

Letztes update, 22.12.20

Überarbeitete Therapieempfehlungen für nephrologische Patienten mit nachgewiesener SARS-CoV-2 Infektion, unter besonderer Berücksichtigung der Anpassung der Immunsuppression

Autoren: Seeger H¹, Bonani M¹, Hübel K¹, Kobel C¹, Stettler C¹, Schachtner T¹, von Moos S¹, Ritter A¹, Müller N², Jetter A³, Cippa P⁴, Luyckx VA⁵, Müller TF¹
(und das gesamte ärztliche Team der Klinik für Nephrologie)
UniversitätsSpital Zürich, Kliniken für Nephrologie¹, Infektiologie² und Pharmakologie³,
Ospedale Regionale di Lugano, Nefrologia⁴, Kantonsspital Graubünden, Nephrologie⁵

1. Hintergrund

- **Die wichtigste Empfehlung ist PRÄVENTION der Infektion ... Maske, Hygiene, Abstand**
- Die Therapieschemata sind Empfehlungen, die immer eine Bewertung und Anpassung für den einzelnen Patienten erfordern, insbesondere da nach wie vor ausreichend evidenz-basierte Daten gerade für Therapien bei Dialysepatienten und Nierentransplantierten fehlen
- Gegenüber der ersten Therapieempfehlung vom 25.03.2020 haben sich keine grundsätzlichen Änderungen ergeben, bis auf
 - das Streichen der 'antiviralen' Substanzen Hydroxchloroquin und Lopinavir/Ritonavir (fehlende Effektivität)
 - der Spezifikation des Einsatzes von Remdesivir (verkürzte Krankheitsdauer)
 - der Therapie mit Dexamethason (Reduktion der Mortalität bei schwerer bis kritischer Covid-19 Erkrankung) und
 - der Anpassung der Dosen/Zielbereiche für die Calcineurininhibitoren (möglicherweise auch positive Effekte auf Virusreplikation und Inflammation)
 - das Hinzunehmen von allgemein nephrologischen Patienten inkl. Glomerulopathien

- Die Hauptquellen für die vorliegenden Empfehlungen sind die unter Referenzen aufgeführten Guidelines und Artikel, wobei diese praktisch alle auf Erfahrungen aus der 'ersten Welle' beruhen sowie aus der Expertise im Umgang mit Virusinfektionen bei Patienten mit Immunsuppression und multiplen Komorbiditäten
- Alle Empfehlungen berücksichtigen die Weisungen vom BAG und USZ
- Nephrologische Patienten, insbesondere Dialyse- und transplantierte Patienten, sind durch eine SARS-CoV-2 Infektion stärker gefährdet, wahrscheinlich auch durch das häufige Vorliegen von Komorbiditäten, eine genaue Risikoeinschätzung ist noch nicht möglich
- Die Immunsuppression könnte möglicherweise zu einer eher abgeschwächten, initialen Symptomatologie (niedrigeres Fieber, geringere Inflammation) führen
- Der Effekt der Immunsuppression auf die Dynamik der Infektion mit SARS-CoV-2, d.h. der Phase der primären Viruspathogenität (Replikation) und der Phase der primären körpereigenen Immunantwort (host immune response) ist nicht ausreichend bekannt
- Generell ist es notwendig mit unseren Patienten über Ihre Patientenverfügung, Advance Care Planning (ACP) und ggf. auch über Einverständniserklärungen für Forschung zu sprechen
- Bei Verdacht auf eine Infektion ist eine Selbstisolation notwendig
- **Bei hohem klinischen Verdacht auf COVID-19 empfehlen wir trotz negativem Abstrich die entsprechenden Vorsichtsmassnahmen einzuhalten und den Abstrich nach 24 - 48 h zu wiederholen.**

2. Übersicht zu Schwere und Therapieansätze bei einer Infektion mit SARS-CoV-2

	<i>asymptomatisch</i>	<i>mild</i>	<i>moderat</i>	<i>schwer</i> → → → <i>kritisch</i>
Symptome	keine	Allgemein & Atemwege (z.B. trockener Husten, Fatigue, Kopfschmerzen, Diarrhoe, Verlust Geschmack/Geruch) OHNE Dyspnoe	Dyspnoe Infektion der unteren Atemwege	Schwere Dyspnoe Atemfrequenz ≥30/min
Befunde	SARS-CoV-2 positiv	O2-Sättigung ≥94% Thorax unauffällig +/- Fieber	O2-Sättigung ≥94% pathol. Thoraxbefund	O2-Sättigung <94% Lungeninfiltrate >50%
Labor	check 1x Corona-Lab 1 alle 2-5d Krea, CRP, U'Sed	Lymphopenie, Neutrophilie check 1x Corona-Lab 1 alle 2-5d Krea, CRP, BB, U'Sed	Lymphopenie, Transaminasenerhöhung, CRP moderat, PCT niedrig-normal	System. Inflammation, IL6, CRP, Ferritin, D-dimer, auch Troponin, NT-proBNP, zunehmende Lymphopenie
Pathogenese				
Potentielle Therapien				
Behandlung	Monitoring der Symptome	i.d.R. ambulant 3x/d O2-Sätt., Temp, BD Stopp (Red.) MMF & AZA Red. CNI (TAC > CsA) erwägen PRED starten/erhöhen	stationäre Aufnahme Stopp MMF & AZA Reduktion CNI (TAC > CsA) PRED starten/erhöhen Antikoagulation Remdesivir (?)	Stopp MMF & AZA Reduktion/Stopp CNI Antikoagulation Remdesivir (?) Dexamethason (?)
		Intensivmedizin Dexamethason Antikoagulation IVIg (?)		

TM 15.12.20, modifiziert nach Gandhi, NEJM 2020; 383 (18): 1757

3. Therapieempfehlungen

3.1. Generelle Therapieprinzipien

3.1.1. Betreuung und Risikoeinschätzung

- Empfohlene **Impfungen** gegen Grippe und Pneumokokken zur Vorbeugung von sekundär- oder Koinfektionen
- Patienten mit Covid-Verdacht immer als potentiell Covid-positiv behandeln und Selbstisolation veranlassen
- Bei Symptomen möglichst andere Ursachen ausschliessen, insbesondere CMV, Influenza, Pneumonie, Harnwegsinfekt, Hypervolämie
- **Ansteckungsgefahr** für andere fällt signifikant ca. **10 Tage nach Beginn** der Symptome und mindestens **72 h nach Verschwinden** der Symptome
- Immunsupprimierte können sehr lange Virusausscheider sein, fraglich ist ob Sie dann noch ansteckend sind
- **Wiederaufnahme der Arbeit**
 - bei Niedrigrisikopatienten, die nicht stationär behandelt werden mussten, wenn **mindestens 10 Tage** vergangen sind **und seit 48 Stunden keine Symptome** mehr bestehen (ohne Antipyretika; leichter Husten, Geschmacks- und Geruchsverlust können noch länger weiterbestehen)
 - bei Hochrisikopatienten oder Patienten mit stationärer Behandlung ggf. längere Zeiträume vorsehen
- **Therapie immer individualisiert**, insbesondere Abwägung
 - (a) **Covid-Risiko** aufgrund von Alter, Komorbiditäten, Infektionsanamnese, Schwere der Symptome und Immunsuppression, sowie
 - (b) **Risiko der Reduktion** der Immunsuppression aufgrund von immunologischem Status, bisherige Abstoßungsreaktionen, Zeitpunkt nach Transplantation, Gefahr der Rekurrenz der Grunderkrankung
- **Risikokalkulatoren** bei einer Covid-Infektion sind noch nicht validiert und müssen sehr kritisch interpretiert werden, z.B.:

- 4C Mortality Score for Covid-19: <https://www.mdcalc.com/4c-mortality-score-covid-19>
- Horowitz Index for Lung Function: <https://www.mdcalc.com/horowitz-index-lung-function-p-f-ratio>
- Covid-19 Mortality Prediction (noch nicht peer reviewed): www.predictcovidrisk.com
- **Hospitalisation**
 - **ambulante** Behandlung bei Niedrigrisikopatienten mit **milder** Klinik (O₂-Sättigung ≥94%, keine Dyspnoe/Tachypnoe)
 - **stationäre** Behandlung trotz milder Klinik bei **Hochrisikopatienten** (z.B. Alter >65, Komorbiditäten, hohes immunologisches Risiko) stark empfohlen, generell alle Patienten mit **moderater oder schwerer** Klinik (s. Abb.)
 - Bei ambulant gebliebenen Patienten stufenweise **Wiederaufnahme der der 'prä-Covid' immunsuppressiven Erhaltungstherapie** (in umgekehrter Reihenfolge zur Reduktion) **frühestens 14 Tage nach Beginn der Symptome** und wenn die Patienten **mindestens 2 Tage symptomfrei** waren (ohne Antipyretika; leichter Husten, Geschmacks- und Geruchsverlust können noch länger weiterbestehen)
 - Wir empfehlen generell **Antikoagulation** bei stationärer Behandlung

3.1.2. Rationale für die immunsuppressive Therapieanpassung

- Nach wie vor gibt es **keine spezifische antivirale Therapie** gegen SARS-CoV-2. Bei den allgemeinen Therapieprinzipien gibt es keine wesentlichen Unterschiede zwischen Dialysepatienten, Nierentransplantierten und letztlich Allgemeinpatienten
- Aktuell setzen wir **Remdesivir** (s. Anlage für Indikation und Dosierung, die Gabe bei GFR <30 ml/min erfolgt auf eigene Verantwortung) und **Dexamethason** ein, immer in Absprache mit Infektiologen und Intensivmedizinern
- Es gibt noch keine Daten und Studien über die Häufigkeit von Abstossungsreaktionen unter COVID-19
- Für die **Anpassung der Immunsuppression** bei Infektionen fehlen klare, evidenz-basierte Daten, insbesondere für die COVID-19 Infektion. Therapiekonzepte beruhen primär auf Erfahrungen mit anderen Virusinfektionen bei Immunsupprimierten (insbesondere BK Virus, CMV) sowie Lymphopenie als Risikofaktor für den Covid-Verlauf.

Schlüsselfragen sind

- (a) ob die Reduktion/Stoppp der Immunsuppression die mit dem Covid-Infekt einhergehende **Inflammation exazerbiert** ODER ob die Beibehaltung der Immunsuppression die Anti-Covid-19-**Immunantwort inhibiert**, insbesondere da Lymphopenie und niedrige T-Zellzahlen typisch für Transplantierte sind und
(b) wann der **richtige Zeitpunkt** für Änderungen der Immunsuppression im Verlauf der Erkrankung ist.
- Unsere Richtlinien sind deshalb sehr vorsichtig formuliert, orientieren sich an den unter den Referenzen aufgeführten Guidelines und Publikationen und versuchen dem **allgemeinen Verständnis zu Immunsuppressiva** gerecht zu werden:
 - **antiproliferative Substanzen**, d.h. Mycophenolat Mofetil (MMF; CellCept®), enteric-coated Myophenolsäure (EC-MPA; Myfortic®) oder Azathioprin (AZA; Imurek®) werden im ersten Schritt reduziert bzw. gestoppt. Die primäre Rationale dafür ist der antiproliferative Effekt auf die Lymphozyten und damit die Schwächung der zellulären und sekundär auch humoralen Immunantwort gegen Viren.
 - **Calcineurin-Inhibitoren (CNI)**, d.h. Tacrolimus (TAC; Prograf®, Advagraf®, Envarsus®) oder Cyclosporin (CsA; Sandimmun Neoral®) sollten im zweiten Schritt angepasst werden. Die Empfehlungen sind nicht einheitlich. Zum einen könnte insbesondere die Hemmung von IL-2 zur Verminderung der T-Zellen und zytotoxischen T-Zellaktivität führen (damit mehr Virusreplikation), zum anderen zeigen in vitro Daten einen hemmenden Effekt von CsA auf die Virusreplikation über die Bindung an Cyclophilin A, welches notwendig ist für die regelrechte Faltung des Virusproteins und für TAC über FK506-bindende Proteine die für die Virusreplikation notwendig sind. Cyclosporin scheint in-vitro die stärker virostatistische Substanz zu sein, deshalb ist die Dosisreduktion generell geringer für CsA als für TAC.
 - **Corticosteroide** wirken breit immunsuppressiv und besonders anti-inflammatorisch über die Modulation pro-inflammatorischer Zytokine (inkl. IL-1, IL-6, IL-12, TNFa). Diese Wirkung scheint einen positiven Effekt bei COVID-19 zu haben wenn eine Hyperinflammation auftritt und dementsprechend, unterstützt durch Studien, wird die Gabe von Dexamethason 6 mg beim Übergang von schwer zu kritisch krank empfohlen. Der positive

Effekt auf die Immunpathologie tritt wahrscheinlich bei der niedrigen Dosierung nicht auf, wobei bei der hohen Dosis die Virusclearance möglicherweise negativ beeinflusst wird. Die Rationale trotzdem low-dose Prednison fortzuführen oder neu einzusetzen ist die Kompensation für die reduzierte Immunsuppression (MMF/AZA, CNI).

- Zur Einschätzung des Immunstatus und Schwere der COVID-19 Erkrankung empfehlen wir bei Verdacht/Erstdiagnose einmalig zusätzlich zum Routinelabor das **Corona Labor 1**: zusätzlich zum Routinelabor CMV, EBV, BK PCR, IL6, TNFa, IFNg, Neopterin, PCT, CD3, CD4, CD8, CD19, HLA-Ak (Serothek), D-Dimer, Fibrinogen, Ferritin, Troponin, NTpro-BNP, S-IgG

3.1.3. Covid-19 Impfempfehlungen

- Diese Empfehlungen sind wirklich **noch sehr im Fluss** mit praktisch täglich neuen Informationen zu wann erhältlich, welcher Impfstoff, wer zuerst, wo ...

Wir haben trotzdem erste Informationen in die Guidelines mit aufgenommen, gerade weil Patienten sehr explizit danach fragen. Für Transplantierte wurden Anfang Dezember von der Internationalen Gesellschaft für Herz-und Lungentransplantation (**ISHLT**) Richtlinien veröffentlicht, darauf beruhen die ganz aktuell von **Swiss Transplant** veröffentlichten und im Folgenden aufgeführten Empfehlungen.

- **COVID-19 Impfung in Kandidaten für eine solide Organtransplantation und Patienten nach solider Organtransplantation ([SwissTransplant](#), Bern, den 21.12.2020)**

Mehrere COVID-19 Impfungen haben bereits oder befinden sich kurz vor der Swissmedic Zulassung. In der Schweiz werden zuerst mRNA basierte Impfstoffe zur Verfügung stehen (Moderna, Pfizer/BioNTech). Diese Impfungen werden in 2-Dosen appliziert. Die aktuellen Daten zeigen **eine Effektivität der mRNA Impfstoffe von >90%**. Die häufigsten

Nebenwirkungen dieser Impfstoffe sind Schmerzen an der Einstichstelle (~90%), Abgeschlagenheit (~70%) und Kopfschmerzen (~60%). Schwere Nebenwirkungen sind selten (~1%).

Empfänger nach soliden **Organtransplantationen waren von Impfstudien ausgeschlossen**, so dass die Effektivität in dieser Population unbekannt ist. Basierend auf den früheren Erfahrungen mit anderen Impfstoffen könnte die Immunogenität potentiell reduziert sein im Vergleich zu immun-kompetenten Patienten. Daten zur Sicherheit bei Empfängern solider Organtransplantationen sind nicht verfügbar.

In **früheren Impfstoffstudien** wurden jedoch generell keine erhöhten Raten von Abstossung nachgewiesen. Ob diese auch auf mRNA Impfstoffe zutrifft, ist aktuell nicht bekannt. In Anbetracht des potenziellen Schweregrades von COVID-19 bei Empfängern nach solider Organtransplantation sind wir der Ansicht, dass der potenzielle Nutzen einer COVID-19-Impfung in dieser Bevölkerungsgruppe die Bedenken hinsichtlich eines potenziellen Fehlens an Sicherheit überwiegt. **Wir empfehlen daher die Immunisierung** von Patienten, die auf eine solide Organtransplantation warten, und von Empfängern nach einer soliden Organtransplantation.

In der Zeit nach einer Transplantation ist der ideale **Zeitpunkt der Impfung** ungewiss. Wir empfehlen, die Impfung zu verzögern bis zu **einem Monat nach der Transplantationsoperation und 3-6 Monate** nach der Verwendung von T-Zell oder B-Zell depletierenden Substanzen; vor allem wegen der zu erwartenden reduzierten Effektivität, weniger wegen Sicherheitsbedenken. Vor einer Transplantation empfehlen wir die Impfung von allen **Patienten auf der Warteliste**, einschliesslich von den Patienten, die bereits eine immunsuppressive Therapie aus anderen Gründen erhalten (in Übereinstimmung mit den kommenden Empfehlungen der Eidgenössischen Kommission für Impffragen, EKIF, siehe Webseite für Empfehlungen noch im Dezember2020). Im Falle einer dringlichen Listung schwer kranker Patienten (z.B. bei akutem Leberversagen) sollte die Entscheidung für oder gegen eine Impfung für den individuellen Fall getroffen werden.

Empfehlung verabschiedet durch Swisstransplant Arbeitsgruppe Infektiologie durch deren Präsidenten Dr. Cédric Hirzel und durch den Präsidenten der Eidgenössischen Kommission für Impffragen, Herr Prof. Dr. Christoph Berger und PD Dr. Franz Immer, Medizinischer Direktor und CEO Swisstransplant.

Referenzen:

https://ishlt.org/ishlt/media/documents/SARS-CoV-2_Guidance-for-Cardiothoracic-Transplant-and-VAD-center.pdf

und

<https://www.swisstransplant.org/de/infos-material/fuer-fachpersonen/informationen-zum-coronavirus/>

- In Übereinstimmung mit diesen Empfehlungen und im Wesentlichen auch auf der Grundlage der ISHLT-Veröffentlichung wollen wir noch als Information ergänzen:
 - Laut FOPH werden Patienten mit relevanter **Immundefizienz priorisiert**, d.h. für uns: Organtransplantierte, Knochenmark- oder Stammzell-Transplantierte sowie Personen auf einer Warteliste für Transplantationen
 - In Studien wurden bei **>60'000 Personen** keine schweren Nebenwirkungen berichtet, die längste Beobachtungsdauer ist ca. 6 Monate. Die Allgemeinsymptome sprechen in der Regel gut auf Paracetamol an
 - **Anaphylaktische Reaktionen** können, wie bei anderen Impfungen und Arzneimitteln, auftreten. Bei Personen mit bekannten, schweren Allergien muss individuell entschieden werden. Nach Impfung sollte generell 30 Minuten nachbeobachtet werden
 - Patienten, die bereits eine **COVID-19 Infektion durchgemacht** haben, sollten sich laut ISHLT auch impfen lassen
 - In den ISHLT Guidelines wird noch empfohlen, da bei einigen Impfstoffen bereits eine **erste Immunantwort auf die COVID-19-Impfung innerhalb von 2-3 Wochen** nach der Immunisierung mit einer Einzeldosis beobachtet wird, die Impfung bei Patienten auf der Warteliste für eine Transplantation zu beginnen, bei denen es unwahrscheinlich ist, dass sie innerhalb dieses Zeitrahmens einen Organspender erhalten. Da dies auch für geplante Lebendspendetransplantationen wichtig ist würden wir momentan versuchen potentielle Empfänger mindestens 2-3 Wochen vor der Transplantation zu impfen.

3.2. Patienten mit akuter Nierenschädigung und/oder chronisch eingeschränkter Nierenfunktion

3.2.1. Patienten mit akuter Nierenschädigung (AKI) und COVID-19

- Pause der Therapie mit Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Blockern (ACE-Hemmer und ARB) sowie mit Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) erwägen
 - Wiederbeginn nach Erholung AKI und stabiler Nierenfunktion
- Nephrotoxische Medikamente vermeiden
- Hyperkaliämie vermeiden
- Bezüglich Management der akuten Nierenschädigung bei COVID Patienten im stationären Setting schliessen wir uns den Empfehlungen des «Consensus reports of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup on COVID-19-associated acute kidney injury» an

3.2.2. Patienten mit chronisch eingeschränkter Nierenfunktion (CKD) und COVID-19

- ACE-Hemmer oder ARB nicht absetzen solange keine akute Nierenschädigung, kein Risiko für Hypovolämie, (Diarrhoe, Erbrechen, hohes Fieber) und keine Hyperkaliämie
- Nephrotoxische Medikamente vermeiden
- Klinische/laborchemische Kontrollen je nach Schwere der Symptomatik; ggf. telefonische Konsultationen bei milder Symptomatik

3.2.3. Empfehlungen für nichttransplantierte Patienten mit nephrologischen Erkrankungen, welche eine immunsuppressive Therapie benötigen

- **Generell**

- **Reduktion von Antimetaboliten** (Mycophenolat, Azathioprin) erwägen, insbesondere für Patienten in anhaltender Remission >12 Monate (je nach Risikoprofil)
- Bei **COVID erkrankten** Patienten: Reduktion oder Stopp von Antimetaboliten evaluieren, je nach Schwere des Infektes respektive Aktivität der Grunderkrankung
 - Reduktion/Stopp nur **temporär** (Wiederaufnahme der 'prä-COVID' immunsuppressiven Erhaltungstherapie frühestens 14 Tage nach Beginn der Symptome und wenn Patient mindestens 48 h ohne Antipyretika symptomfrei ist)
- Kein akutes Stoppen von Steroiden in höherer Dosierung
- Prinzipiell kurz wirkende, reversible Mittel gegenüber lang wirkenden bevorzugen
- Kein Therapiebeginn mit Immunsuppressiva bei marginalen Kriterien oder nicht standardisierten Indikationen z.B. Immunkomplex- oder Komplement-vermittelte membranproliferative GN, IgA Nephritis
- Kein Therapiebeginn mit Immunsuppressiva bei minimal symptomatischen Patienten mit stabiler eGFR (z.B. FSGS, MN, IGAN)
- Keine NSAR als Antipyretika einsetzen
- ACEi oder ARB belassen solange kein (Risiko für) akutes Nierenversagen

- **Diagnostik**

- Verwendung von Urinstreifen zur Proteinurie/Hämaturie-Überwachung zu Hause falls ärztliche Kontrollintervalle verlängert werden müssen
- **Corona Labor 1** (s. 3.1.2.)

- **Supportive Massnahmen**

- Prophylaktische Antibiotika (z.B. TMP-SMX) bei kombinierter immunsuppressiver Therapie mit hohen Steroiddosen

- Thromboseprophylaxe bei Patienten mit COVID-19 und nephrotischem Syndrom
- Empfohlene Impfungen gegen Grippe und Pneumokokken zur Vorbeugung von sekundär- oder Koinfektionen
- IVIG erwägen bei sekundärer Hypogammaglobulinämie (CAVE: enthält keine AK gegen SARS-CoV2; Ratio: Verhinderung von Superinfektionen)

- **Spezifisch:**
 - **ANCA-Vaskulitis**
 - Induktion
 - Low dose Prednisonschema bei ANCA Patienten gemäss PEXIVAS Protokoll
 - Unklar ob CYC oder RTX Induktion ein höheres Risiko hinsichtlich COVID-19 darstellt. Bezüglich CYC gibt es keine Erfahrung, während unter RTX zum Teil schwere COVID-Verläufe bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen beschrieben sind
 - Möglichst keine kontinuierliche orale Therapie mit CYC, da mit erhöhter Rate von Infektionen assoziiert im Vergleich zu IV CYC Boli
 - Erhaltungstherapie
 - Azathioprin erwägen anstatt Rituximab, insbesondere nach Induktion mit Cyclophosphamid
 - MAINRITSAN2 Schema bevorzugen (ANCA und CD19 gesteuerte Erhaltungstherapie)
 - Zum Zeitpunkt 0 der Erhaltungstherapie nur **eine** RTX Infusion à 500mg erwägen anstatt zwei
 - Generell Verzögerung der Rituximab-Gabe bei Patienten bei denen das Risiko eines Krankheitsschubes als gering und das Risiko nachteiliger Folgen einer SARS-CoV2-Infektion als hoch eingeschätzt wird.
 - Selbsttestung mittels Urinstreifentest
 - **MCD/FSGS**
 - Induktion
 - eher CsA oder Steroide als Rituximab

- Steroide: bei raschem Ansprechen sollte ein **frühzeitiges** Tapering der hochdosierten Steroide in Betracht gezogen werden, ggf. zugunsten eines langsameren Taperings im tiefdosierten Bereich um einen Rückfall während der Pandemie zu verhindern
- Erhaltungstherapie
 - möglichst RTX vermeiden, eher CsA respektive niedrigdosiert Steroide
 - Ziel ist die Fortsetzung der Immunsuppression mit der niedrigsten Dosis, um die Remission aufrechtzuerhalten, aber einen Rückfall zu vermeiden. → Vorerst kein Absetzen der Erhaltungstherapie bei Patienten mit einer Vorgeschichte von häufigen Rückfällen, die während der Pandemie auf niedrig dosierter IS stabil sind.
 - bei Patienten in Remission unter RTX vorerst keine RTX Erhaltungsinfusionen
 - Selbsttestung mittels Urinstreifentest
- **Membranöse GN**
 - Induktionstherapie nur bei hohem Risiko/Komplikationen, abnehmender eGFR
 - eher CsA anstatt Rituximab einsetzen
 - wenn möglich kein CYC einsetzen (Induktion/Erhaltungstherapie)
- **Lupus Nephritis**
 - Hydroxychloroquin weitergeben
 - Eher Induktion mit Mycophenolat als CYC
 - RTX vorerst vermeiden, eher zusätzlich CNI bei Therapieresistenz

3.3. Dialysepatienten

3.3.1. Dialysepatienten mit milder Klinik

- Allgemein- und akute Atemwegssymptome (z.B. trockener Husten, Geschmacks- und Geruchsverlust, Fatigue, Kopfschmerzen, Diarrhoe) und/oder Fieber OHNE Dyspnoe/Tachypnoe oder patholog. Thoraxbefund (CT/Röntgen)
- **Selbstisolation** gemäss BAG Richtlinien; bei Mehrpersonenhaushalten sollte der Patient eine chirurgische Maske tragen
- Vorgehen nach Protokoll der jeweiligen Dialysestation:
 - Patienten sollten keine Dialysebehandlung verpassen
 - Entscheidung über Isolation in der Dialyseeinrichtung
 - Patienten sollten nochmal speziell informiert werden über Wichtigkeit durch Flüssigkeitsaufnahme und Ernährung akute Dialyseindikationen zu vermeiden
 - Patienten sollten Dialyseeinheiten bei Änderungen im Allgemeinbefinden direkt anrufen
 - In der Dialyseeinheit Einhaltung von räumlicher Isolation und speziellen Schutzmassnahmen für Patienten und Personal (siehe z.B. <https://www.era-edta.org/en/wp-content/uploads/2020/03/Recommendations-for-Dialysis.COVID-19-SIN-ER.pdf>)
 - Trockengewicht täglich re-evaluieren
 - Engmaschige Überwachung inklusiv Temperatur, Atemfrequenz
- **Empirische Antibiotika-Therapie**
 - Bei Verdacht auf Vorliegen einer bakteriellen Superinfektion
 - Immer Dosisanpassung bei Nierenfunktionseinschränkung sowie Medikamenteninteraktionen berücksichtigen
- **Corona Labor 1** (s. 3.1.2.)

3.3.2. Dialysepatienten mit moderat-schwerer Klinik

- **Dyspnoe**, Fieber $\geq 38^\circ$, Hypoxie (O₂-Sättigung $< 94\%$ unter Raumluft, PaCO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg), Atemfrequenz > 30 /min, und/oder patholog. Thoraxbefund (CT/Röntgen)
- **Hospitalisation**
- **Corona Labor 1** (s. 3.1.2.)
- **Empirische Antibiotika-Therapie**
 - Nur bei Verdacht auf bakterielle Superinfektion
 - Immer Dosisanpassung bei Nierenfunktionseinschränkung sowie Medikamenteninteraktionen berücksichtigen
- **Antivirale und zusätzliche Therapien in Absprache mit Infektiologen und/oder Intensivmediziner**
 - Angepasstes Remdesivir-Schema (s.a. Anlage)
 - s.a. <https://ssi.guidelines.ch/guideline/3352>

3.4. Nierentransplantierte

3.4.1. Immunologische Risikoklassifikation

- diese ist immer bezogen auf das **aktuelle Organtransplantat**, zusätzlich berücksichtigen
 - die kumulative immunsuppressive Last («immunsuppressive pack years»)
 - Alter (>65 yrs)
 - die Komorbiditäten sowie
 - Infektions- und Tumoranamnese
 - hilfreich für die Einschätzung ist das Vorliegen eines
 - kürzlich erfolgten Anti-HLA-Antikörperscreenings
 - der Lymphozytenzahl und idealerweise auch der Subpopulationen CD3 und CD19/20 sowie
 - S-IgG Konzentration
- (a) **niedriges oder moderates** immunologisches Risiko
- keine Anti-HLA-Antikörper oder nur nicht-donorspezifische (**non-DSA**) Anti-HLA-Antikörper
 - keine früheren Abstossungsreaktionen oder vorliegende chronische Abstossungsreaktionen
 - kombinierte Nieren/Leber-Transplantation
- (b) **hohes** immunologisches Risiko
- präformierte oder *de novo* donor-spezifische (**DSA**) Anti-HLA-Antikörper
 - frühere Abstossungsreaktionen oder vorliegende chronische Abstossungsreaktionen
 - kombinierte Nieren/Herz- oder Nieren/Pankreas- oder Nieren/Lungentransplantationen

3.4.2. Nierentransplantierte mit milder Klinik

- Allgemein- und akute Atemwegssymptome (z.B. trockener Husten, Fatigue, Kopfschmerzen, Diarrhoe, Geschmacksverlust, Geruchsverlust) mit Temperaturen $<38^{\circ}\text{C}$, OHNE Dyspnoe/Tachypnoe, unauffälligem Thoraxbefund (CT/Röntgen) und einer O₂-Sättigung $\geq 94\%$ unter Raumluft
- Cave: TPL-Patienten können zunächst Symptome verzögert oder weniger ausgeprägt zeigen und dann akut dekompensieren
- **Entscheidung** immer individuell von Fall-zu-Fall, aber generell
 - (a) **ambulante Behandlung**
 - möglich bei Patienten mit **niedrigem oder moderatem immunologischen Risiko** (insbesondere für Auftreten einer Abstoßungsreaktion) und auch niedrigerem Risiko für eine schwere Covid-Infektion
 - **Selbstisolation** zu Hause (gemäss BAG Richtlinien) für **mindestens 10 Tage und wenn mindestens 48 Stunden keine Symptome** mehr vorlagen (ohne Antipyretika; leichter Husten, Geschmacks- und Geruchsverlust können noch länger weiterbestehen)
 - 3-mal tägliche Messung der **Körpertemperatur** (und idealerweise 3-mal täglich auch der **O₂-Sättigung** und **Blutdruck**)
 - jeden 2. Tag telefonische **Konsultation**
 - Ausgangslabor (s.u.) und alle 2-5 Tage **Laborkontrolle** (inkl. Krea, CRP, kl. BB, U'Sediment)
 - (b) **stationäre Behandlung**
 - dringend empfohlen bei Patienten mit **hohem immunologischen Risiko**, d.h. Gefahr für eine Abstoßungsreaktion bei Senkung der Immunsuppression und hohes Alter (sonst engmaschige ambulante Kontrolle)

- **Corona Labor 1** (s. 3.1.2.)
- **Immunsuppressive Therapie bei milder Klinik:**
 - (a) **niedriges oder moderates immunologisches Risiko**
 - **Antimetabolit** (MMF/MPA oder Azathioprin) → Pause
 - **Calcineurin-Inhibitor** → Reduktion auf Zielspiegel um 4-6 ug/l für TAC, um 50-80 ug/l für CsA
 - **Glucocorticoide** → Prednison 5 bis 10 mg
 - (b) **hohes immunologisches Risiko**
 - **Antimetabolit** (MMF/MPA oder Azathioprin) → Reduktion um 50%
 - **Calcineurin-Inhibitor** → Reduktion auf Zielspiegel um 5-7 ug/l für TAC, um 60-100 ug/l für CsA
 - **Glucocorticoide** → Prednison 5 bis 10 mg
- **Antikoagulation**
 - ambulant Heparin/Fragmin evaluieren
 - stationär
 - Heparin
 - Dalteparin
- **ACE-Hemmer/Sartan**
 - beibehalten
 - Indikation überprüfen
 - Cave: potentiell Nierenversagen induzierend

- **Empirische Antibiotika- und antivirale Therapie**
 - Antibiotika bei Verdacht auf bakterielle Superinfektion
 - immer Dosisanpassung bei Nierenfunktionseinschränkung sowie Medikamenteninteraktionen berücksichtigen
 - antivirale Therapie/Remdesivir bei milder Klinik nicht indiziert, Rücksprache mit Infektiologen
 - s.a. <https://ssi.guidelines.ch/guideline/3352>

3.4.3. Nierentransplantierte mit moderater Klinik

- **pathologisches Thoraxbild** (Rö/CT), OHNE Dyspnoe oder Hypoxämie (O₂-Sättigung ≥94% bei Raumluft), kein O₂-Bedarf
- **stationäre Behandlung**
- **Corona Labor 1** (s. 3.1.2.)
- **Immunsuppressive Therapie:**
 - (a) **niedriges oder moderates immunologisches Risiko**
 - **Antimetabolit** (MMF/MPA oder Azathioprin) → Pause
 - **Calcineurin-Inhibitor** → Reduktion auf Zielspiegel um 2-4 ug/l für TAC, um 30-60 ug/l CsA
 - **Glucocorticoide** → Prednison 5 bis 10 mg
 - (b) **hohes immunologisches Risiko**
 - **Antimetabolit** (MMF/MPA oder Azathioprin) → Pause

- **Calcineurin-Inhibitor** → Reduktion auf Zielspiegel um 4-6 ug/l für TAC, um 50-80 ug/l für CsA
- **Glucocorticoide** → Prednison 5 bis 10 mg (bei vorbestehender Steroidtherapie Erhöhung auf 10 bis 15 mg)

- **Empirische Antibiotika- und antivirale Therapie**
 - Antibiotika bei Verdacht auf bakterielle Superinfektion
 - immer Dosisanpassung bei Nierenfunktionseinschränkung sowie Medikamenteninteraktionen berücksichtigen
 - antivirale Therapie mit Remdesivir ist bei moderater Klinik in der Regel noch nicht indiziert (RS mit Infektiologie empfohlen)
 - s.a. <https://ssi.guidelines.ch/guideline/3352>

- **Antikoagulation**
 - Heparin
 - Dalteparin

3.4.4. Nierentransplantierte mit schwerer bis kritischer Klinik

- diese Phasen stellen häufig ein Kontinuum dar
- entscheidende Klinik sind Dyspnoe, Tachypnoe, und Ausmass der Hypoxämie sowie O₂-Bedarf
- Stationäre Behandlung immer mit Information an die IPS

- **Corona Labor 1** (s. 3.1.2.)

- **Immunsuppressive Therapie:**
 - **Antimetabolit** (MMF oder Azathioprin) → Pause
 - **Calcineurin-Inhibitor** → Stopp oder Reduktion auf Zielspiegel um 2-4 ug/l für TAC, um 30-60 ug/l für CsA
 - **Glucocorticoide**
 - Prednison 5 bis 10 mg (bei vorbestehender Steroidtherapie Erhöhung auf 10 bis 15 mg)
 - Bei Übergang in kritische Phase/Zeichen der schweren Hyperinflammation (CRP >100mg/l, Zunahme Atemfrequenz, Zunahme Dyspnoe, O2-Bedarf) Wechsel auf
 - Dexamethason 6 mg tgl für 7-10 Tage in RS mit Infektiologie

- **Antivirale Therapie mit Remdesivir in Absprache mit Infektiologen**
 - s.a. <https://ssi.guidelines.ch/guideline/3352>

- **Antikoagulation**
 - Heparin
 - Dalteparin

4. Referenzen der Hauptdokumente für diese Guidelines

4.1. Websites

BTS British Transplant Society, Guidance on the management of transplant recipients diagnosed with or suspected of having COVID19 (updated 18th November 2020)

- <https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2020/11>

British renal society:

- <https://britishrenal.org/news/covid-19-national-renal-guidance/>

Bundesamt für Gesundheit::

- <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov.html>

Brigham and Women's Hospital COVID-19 Critical Care Guidelines:

- <https://www.covidprotocols.org/>

Covid-Dokumente Infektiologie, inkl. Einwilligung für experimentelle Therapien (USZ):

- http://intranet.usz.ch/seiten/COVID-19-Dokumente-Infektiologie-INF_1000129497.aspx und http://intranet.usz.ch/Documents/Information%20und%20Einwilligung%20experimenteller%20Therapie%20COVID19Chloroquine%20Stand%20Februar%202020%20INF_1000129499.pdf

Covid-Medikamenteninteraktionen:

- <http://www.covid19-druginteractions.org>

ERA-EDTA Dialyseempfehlungen:

- <https://www.era-edta.org/en/wp-content/uploads/2020/03/Recommendations-for-Dialysis.COVID-19-SIN-ER.pdf>

ISHLT Guidance from the International Society of Heart and Lung Transplantation regarding the SARS CoV-2 pandemic (revised Dec 04, 2020)

- https://ishlt.org/ishlt/media/documents/SARS-CoV-2_Guidance-for-Cardiothoracic-Transplant-and-VAD-centers.pdf

SAMW Richtlinien:

- <https://www.samw.ch/de.html>

Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie, SARS-CoV-2-specific antiviral treatment:

- <https://www.sginf.ch/sars-cov-2/sars-cov-2.html>

Swiss Transplant:

- <https://www.swisstransplant.org/de/infos-material/fuer-fachpersonen/informationen-zum-coronavirus/>

USZ Guidelines:

- <http://www.intensivmedizin.usz.ch/fachwissen/seiten/covid-19-epidemics.aspx>

4.2 Artikel

Arunachalam PS, et al. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. *Science* 2020; 369: 1210–20
Avery RK. COVID-19 Therapeutics for Solid Organ Transplant Recipients; 6 Months Into the Pandemic: Where Are We Now? *Transplantation* Oct 2020
(*publish ahead of print*)

Azzi Y, et al. Covid-19 and Solid Organ Transplantation: A Review Article, *Transplantation* Nov 2020 (*publish ahead of print*)

Beigel JH, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — final report. *N Engl J Med* 2020 ; 383(10): 994

Blanco-Melo D, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell* 2020; 181: 1–10

Chaudhry ZS, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in solid organ transplant recipients: A cohort study. *Am J Transplant* 2020; 20(11): 3051-60

Cippà PE, et al. A data-driven approach to identify risk profiles and protective drugs in COVID-19. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021 Jan 7; 118(1): e2016877118

- Cravedi P, et al.** COVID-19 and kidney transplantation: Results from the TANGO International Transplant Consortium. *Am J Transplant* 2020; 20(11): 3140-8
- De Waal A.** Pathogen und Politik. *Lette International*; Sommer 2020
- Diao B, et al.** Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol* 2020; 11: 827
- Gandhi RT, et al.** Mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383, 18: 1757
- Gansevoort RT, et al.** CKD is a key risk factor for COVID-19 mortality. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16(12): 705-6
- Gleeson SE, et al.** Outpatient management of the kidney transplant recipient during the SARS-CoV-2 virus pandemic. *CJASN* 2020; 15: 892-5
- Hassanein M, et al.** Covid-19 and the kidney. *Cleveland Clin J Med* 2020; 87: 619-31
- Horton R.** Offline: COVID-19 is not a pandemic (comment). *Lancet* 2020; 396: 874
- Huang C, et al.** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395: 497-506
- Husain SA, et al.** Early Outcomes of Outpatient Management of Kidney Transplant Recipients with Coronavirus Disease 2019. *CJASN* 2020; 15: 1174–8
- Kant S, et al.** The COVID-19 nephrology compendium: AKI, CKD, ESKD and transplantation. *BMC Nephrology* 2020; 21: 449
- Kates OS, et al.** COVID-19 in Solid Organ Transplant: A Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis Aug 2020 (Online ahead of print)*
- Khan S, et al.** Does SARS-CoV-2 Infect the Kidney? *J Am Soc Nephrol* 2020; 31: 2746-8
- Kronbichler A, et al.** COVID-19: implications for immunosuppression in kidney disease and transplantation (comment). *Nat Rev Nephrol* 2020; 16(7): 365-7
- Li CK, et al.** T cell responses to whole SARS coronavirus in humans. *J Immunol.* 2020; 181 (8): 5490-500
- Laing AG, et al.** A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nat Med* 2020; 26(10): 1623-35
- Nadim MK, et al.** Consensus reports of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup on COVID-19- associated acute kidney injury, *Nat Rev Nephrol.* 2020; 12: 747 (<https://www.nature.com/articles/s41581-020-00356-5>)
- Polack FP, et al.** Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020 Dec 10 (*Online ahead of print*).
- Poland GA, et al.** SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet* 2020; 396: 1595-606

RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 — preliminary report. N Engl J Med. DOI: NEJMoa2021436
(*Online ahead of print*).

Russell B, et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19—a systematic review of current evidence. Ecancer 2020, 14: 1022

Seymour CW, et al. Sensible Medicine—Balancing Intervention and Inaction During the COVID-19 Pandemic. JAMA Oct 2020 (online ahead of print)

Thevarajan I, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. Nat Med 2020; 26(4): 453-5

Tschopp J, et al. First experience of SARS-CoV-2 infections in solid organ transplant recipients in the Swiss Transplant Cohort Study. Am J Transplant 2020; 20(10): 2876-82

Voysey M, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet 2020 Dec 8 S0140-6736(20)32661-1.

Zaidan M, Legendre C. Solid organ transplantation in the era of COVID-19: lessons from the past six months. Transplantation Nov 2020 (*publish ahead of print*)

Anlage:

- Verabreichung Remdesivir bei intermittierender Hämodialyse-Patienten und eGFR <30ml/min am Universitätsspital Zürich