potřeby oxygenoterapie.
- Při léčbě remdesivirem doporučujeme sledovat jaterní a renální funkce.

Remdesivir je analog adenosinu, který po vazbě na virovou RNA polymerázu inhibuje replikaci SARS-CoV-2. U hospitalizovaných pacientů se středně těžkým nebo těžkým COVID-19 s potřebou oxygenoterapie ale bez nutnosti neinvazivní či invazivní plicní ventilace pravděpodobně snižuje riziko úmrtí. Evidence vychází ze 4 randomizovaných studií.<sup>9-12</sup> Ve studii ACTT-1 došlo ve skupině léčených remdesivirem v porovnání s placebem k 70% snížení rizika úmrtí v prvních 28 dnech u pacientů iniciálně léčených kyslíkem (bez potřeby vysokoprůtokové léčby nebo ventilace).<sup>9</sup> Remdesivir rovněž vedl ke zkrácení doby potřebné k zotavení o několik dní a ke zlepšení klinického stavu.<sup>9,11</sup> Studie SOLIDARITY organizovaná WHO mortalitní benefit remdesiviru nepotvrdila.<sup>12</sup> Nicméně její výsledky jsou limitované otevřeným designem a reportováním řady klinicky významných ukazatelů bez stratifikace dle iniciální tíže onemocnění.<sup>6,7,12</sup> Neexistuje evidence pro léčbu remdesivirem v monoterapii u pacientů s potřebou vysokoprůtokové oxygenoterapie, nicméně v kombinaci s dexamethasonem pravděpodobně převažuje potenciální benefit snížení virové nálože za současné kontroly přemrštěné zánětlivé response.<sup>6,7</sup> U pacientů po transplantaci s problematickou kontrolou virové nálože a iniciálně odloženou anti-SARS-CoV-2 imunitní responzí může být benefit remdesiviru výraznější.<sup>13-15</sup>

Výsledky léčby remdesivirem u pacientů hospitalizovaných pro středně těžký COVID-19 bez

potřeby oxygenoterapie jsou rozporné.<sup>9,11,12</sup> Remdesivir může být zvážen pro nemocné s vysokých rizikem progresu do těžkého průběhu.<sup>6</sup> Mezi tyto nemocné patří pacienti po transplantaci, zvláště pak starší pacienti (>65 let) a pacienti časně (<6 měsíců) po transplantaci.<sup>16</sup>

Remdesivir je podáván intravenózně v iniciální dávce 200mg, v dalších dnech 100mg v celkové době 5 – 10 dní. Pravděpodobně nejsou významné rozdíly mezi 5ti a 10ti denní léčbou, byť některé studie ukazují benefit 5ti denní léčby.<sup>11,17</sup> Pojišťovny v ČR hradí 5ti denní léčbu. Maximální efekt léčby remdesivirem lze dosáhnout při podání v časně fázi infekce ke snížení virové nálože a zabránění následné masivní zánětlivé odpovědi.<sup>1</sup> U pacientů po transplantaci s prolongovanou replikací nelze určit hraniční dobu od vzniku symptomů, kdy je ještě účelné podat remdesivir. V případech delšího trvání symptomů (>10 dní) může k rozhodnutí pomoci určení virové nálože např. pomocí Ct (cycle threshold) u PCR detekce nebo kvantitativním stanovením SARS-CoV-2 Ag v séru ELISA metodou.<sup>14,18</sup> Remdesivir obsahuje renálně vylučovaný sulfobutylether-beta-cyclodextrin sodný, proto není doporučen u pacientů se sníženou funkcí ledvin (eGFR <30ml/min), kteří byli vyloučeni z iniciálních studií. Pozdější studie však nezaznamenaly zvýšený výskyt nežádoucích účinků u nemocných s pokročilou renální dysfunkcí.<sup>19-21</sup>

### 1.2 Lopinavir-ritonavir

- Nedoporučujeme lopinavir-ritonavir k léčbě COVID-19.

V randomizovaných studiích nebyl prokázán benefit inhibitoru HIV proteázy lopinavir-ritonaviru v porovnání se standardní léčbou. Většina dat pochází ze studií RECOVERY a WHO SOLIDARITY, které zahrnovali pacienty se středně těžkým, těžkým a kritickým onemocněním.<sup>12,22</sup> U

pacientů po transplantaci je navíc nutné počítat s interakcí s imunosupresivou. Lopinavir-ritonavir se silný inhibitor cytochromu P450 3A4, který vede ke zvýšením hladin kalcineurinových a mTOR inhibitorů s následnou toxicitou a nadměrnou imunosupresí.<sup>23</sup>

### 1.3 Experimentální antivirová léčba

- Nedoporučujeme favipiravir, chlorochin, hydroxychlorochin, azithromycin nebo ivermektin k léčbě COVID-19.

U žádného z výše uvedených preparátů nebyl prokázán signifikantní benefit při léčbě COVID-19.<sup>6,7</sup> Favipiravir byl testován bez zjevného efektu v několika randomizovaných studiích.<sup>7,24</sup> U chlorochinu a hydroxychlorochinu převažuje riziko toxicity, především prodloužení QTc intervalu a

komorové arytmie. V rozsáhlé randomizované studii byla léčba hydroxychlorochinem spojená se zvýšeným rizikem progresu COVID-19 k potřebě mechanické ventilace a s numericky vyšším rizikem úmrtí.<sup>25</sup>

## 2. Anti-SARS-CoV-2 protilátkové produkty

### 2.1 Konvalescentní plasma

- Nedoporučujeme rutinní podání konvalescentní plasmy k léčbě COVID-19.

Plasma od dárců vyléčených z COVID-19 může obsahovat protilátky proti SARS-CoV-2, které mají potenciál ke snížení virové nálože a následné inflamace.<sup>6</sup> Souhrnná analýza 9 randomizovaných studií však neprokázala efektivitu konvalescentní plasmy v léčbě COVID-19 v porovnání se standardní péčí.<sup>7</sup> V nejrozsáhlejší studii RECOVERY s užitím konvalescentní plasmy s vysokým titrem protilátek nebyl u pacientů s lehkým až středně těžkým COVID-19 rozdíl ve 28 denní mortalitě, rozdíl nebyl ani při podrobné analýze v různých skupinách pacientů dle tíže

COVID-19.<sup>26</sup> U pacientů po transplantaci existují jen kazuistická data.<sup>1,27</sup> Vzhledem k absenci kontrolovaných studií nelze u imunokompromitovaných pacientů vyloučit příznivý efekt při podání plasmy s velmi vysokým titrem protilátek časně od vzniku symptomů.<sup>6</sup> Na druhou stranu je nutné zvažovat známé nežádoucí účinky léčby. Mezi ty patří alergické reakce, přenos infekcí, s transfúzí asociované akutní plicní poškození (TRALI) nebo oběhové přetížení (TACO) a další.<sup>6</sup>

### 2.2 Anti-SARS-CoV-2 monoklonální protilátky

- Doporučujeme léčbu pacientů s lehkým až středně těžkým COVID-19 kombinací monoklonálních protilátek: casirivimab (1200mg) + imdevimab (1200mg) (preparát REGN-COV2).
- Léčbu je nutné podat co nejdříve po confirmaci SARS-CoV-2 a do 10 dnů od vzniku klinických symptomů.

- Nedoporučujeme podávat monoklonální protilátky pacientům hospitalizovaným pro COVID-19. Léčba může být zvážena u hospitalizovaných z jiných příčin než COVID-19.

V současnosti klinicky užívané monoklonální protilátky zahrnují bamlanivimab, etesivimab, casirivimab a imdevimab, všechny se váží v různých částech RBD (receptor-binding domain) S proteinu SARS-CoV-2.<sup>6</sup> Ve studiích fáze 2/3 u ambulantních pacientů s lehkým až středně těžkým COVID-19 vedla kombinace bamlanivimab + etesivimab nebo casirivimab + imdevimab k rychlejšímu poklesu virové nálože v porovnání s placebem, u monoterapie bamlanivimabem nebyl rozdíl statisticky významný.<sup>28,29</sup> Dosud nepublikované výsledky ze studií fáze 3 (shrnuje v Ref. 6) prokázaly 70% snížení rizika hospitalizace nebo úmrtí a to u obou kombinací protilátek. Léčba monoklonálními protilátkami byla schválena pro pacienty s vysokým rizikem progresu do těžkého průběhu, mezi které patří pacienti po transplantaci ledviny. Léčba musí být zahájena časně, vzhledem k tvorbě vlastních protilátek okolo 10. dne od klinických symptomů.<sup>30</sup> Zkušenosti u pacientů po transplantaci ledviny jsou limitované. V malé nekontrolované studii byla léčba casirivimabem + imdevimabem dobře tolerovaná a u žádného z 25 léčených nedošlo k progresi do těžkého COVID-19.<sup>31</sup> Kombinace bamlanivimab (700mg) + etesivimab (1400mg) není dosud v ČR dostupná.

Bamlanivimab v monoterapii má sníženou efektivitu u některých nových variant SARS-CoV-2 (např. B.1.351 – Jihoafrická varianta) oproti kombinaci protilátek<sup>32</sup> a proto není preferovanou léčbou, kterou je ale možné aplikovat při nedostupnosti ostatních preparátů. Léčba monoklonálními protilátkami není efektivní u pacientů s těžkým COVID-19 a může být dokonce spojena s horším průběhem u pacientů vyžadujících mechanickou ventilaci nebo vysokoprůtokovou oxygenoterapii.<sup>33,34</sup>

U pacientů léčených monoklonálními protilátkami by mělo být odloženo očkování proti COVID-19 (zahrnuje i podání 2. dávky) minimálně o 3 měsíce pro možnou interferenci s imunitní odpovědí po vakcinaci. Nejsou dostupná data o efektivitě léčby monoklonálními protilátkami u pacientů po vakcinaci. U pacientů po transplantaci ledviny by měla být zvážena, vzhledem k tomu, že protilátková odpověď po vakcinaci je u této populace nižší a je dosahována v 38 – 54% případů po dokončené vakcinaci mRNA vakcínami.<sup>35-37</sup> V optimálním případě by měla být indikace podložena negativními anti-SARS-CoV-2 IgG po vakcinaci.

### 3. Imunomodulační léčba

#### 3.1 Dexamethason

- Doporučujeme léčbu intravenózním nebo perorálním dexamethasonem v dávce 6mg denně po dobu až 10 dnů u pacientů vyžadujících oxygenoterapii včetně mechanické ventilace.
- Nedoporučujeme rutinní užití dexamethasonu u pacientů bez potřeby oxygenoterapie.

Excesivní systémová inflamace u pacientů s těžkým COVID-19 může vést k plicnímu poškození a fatálním důsledkům. Silný protizánětlivý efekt kortikosteroidů má proto potenciál ovlivnit nepříznivý průběh COVID-19. Souhrnná analýza randomizovaných studií prokazuje snížení mortality při léčbě dexamethasonem u pacientů s těžkým a kritickým COVID-19, u pacientů vyžadujících oxygenoterapii bez mechanické ventilace snižují kompozitní endpoint potřeby mechanické ventilace

a úmrtí, navíc významně zkracují dobu hospitalizace.<sup>7</sup> Větší benefit léčby kortikosteroidy je u nemocných vyžadujících vyšší dávky kyslíku. Naopak u pacientů se středně těžkým COVID-19 bez potřeby léčby kyslíkem je trend ke zvýšené mortalitě. Při splnění indikací je předpokládána současná léčba remdesivirem. Hlavní evidence pochází z multicentrické studie RECOVERY s relativním snížením 28 denní mortality o 17%, ve

skupině pacientů s umělou plicní ventilací bylo snížení o 36%.<sup>38</sup>

V souladu s mechanismem účinku kortikosteroidů se zdá, že příznivý efekt je pouze u pacientů alespoň 7 dní od vzniku symptomů.<sup>39</sup> Během léčby kortikosteroidy je nutné monitorovat a léčit

potencionální nežádoucí účinky (hyperglykémie, sekundární infekce, avaskulární nekrózu a další). Přestože většina pozitivních výsledků vychází ze studií s užitím dexamethasonu, lze alternativně použít ekvivalentní dávky jiných kortikosteroidů (prednison, hydrokortison, methylprednisolon).<sup>6,7</sup>

### 3.2 Tocilizumab

- Doporučujeme zvážit tocilizumab (v kombinaci s dexamethasonem) u vymezené skupiny hospitalizovaných pacientů s rychle progredující respirační dekompenzací.

Tocilizumab je monoklonální protilátka inhibující receptor IL-6, je podáván intravenózně v jedné dávce (8mg/kg, maximálně 800mg). U obecné populace byl příznivý vliv pozorován u pacientů s krátkou ( $\leq 3$  dny) hospitalizací před přijetím na jednotku intenzivní péče pro potřebu umělé plicní ventilace, neinvazivní ventilace či vysokoprůtokové nosní oxygenoterapie a s průkazem významné systémové inflamace (elevace CRP, IL6). Ve 2 randomizovaných studiích (RECOVERY a RAMAP-CAP) byl u výše uvedené populace prokázán mírný mortalitní benefit a nižší riziko potřeby umělé plicní ventilace.<sup>40,41</sup>

U pacientů po transplantaci ledviny není jasné, zdali je tato léčba přínosná. Limitovaná data však ukazují pokles zánětlivých parametrů po aplikaci tocilizumabu.<sup>42</sup> Tocilizumab není spojen s vyšším rizikem infekčních komplikací.<sup>43</sup>

V současnosti není dostatek evidence u obecné populace k doporučení léčby ostatními imunomodulačními léky, jako jsou JAK inhibitory (baricitinib), IL-1 inhibitory (anakinra) a řada dalších.<sup>6,7</sup> U pacientů po transplantaci není bezpečnost takové léčby ověřena.

### 4. Profylaxe žilní tromboembolické nemoci

- Doporučujeme léčbu profylaktickými dávkami antikoagulace (preferenčně nízkomolekulární heparin) u pacientů se středně těžkým, těžkým a kritickým COVID-19.
- Není dostatek důkazů pro rutinní užití profylaktické antikoagulace u lehkého COVID-19.

COVID-19 je spojen se zánětem a protrombotickým stavem se zvýšením řady laboratorních markerů (fibrin, fibrin degradační produkty, fibrinogen, D-dimery).<sup>44</sup> Výskyt žilní tromboembolické nemoci je především u hospitalizovaných pacientů velmi vysoký.<sup>45</sup> Profylaktická antikoagulace je proto doporučena u všech pacientů se středně těžkým, těžkým či kritickým průběhem COVID-19 s výjimkou jedinců s vysokým rizikem krvácení.<sup>6,7,46</sup> Zvýšení dávky z profylaktické na intermediární či plnou terapeutickou nevede ke zlepšení klinických výsledků ani u pacientů s kritickým onemocněním.<sup>7</sup>

Přestože se tromboembolické komplikace mohou vyskytovat v nižší míře i u lehkého ambulantně léčeného COVID-19, není evidence pro rutinní užití farmakologické profylaxe. Přesto by mělo být zváženo riziko krvácení a u pacientů s vysokým rizikem tromboembolické nemoci lze profylaktickou antikoagulaci užít.<sup>47</sup> Mezi tyto patří i pacienti po transplantaci ledviny, kteří mají významně zvýšené riziko tromboembolické nemoci v porovnání s obecnou populací, především první rok po transplantaci.<sup>48</sup>

## 5. Monitorace a úpravy imunosupresivní léčby

- Doporučujeme monitoraci hladin kalcineurinových inhibitorů u hospitalizovaných pacientů.
- Nedoporučujeme podávat léky se silnou interakcí s imunosupresivy (např. makrolidová antibiotika s výjimkou azithromycinu, azolová antimykotika) s výjimkou absence jiné alternativy a současné možnosti časté monitorace hladin imunosupresiv.
- Navrhujeme snížit imunosupresivní léčbu u pacientů se středně těžkým, těžkým a kritickým COVID-19 s preferencí vysazení či redukce antimetabolitu.
- Není dostatek evidence pro či proti doporučení změny imunosupresivní léčby u asymptomatických pacientů či lehkého COVID-19.

Přes absenci interagující medikace byl u významné části pacientů hospitalizovaných pro COVID-19 dokumentován vzestup hladin takrolimu, výrazně zvýšené hladiny byly spojené s rizikem úmrtí.<sup>49</sup> Data o vlivu COVID-19 na hladiny cyklosporinu nebo mTOR inhibitorů nejsou dosud publikována. Důvody pro zvýšení hladin takrolimu jsou spekulativní a zahrnují gastrointestinálními symptomy COVID-19 a prozánětlivý stav s elevací IL-6, který inhibuje aktivitu cytochromu P450 3A4.<sup>50</sup> Nadměrná expozice takrolimu může vést k sekundárním infekcím a přímým toxickým projevům (např. nefrotoxicitě, gastrointestinálním nežádoucím účinkům a neurotoxicitě). Pacienti by měli být léčeni v transplantačním centru nebo v dalších zdravotnických zařízeních disponujících možnostmi stanovení hladin imunosupresiv a personálem se zkušenostmi s léčbou imunokompromitovaných pacientů.

Běžně užívaná antibiotika při léčbě předpokládané konkomitantní bakteriální pneumonie jako jsou makrolidy (např. clarithromycin) nebo profylaktické či léčebné užití azolových antimykotik v pozdější fázi onemocnění silně interagují s metabolismem takrolimu, cyklosporinu a mTOR inhibitorů.<sup>51</sup> Tyto léky by měly být nasazeny jen při absenci jiné účinné alternativy za podmínek časté monitorace hladin imunosuprese. U pacientů s těžkým průběhem je nutná monitorace rozvoje sekundárních oportunních infekcí, především reaktivace herpetických virů a mykotické superinfekce.

Není jasné, jak optimálně přizpůsobit imunosupresivní léčbu u pacientů po transplantaci

ledviny s COVID-19.<sup>1,39,52</sup> Na rozdíl od jiných virových onemocnění s těžkým průběhem (např. cytomegalovirus, influenza), kdy je redukce imunosuprese (přerušování antimetabolitu, redukce hladin kalcineurinových inhibitorů) s cílem obnovit protivirovou imunitu obecně přijatý postup, představuje COVID-19 se svým bifázickým průběhem složitější problém.<sup>1,52</sup> Po iniciální fázi se symptomy virového onemocnění progreduje část pacientů s těžkým průběhem do fáze charakterizované intenzivní inflamací při dysbalanci imunitní odpovědi se sníženou expresí interferonů a naopak vysokou produkcí proinflamačních cytokinů.<sup>1,52</sup> Imunosupresivní léčba s inhibicí celulární imunity může být teoreticky výhodná a utlumit zánětlivou odpověď. Průběh COVID-19 a mortalita nekoreluje s intenzitou imunosuprese v době diagnózy.<sup>3,53,54</sup>

Z registrů a kohortových studií vyplývá, že nejčastěji je redukována či vysazena léčba antimetabolitem (mykofenolát mofetil, mykofenolát sodný), protože jí navozená lymfopénie může predikovat nepříznivý průběh COVID-19.<sup>52,55</sup> Naopak úplné vysazení imunosuprese se nedoporučuje a kalcineurinové inhibitory (často s redukcí cílových hladin) jsou podávány v průběhu COVID-19.<sup>39,52,55</sup>  
<sup>57</sup> Analýzy z evropského registru pacientů po transplantaci jater naznačují nižší riziko úmrtí u pacientů léčených takrolimem.<sup>57</sup> K průkazu benefitu takrolimu jsou však nezbytné další studie. K vysazení kalcineurinových inhibitorů by mělo být přistupováno individuálně např. v situaci kritického COVID-19 s prokázanými závažnými bakteriálními, mykotickými či virovými superinfekcemi.

## 6. Suplementa a přidružená medikace

- Není dostatek údajů pro nebo proti užití vitamínu D, vitamínu C či zinku k léčbě COVID-19.
- Doporučujeme nepřerušovat chronicky podávanou medikaci inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEi) nebo blokátory receptoru pro angiotensin (ARB) s výjimkou případů, kdy klinický stav vyžaduje jejich vysazení.

Vitaminové či minerálové doplňky nejsou v současné době doporučeny k rutinnímu užití pro léčbu COVID-19.<sup>6</sup> Nejčastěji bývá diskutován vitamin D, vzhledem k expresi jeho receptoru na imunitních buňkách a potenciálu modulovat přirozenou i specifickou imunitní odpověď.<sup>58</sup> U COVID-19 byla léčba vitamínem D testována v dvojité zaslepené randomizované studii u pacientů se středně těžkým nebo těžkým průběhem bez průkazu rozdílu v mortalitě a řadě dalších ukazatelů.<sup>59</sup>

Vzhledem k tomu, že ACE2 je povrchový receptor pro SARS-CoV-2, bylo spekulováno o možném

vlivu léčby ACEi či ARB na virovou replikaci.<sup>60</sup> Pozdější studie však neprokázaly vliv ACEi/ARB na průběh COVID-19.<sup>61</sup> Stejně tak nebyl v randomizované studii prokázán benefit přerušování chronické léčby ACEi/ARB u pacientů s lehkým nebo středně těžkým COVID-19, naopak u skupiny pacientů s potřebou oxygenoterapie bylo výhodnější léčbu nepřerušovat.<sup>62</sup> Z těchto důvodů není doporučeno rutinně přerušovat léčbu ACEi/ARB.<sup>6,63</sup> Stejně doporučení platí i pro další, po transplantaci ledviny běžně užívané léky, jako jsou statiny, inhibitory protonové pumpy či inhalační steroidy.<sup>6</sup>

### Dodatek

\*S výjimkou 1. autora jsou další autoři řazeni abecedně.

**Schváleno výborem ČNS ve složení:** Romana Ryšavá (předseda), Ondřej Viklický (1. místopředseda), Vladimír Tesař (2. místopředseda), František Švára (vědecký sekretář), Vladimíra Bednářová (pokladník), Martin Havrda, Eva Jančová, Alena Paříková, Tomáš Reischig, Ivan Rychlík, Sylvie Dusilová Sulková, Barbora Szonowská, Petr Táborský

**Schváleno výborem ČTS ve složení:** Vladislav Třeška (předseda), Petr Bachleda (místopředseda a finanční tajemník), Tomáš Reischig (vědecký tajemník), Igor Guňka, Pavel Havránek, Jana Janečková, Petr Němec, Soňa Štěpánková, Štefan Vítko

## Reference

1. Danziger-Isakov L, Blumberg EA, Manuel O, Sester M. Impact of COVID-19 in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2021;21:925-37.
2. Husain SA, Dube G, Morris H, et al. Early Outcomes of Outpatient Management of Kidney Transplant Recipients with Coronavirus Disease 2019. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2020;15:1174-8.
3. Kates OS, Haydel BM, Florman SS, et al. COVID-19 in solid organ transplant: A multi-center cohort study. *Clin Infect Dis* 2020.
4. Ravanan R, Callaghan CJ, Mumford L, et al. SARS-CoV-2 infection and early mortality of waitlisted and solid organ transplant recipients in England: A national cohort study. *Am J Transplant* 2020;20:3008-18.
5. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int* 2020;98:1540-8.
6. NIH COVID-19 Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-management/>. (Accessed May 17, 2021)
7. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/LOOPkj>. (Accessed May 17, 2021)
8. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Critical care medicine* 2021;49:e219-e34.
9. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020;383:1813-26.
10. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395:1569-78.
11. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2020;324:1048-57.
12. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* 2021;384:497-511.
13. Theodore DA, Greendyke WG, Miko B, et al. Cycle Thresholds Among Solid Organ Transplant Recipients Testing Positive for SARS-CoV-2. *Transplantation* 2021.
14. Benotmane I, Gautier-Vargas G, Wendling MJ, et al. In-depth virological assessment of kidney transplant recipients with COVID-19. *Am J Transplant* 2020;20:3162-72.
15. Fava A, Donadeu L, Sabe N, et al. SARS-CoV-2-specific serological and functional T cell immune responses during acute and early COVID-19 convalescence in solid organ transplant patients. *Am J Transplant* 2021.
16. Villanego F, Mazuecos A, Perez-Flores IM, et al. Predictors of severe COVID-19 in kidney transplant recipients in the different epidemic waves: Analysis of the Spanish Registry. *Am J Transplant* 2021.
17. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:1827-37.
18. Ogata AF, Maley AM, Wu C, et al. Ultra-sensitive Serial Profiling of SARS-CoV-2 Antigens and Antibodies in Plasma to Understand Disease Progression in COVID-19 Patients with Severe Disease. *Clinical chemistry* 2020.
19. Ackley TW, McManus D, Topal JE, Cicali B, Shah S. A Valid Warning or Clinical Lore: an Evaluation of Safety Outcomes of Remdesivir in Patients with Impaired Renal Function from a Multicenter Matched Cohort. *Antimicrob Agents Chemother* 2021;65.
20. Aiswarya D, Arumugam V, Dineshkumar T, et al. Use of Remdesivir in Patients With COVID-19 on Hemodialysis: A Study of Safety and Tolerance. *Kidney international reports* 2021;6:586-93.
21. Gregorová J, Murínová I, Linhartová A. Farmakoterapie COVID-19 – verze 13. [https://www.coskf.cz/media/files/covid-19-farmakoterapie-v\\_13-31012021.pdf](https://www.coskf.cz/media/files/covid-19-farmakoterapie-v_13-31012021.pdf). 2021. (Accessed May 17, 2021)
22. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020.
23. Xia T, Wang Y. Coronavirus disease 2019 and transplantation: The combination of lopinavir/ritonavir and hydroxychloroquine is responsible for excessive tacrolimus trough level and unfavorable outcome. *Am J Transplant* 2020;20:2630-1.
24. Lou Y, Liu L, Yao H, et al. Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: An Exploratory Randomized, Controlled Trial. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences* 2021;157:105631.



25. Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:2030-40.
26. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021.
27. Rahman F, Liu STH, Taimur S, et al. Treatment with convalescent plasma in solid organ transplant recipients with COVID-19: Experience at large transplant center in New York City. *Clin Transplant* 2020;34:e14089.
28. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2021;325:632-44.
29. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:238-51.
30. Wang Y, Zhang L, Sang L, et al. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. *J Clin Invest* 2020;130:5235-44.
31. Dhand A, Lobo SA, Wolfe K, et al. Casirivimab-Imdevimab for Treatment of COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: an Early Experience. *Transplantation* 2021.
32. Wang P, Nair MS, Liu L, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature* 2021;593:130-5.
33. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of REGEN-COV (casirivimab and imdevimab). <https://www.fda.gov/media/145611/download>. (Accessed May 17, 2021)
34. Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, et al. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:905-14.
35. Benotmane I, Gautier-Vargas G, Cognard N, et al. Low immunization rates among kidney transplant recipients who received 2 doses of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Kidney Int* 2021.
36. Grupper A, Rabinowich L, Schwartz D, et al. Reduced humoral response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. *Am J Transplant* 2021.
37. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, et al. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *Jama* 2021.
38. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:693-704.
39. C4 article: Implications of COVID-19 in transplantation. *Am J Transplant* 2021;21:1801-15.
40. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397:1637-45.
41. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:1491-502.
42. Perez-Saez MJ, Blasco M, Redondo-Pachon D, et al. Use of tocilizumab in kidney transplant recipients with COVID-19. *Am J Transplant* 2020;20:3182-90.
43. Sethi S, Peng A, Najjar R, Vo A, Jordan SC, Huang E. Infectious Complications in Tocilizumab-Treated Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2021.
44. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2020;58:1116-20.
45. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Research and practice in thrombosis and haemostasis* 2020.
46. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood advances* 2021;5:872-88.
47. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology* 2020;75:2950-73.
48. Verhave JC, Tagalakis V, Suissa S, Madore F, Hebert MJ, Cardinal H. The risk of thromboembolic events in kidney transplant patients. *Kidney Int* 2014;85:1454-60.
49. Salerno DM, Kovac D, Corbo H, et al. SARS-CoV-2 infection increases tacrolimus concentrations in solid-organ transplant recipients. *Clin Transplant* 2021;35:e14193.
50. Simon F, Garcia J, Guyot L, et al. Impact of Interleukin-6 on Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters in Intestinal Cells. *The AAPS journal* 2019;22:16.
51. Degraeve AL, Moudio S, Haufroid V, et al. Predictors of tacrolimus pharmacokinetic variability: current evidences and future perspectives. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* 2020;16:769-82.
52. Avery RK. COVID-19 Therapeutics for Solid Organ Transplant Recipients; 6 Months Into the Pandemic: Where Are We Now? *Transplantation* 2021;105:56-60.

53. Softeland JM, Friman G, von Zur-Muhlen B, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: A national cohort study from Sweden. *Am J Transplant* 2021.
54. Santeusanio AD, Menon MC, Liu C, et al. Influence of patient characteristics and immunosuppressant management on mortality in kidney transplant recipients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Transplant* 2021;35:e14221.
55. Pearson MM, Limaye AP, Biggins SW. Tacrolimus: Unlikely Harmful and Perhaps Helpful in Liver Transplant Recipients with COVID-19. *Gastroenterology* 2021;160:1012-3.
56. Karruli A, Spiezia S, Boccia F, et al. Effect of immunosuppression maintenance in solid organ transplant recipients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis* 2021:e13595.
57. Belli LS, Fondevila C, Cortesi PA, et al. Protective Role of Tacrolimus, Deleterious Role of Age and Comorbidities in Liver Transplant Recipients With Covid-19: Results From the ELITA/ELTR Multi-center European Study. *Gastroenterology* 2021;160:1151-63 e3.
58. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research* 2011;59:881-6.
59. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2021;325:1053-60.
60. Patel AB, Verma A. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence? *Jama* 2020;323:1769-70.
61. Flacco ME, Acuti Martellucci C, Bravi F, et al. Treatment with ACE inhibitors or ARBs and risk of severe/lethal COVID-19: a meta-analysis. *Heart* 2020;106:1519-24.
62. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros ESPGM, et al. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2021;325:254-64.
63. Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B. Joint HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. *Journal of cardiac failure* 2020;26:370.