

**DOPORUČENÝ POSTUP PRO POUŽITÍ REKONVALESCENTNÍ PLAZMY  
V LÉČBĚ DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S COVID-19**

Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (ČSARIM) ČLS JEP  
Česká společnost intenzivní medicíny (ČSIM) ČLS JEP  
Společnost pro transfuzní lékařství (STL) ČLS JEP  
Společnost infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP  
Česká pneumologická a ftizeologická společnost (ČPFS) ČLS JEP  
Klinická skupina COVID MZ (KS COVID)

Verze: 2

Datum finální editace: 13/10/2020

## 1. Úvod

Předložený doporučený postup vznikl v době probíhající pandemie onemocnění COVID-19 v České republice a vyjadřuje odborný názor ČSARIM, CSIM, STL, ČPFS, SIL, KS COVID a SÚKL k předemné problematice. Uvedená doporučení a stanoviska nemají uvedenu sílu / naléhavost doporučení a přesvědčivost důkazů a jsou podložena analýzou kohort nebo vyházejí ze stanoviska expertů. Doporučený postup se zabývá výhradně klinickými aspekty podání tzv. rekonvalescentní plazmy (dále jen RP) obsahující anti-SARS-CoV-2 protilátky získané od osob vyléčených z COVID-19.

K formulování jednotlivých stanovisek byly využity:

- analýza vybrané odborné literatury vztahující se k problematice jednotlivých doporučení,
- jiné citovatelné zdroje,
- názory členů autorského kolektivu a členů výborů příslušných odborných společností.

Používané pojmy:

- doporučujeme (ekvivalent klinicky „silného“ doporučení),
- navrhuje zvážit (ekvivalent klinicky „slabého“ doporučení),
- nedoporučujeme.

## 2. Základní východiska

- Absence účinných postupů profylaxe (vakcinace) a neexistence specifické léčby pro některé z forem onemocnění COVID-19, které by vycházely z medicíny založené na důkazech (EBM).
- Předpoklad klinické účinnosti podání obsahující anti-SARS-CoV-2 protilátky získané od osob vyléčených z COVID-19 analogicky jako při použití RP u jiných virových infekcí (1-3).
- Účinné množství protilátek se stanovuje na základě výsledku vyšetření virus neutralizačním testem (VNT) nebo sérologickým vyšetřením (imunologickým protilátkovým testem). Za účinnou hodnotu protilátek se považuje hodnota titru 160 a vyšší a v případě nedostupnosti RP s tímto titrem je přípustná i hodnota titru 80 (4).
- Podání anti-SARS-CoV-2 protilátek obsažených v plazmě vyléčených osob představuje způsob pasivní specifické imunizace s očekávatelnou léčebnou odpovědí (5-9).

## DOPORUČENÝ POSTUP „COVID-19“

- Podání RP obsahující protilátky je obecně účinnější u profylaxe než u léčby již rozvinutého onemocnění.
- Účinnost terapie použitím RP závisí s maximální pravděpodobností zejména na množství specifických, virus neutralizujících protilátek obsažených v RP a časnosti jejího podání.

### 3. Doporučení

#### 3.1

Podání RP obsahující anti-SARS-CoV-2 protilátky u nemocných s COVID-19 s klinickými a/nebo laboratorními známkami závažné poruchy funkce jednoho nebo více orgánů / orgánových systémů je možnou léčebnou alternativou. Vzhledem k omezené hodnotě dosud provedených analýz a publikovaných dat v odborné literatuře prokazujících příznivý efekt podání RP u nemocných s COVID-19 je nutno podání RP nadále považovat za nedostatečně prokázaný, ale potenciálně účinný léčebný postup (10, 11). Navrhujeme zvážit podání RP u pacientů prokázaným COVID-19 se závažným a kritickým průběhem dle klasifikace WHO (12) Podání RP u nemocných s COVID-19 je považováno za bezpečné (11).

#### 3.2

Před stanovením indikace k podání RP doporučujeme vždy pečlivě zvážit poměr přínosu podání RP a souvisejících rizik (vliv podaného množství plazmy na oběh a přítomnost koagulačních faktorů v plazmě ve vztahu k aktuální aktivitě koagulačního systému u příjemce RP, krví přenosné infekce, alergická reakce, oběhové přetížení apod.).

#### 3.3

U pacientů indikovaných k podání RP je nutné vyšetření krevní skupiny. Při zvažování indikace RP doporučujeme stanovení anti-SARS-CoV-2 protilátek, je-li to dostupné. Největší klinický přínos podání RP lze předpokládat u nemocných s COVID-19, kteří nemají dostatek vlastních protilátek.

#### 3.4

V případě rozhodnutí o podání RP, navrhujeme její podání co nejdříve (optimálně do 3 dnů) od rozvoje klinických příznaků vyžadujících hospitalizaci v dávce 5-6 ml/kg tělesné hmotnosti (obvykle 2 TU). U RP obsahující nižší titr VNT (160 a méně, resp. ekvivalentní hodnota použitého imunologického protilátkového testu) může být podaný objem vyšší. Rychlost podání RP je určována klinickým stavem pacienta.

#### 3.5

Při trvání klinických příznaků delším než 10 dní a zvažování indikace RP doporučujeme před jejím podáním vyšetřit protilátky proti SARS-CoV-2 v plazmě pacienta.

### Seznam zkratk

EBM medicína založená na důkazech

RP rekonvalescentní plazma obsahující anti-SARS-CoV-2 protilátky získané od osob vyléčených z COVID-19

TU transfuzní jednotka; transfusion unit

VNT virus neutralizační test

## DOPORUČENÝ POSTUP „COVID-19“

### 4. Autorský tým (abecedně, bez titulů)

- Balík Martin (ČSIM ČLS JEP) (1)
- Bohoněk Miloš (editor, STL ČLS JEP) (2)
- Černý Vladimír (editor, KS COVID, ČSARIM ČLS JEP) (3)
- Holub Michal (editor, SIL ČLS JEP) (4)
- Koblížek Vladimír (ČPFS ČLS JEP) (6)
- Kúmpel Petr (SIL ČLS JEP) (5)
- Müller Martin (7)
- Plíšek Stanislav (KS COVID, SIL ČLS JEP) (8)
- Roháčová Hana (KS COVID, SIL ČLS JEP) (9)
- Turek Petr (STL ČLS JEP) (10)
- Vašáková Martina (ČPFS ČLS JEP) (8)

<sup>1</sup> Klinika Anesteziologie, resuscitace a intenzivní Medicíny 1. lékařská fakulta Univerzita Karlova v Praze a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

<sup>2</sup> Oddělení hematologie a krevní transfuze, Ústřední vojenská nemocnice - Vojenská fakultní nemocnice Praha

<sup>3</sup> Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny, Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem; Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové; Centrum pro výzkum a vývoj, Fakultní nemocnice Hradec Králové; Technická univerzita Liberec; Dept. of Anesthesia, Pain Management and Perioperative Medicine, Dalhousie University, Halifax, Canada

<sup>4</sup> Klinika infekčních nemocí 1. LF UK a Ústřední vojenská nemocnice - Vojenská fakultní nemocnice Praha

<sup>5</sup> Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

<sup>6</sup> Plicní klinika FN Hradec Králové

<sup>7</sup> Anesteziologicko- resuscitační klinika 1. LF UK, Thomayerova nemocnice, Praha

<sup>8</sup> Infekční klinika, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové

<sup>9</sup> Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha

<sup>10</sup> Transfusní oddělení, Thomayerova nemocnice Praha

<sup>11</sup> Pneumologická klinika 1. LF UK, Thomayerova nemocnice, Praha

### 5. Literatura

1. Kraft CS, Hewlett AL, Koepsell S, et al. The Use of TKM-100802 and Convalescent Plasma in 2 Patients With Ebola Virus Disease in the United States. *Clin Infect Dis.* 2015;61(4):496-502. doi: 10.1093/cid/civ334.
2. Zhou B, Zhong N, Guan Y. Treatment with convalescent plasma for influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med.* 2007;357(14):1450-1. doi: 10.1056/NEJMc070359.
3. Hung IF, To KK, Lee CK, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):447-56. doi: 10.1093/cid/ciq106
4. European Commission. An EU Programme of COVID-19 convalescent plasma collection and transfusion. Dostupné na: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood\\_tissues\\_organs/docs/guidance\\_plasma\\_covid19\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/guidance_plasma_covid19_en.pdf)

## DOPORUČENÝ POSTUP „COVID-19“

5. Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2(9):695-703. doi: 10.1038/nrmicro974. PMID.
6. Use of Convalescent Whole Blood or Plasma Collected from Patients Recovered from Ebola Virus Disease for Transfusion, as an Empirical Treatment during Outbreaks, WHO Interim Guidance for National Health Authorities and Blood Transfusion Services, Version 1.0, September 2014, WHO/HIS/SDS/2014.8
7. Sahr F, Ansumana R, Massaquoi TA, et al. Evaluation of convalescent whole blood for treating Ebola Virus Disease in 257 Freetown, Sierra Leone. *J Infect.* 2017;74(3):302-9. doi: 10.1016/j.jinf.2016.11.009.
8. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(17):9490-96. doi: 10.1073/pnas.2004168117.
9. Roback JD, Guarner J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges. *JAMA.* 2020;323(16):1561-2. doi: 10.1001/jama.2020.4940.
10. Mayo Clinic. Convalescent plasma associated with reduced COVID-19 mortality in 35,000-plus hospitalized patients. Dostupné na: <https://newsnetwork.mayoclinic.org/discussion/convalescent-plasma-associated-with-reduced-covid-19-mortality-in-35000-plus-hospitalized-patients/>
11. Joyner MJ, Wright RS, Fairweather D, et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. *J Clin Invest.* 2020;130(9):4791-7. doi: 10.1172/JCI140200.
12. Clinical management of COVID-19, Interim guidance 27 May 2020, WHO, dostupné na <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>

### 6. Poznámky

- Formátování a formální editaci originálního zdrojového textu autorského týmu provedl Černý Vladimír.
- Vývoj odborného poznání v předmětné problematice může vést k nutnosti rychlých změn v dokumentu uváděných doporučení.
- Aktuální verze doporučeného postupu bude dostupná na [www.csim.cz](http://www.csim.cz), [www.infekce.cz](http://www.infekce.cz), [www.transfuznispolecnost.cz](http://www.transfuznispolecnost.cz)

### Přílohy:

- 1) Seznam doporučených sledovaných ukazatelů klinického výsledku umožňujících retrospektivní srovnání klinického účinku podání RP obsahující anti-SARS-CoV-2 protilátky získané od osob vyléčených z covid-19 (připravili Bohoněk Miloš, Černý Vladimír a Holub Michal)
- 2) Postupy a kritéria pro odběr RP a specifikace plazmy (připravila STL ČLS JEP)

## DOPORUČENÝ POSTUP „COVID-19“

### Příloha 1

#### Seznam doporučených sledovaných ukazatelů klinického výsledku umožňujících retrospektivní srovnání klinického účinku podání rekonvalescentní plazmy (RP) obsahující anti-SARS-CoV-2 protilátky získané od osob vyléčených z COVID-19

- věk
- pohlaví
- tělesná hmotnost
- hladina protilátek anti-SRAS-CoV-2 IgG
- čas podání (dny po vzniku klinických příznaků, resp. po zjištění diagnózy)
- množství podané RP (počet TU a celkový počet ml)
- VNT podané RP (vyšetřeno ano / ne, pokud ano – titr, název laboratoře)
- imunologického protilátkový testu RP (vyšetřen ano / ne, pokud ano – hodnota, název testu, výrobce)
- jiná specifická léčba (vyjma podpůrné /symptomatické)
- hodnota „Stupnice klinické závažnosti covid-19“ před transfuzí
- hodnota „Stupnice klinické závažnosti covid-19“ 6.den po transfuzi
- klinický výsledek (přežití)
- délka pobytu na ARO/JIP (dny)
- použití umělé plicní ventilace (ano/ne)
- doba umělé plicní ventilace (ano/ne)
- výskyt nežádoucích účinků v průběhu podávání RP

#### Stupnice klinické závažnosti COVID-19

(upraveno dle WHO Ordinal Scale for covid-19 Clinical Improvement<sup>1</sup>)

Stav onemocnění (pacienta)	Popis	Stupeň
Vyléčený	Bez klinických projevů a laboratorních známek infekce	0
Ambulantní léčba	Asymptomatický	1
	Lehkých průběh (akutní respirační infekce)	2
Hospitalizace - středně závažný průběh	Pneumonie bez nutnosti oxygenoterapie	3
Hospitalizace - závažný průběh	Pneumonie s nutností oxygenoterapie (maska, kyslíkové brýle)	4
Hospitalizace - kritický průběh	NIVS nebo HFNO	5
	Intubace s UPV	6
	Intubace s UPV a další orgánovou podporou (vasopresory, CRRT, ECMO)	7
Úmrtí	Úmrtí	8

NIVS = neinvazivní ventilační podpora, HFNO = léčba kyslíkem s vysokým přívodem plynů, tzv. high-flow-nasal-oxygen, UPV = umělá plicní ventilace, CRRT = kontinuální eliminační metody, ECMO = mimotělní membránová oxygenace

## DOPORUČENÝ POSTUP „COVID-19“

<sup>1</sup>WHO R&D Blueprint novel Coronavirus COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis. February 18, 2020, Geneva, Switzerland

## Příloha 2

### Postupy a kritéria pro odběr rekonvalescentní plazmy, specifikace plazmy

#### 1. Kritéria pro dárce rekonvalescentní plazmy anti-SARS-CoV-2

##### 1.1

Dárce rekonvalescentní plazmy anti-SARS-CoV-2 může být osoba, která prodělala onemocnění COVID-19

##### 1.2

Odběr rekonvalescentní plazmy je možný nejdříve za 14 dní po uzdravení nebo ukončení izolace. U těžších průběhů onemocnění se interval po uzdravení upravuje individuálně.

##### 1.3

Dárce rekonvalescentní plazmy anti-SARS-CoV-2 splňuje kritéria pro dárce krve a jejích složek dle vyhlášky č.143/2008 Sb. (Vyhláška o lidské krvi ve znění pozdějších předpisů). Způsobilost dárce k odběru potvrzuje lékař zařízení transfuzní služby.

##### 1.4

Dárce, jehož plazma bude podána pacientovi pro léčbu COVID-19, splňuje kritéria pro snížené riziko reakce TRALI (muži bez transfuze v anamnéze, ženy bez těhotenství a transfuze v anamnéze, příp. negativní výsledek vyšetření antileukocytových protilátek dárce).

##### 1.5

U každého odběru plazmy pro klinické použití se stanoví titr virus neutralizačních protilátek anti-SARS-CoV-2 nebo je pro toto vyšetření odebrán archivní vzorek. Pokud se prokáže korelace mezi virus neutralizačním testem a testy založenými na jiném principu (např. imunologickém), lze pro vyšetření titru použít tyto testy.

##### 1.6

U každého odběru plazmy pro klinické použití se doporučuje odebrat a archivovat cca 10 vzorků po 0,5 ml pro následné referenční studie.

#### 2. Odběr rekonvalescentní plazmy anti-SARS-CoV-2

##### 2.1

Odběr provádí zařízení transfuzní služby s platným povolením.

##### 2.2

Rekonvalescentní plazmu lze získat:

- a) z odběru plné krve s následným zpracováním (centrifugací a oddělením jednotlivých složek),
- b) přístrojovým odběrem plazmy (plazmaferézou).

##### 2.3

Kritéria pro odběr jsou stanovena vyhláškou č.143/2008 Sb. (Vyhláška o lidské krvi ve znění pozdějších předpisů).

## DOPORUČENÝ POSTUP „COVID-19“

### 2.3.1

V případě nedostatku rekonvalescentní plazmy pro klinické použití a nutnosti upřednostnit léčbu pacientů lze zvážit zkrácení minimálního intervalu mezi jednotlivými přístrojovými odběry plazmy ze 14 dní dle přílohy č. 3, část A, bod 2.3, odst. 2) vyhlášky č.143/2008 Sb. (Vyhláška o lidské krvi ve znění pozdějších předpisů) na 7 dní, s maximální počtem provedení 4 odběrů ve zkráceném intervalu a dodržení celkového počtu max. 24 odběrů v průběhu 12 měsíců a kontrole hodnot celkové bílkoviny a IgG.

## 3. Specifikace rekonvalescentní plazmy anti-SARS-CoV-2

### 3.1

Název přípravku na štítek:

- Plazma rekonvalescentní anti-SARS-CoV-2, zkratka: PR CoV-2.
- Plazma z aferézy rekonvalescentní anti-SARS-CoV-2, zkratka: PAR CoV-2.  
Kód SÚKL pro oba přípravky: 0207928

### 3.2

Rekonvalescentní plazma splňuje kritéria kvality stanovená vyhláškou č.143/2008 Sb. pro plazmu (příloha 4, část A a B Vyhlášky o lidské krvi ve znění pozdějších předpisů)

### 3.3

Rekonvalescentní plazma splňuje kritérium sníženého rizika TRALI u příjemce a obsahuje virus neutralizační protilátky optimálně v titru  $\geq 160$ , přípustná je i hodnota  $\geq$  titru 80 nebo v odpovídající hodnotě výsledku jiného testu (viz 1.5.). Pokud je nutné upřednostnit léčbu pacienta, je možné po domluvě s klinikem vydat plazmu bez stanovené hodnoty VNT na základě výsledků sérologického imunologického vyšetření.

Pozn.: Je-li hodnota titru VNT (nebo jeho ekvivalent) známa, uvede se na dodacím listu a výdejce transfuzního přípravku.

### 3.4

Objem plazmy stanovuje výrobce na základě způsobu odběru a zpracování krve a krevních složek a uvádí ho na štítku. Za 1 transfuzní jednotku (T.U.) se považuje objem 240 +/- 20 ml.

### 3.5

Rekonvalescentní plazma je šokově zmrazená a skladuje se při teplotě -18 až -25 °C po dobu 3 měsíců, resp. při teplotě  $\leq$  -25 °C po dobu 3 let.

### 3.6

Pokud je nutné upřednostnit léčbu pacienta, je možné rekonvalescentní plazmu vydat bez splnění požadavku 6 měsíční karantény stanoveným v příloze č. 1, bod 7.2, odst. 2) vyhlášky č.143/2008 Sb. (Vyhláška o lidské krvi ve znění pozdějších předpisů).

## 4. Specifikace rekonvalescentní plazmy anti-SARS-CoV-2 patogen inaktivované

### 4.1 Název přípravku na štítek:

- Plazma rekonvalescentní patogen inaktivovaná anti-SARS-CoV-2, zkratka: PR PI CoV-2.



## DOPORUČENÝ POSTUP „COVID-19“

- Plazma z aferézy rekonvalescentní patogen inaktivovaná anti-SARS-CoV-2, zkratka: PAR PI anti-CoV-2.  
Kód SÚKL pro oba přípravky: 0207929

### 4.2

Plazma splňuje specifikace uvedené v odst. 3.2 - 3.5 a dále je ošetřena validovanou metodou inaktivace patogenů, která byla zařízením transfuzní služby povolena SÚKL.

### 4.3.

U plazmy patogen inaktivované se nevyžaduje splnění požadavku 6 měsíční karantény (Vyhl.č.143/2008 Sb., příloha č. 1, bod 7.2., odst. 2).