

Transplantace orgánů a recentní pandemie onemocnění COVID-19

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Klinika nefrologie, Transplantační centrum IKEM, Praha

Recentní pandemie onemocnění COVID-19 je způsobena globálním rozšířením viru SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-type 2).¹ Vzhledem k rychlosti šíření onemocnění a jeho dopadům na systém veřejného zdravotnictví ve všech zemích je nutné chránit zvláště ohrožené skupiny obyvatelstva, ke kterým patří senioři a široké spektrum nemocných s poruchami imunity. Mezi ně patří pochopitelně také nemocní po transplantaci orgánů. V současnosti neexistují důkazy o tom, že by onemocnění COVID-19 mělo u příjemců po transplantaci orgánů jiný průběh než u běžné populace. Dosavadní počty nakažených nemocných po transplantacích jsou zatím malé a klinický průběh jejich onemocnění je zatím popsán pouze v několika kazuistických sděleních. Je ale možné předpokládat, že nemocní po orgánových transplantacích jsou ve vyšším riziku závažného průběhu nemoci COVID-19 a v riziku vyšší mortality, podobně jako tomu je v případě chřipky nebo jiných infekčních onemocnění. Z epidemiologického hlediska a vzhledem k podávané imunosupresi je možno navíc soudit na častější mitigované projevy v úvodu onemocnění,² v důsledku čehož může docházet ke snadnějšímu šíření onemocnění v blízkém okolí příjemců transplantací orgánů.

Opatření snižující výskyt onemocnění COVID-19 mezi nemocnými po transplantaci orgánů

Izolace nemocných

Základním opatřením snižujícím riziko vzniku onemocnění COVID-19 u nemocných po transplantaci orgánů je jejich izolace od ostatních, stejně jako u seniorů. Nedávna doporučení Britské transplantační společnosti z 25. 3. 2020 mluví o izolaci nemocných po dobu příštích 12 týdnů a vyvarování se osobního kontaktu tváří v tvář.³ V tomto kontextu je za zvláště důležité možno považovat důraz na skutečné dodržování tohoto doporučení, a to včetně nevycházení z domu ani za účelem obstarávání potravy, které je třeba zajistit jiným způsobem, podobně jako se vyvarovat zbytečných návštěv zdravotnických zařízení. Všichni nemocní po transplantaci orgánů musejí nosit

roušky a jednorázové rukavice, pokud opustí svoje bydliště. Roušky ale nosí také v případě osobního kontaktu s rodinnými příslušníky, se kterými žijí ve společné domácnosti. Musejí rovněž důsledně dodržovat všechna hygienická doporučení, především dbají na časté mytí rukou mýdlem.

Redukce návštěv zdravotnických zařízení na minimum

Nemocní po transplantaci orgánů jsou frekventně sledováni v transplantačních centrech a také u dalších poskytovatelů zdravotní péče. Tyto návštěvy a cesty s nimi spojené ovšem představují největší riziko přenosu viru SARS-CoV-2. Proto je považováno za zásadní limitovat návštěvy nemocných v transplantačních centrech na minimum, a to jenom na případy, kdy je návštěva lékaře nevyhnutelná. Mezi tyto případy patří jediné krátká doba po transplantaci (do šesti měsíců) anebo zhoršení zdravotního stavu nemocných, kdy můžeme předpokládat zhoršení funkce transplantovaného orgánu.

Za ideální je možno považovat využívání nástrojů eHealth, telefonických konzultací a komunikace s pacienty prostřednictvím digitálních technologií stejně tak jako elektronické preskripce medikace a zaslání receptů prostřednictvím e-mailu nebo SMS. Dalším důležitým opatřením je minimalizovat dobu strávenou ve zdravotnickém zařízení na dobu nutnou jenom k provedení odběrů biologických vzorků a jejich následné zhodnocení při telefonické nebo digitální konzultaci.

Hospitalizace nemocných po orgánových transplantacích bez klinického podezření na onemocnění COVID-19

Hospitalizace v transplantačních centrech by měly být rovněž vždy pečlivě zváženy. Plánované výkony, které snesou odklad, mají být odloženy na pozdější období. Překlady z jiných zdravotnických zařízení za účelem léčby ve specializovaných centrech jsou samozřejmě možné po předchozím vyloučení onemocnění COVID-19 nebo nosičství SARS-CoV-2. Transplantační centra musejí zajistit v ideální situaci izolaci nemocných na jednolůžkových pokojích nebo snížit počet hospitalizovaných na ví-

celůžkových pokojích na minimum tak, aby byl velmi omezen kontakt mezi nemocnými. Je rovněž nezbytné zajistit podávání stravy na pokojích a uzavření oddělení tak, aby pacienti nemohli oddělení opouštět. Za ideální scénář je možno považovat testování přítomnosti SARS-CoV-2 pomocí PCR testů u všech nových příjmů, ať již z domova, nebo u překladů z jiných oddělení. Epidemiologická anamnéza se nyní rovněž musí stát základem všech vyšetření ve zdravotnických zařízeních, v současnosti již nejde jenom o anamnézu pobytu v zahraničí, ale i o kontakty s pozitivními pacienty v komunitě. V blízké budoucnosti se jistě rozšíří testování na přítomnost protilátek proti SARS-CoV-2, což umožní zmírnit karanténní omezení.

Opatření k zajištění rutinního provozu oddělení transplantčního centra

Vzhledem ke specifitě inkubační doby onemocnění, kdy nemocní vylučují virus ještě před klinickými projevy, je zásadní ochrana zdravotnických pracovníků adekvátními osobními ochrannými pomůckami a nošení roušek všemi nemocnými. Zkušenosti z postižených regionů svědčí pro to, že je třeba na každého pacienta i bez klinických příznaků nahlížet jako na suspektního. I když zdravotnická zařízení vytvořila pro COVID-19 pozitivní pacienty speciální oddělení, kde jsou aplikována všechna bezpečnostní a ochranná opatření, největší riziko přenosu infekce nyní představují ostatní oddělení. Proto je zcela zásadní zvýšit dostupnost a rychlost PCR testů v každé nemocnici tak, aby mohli být testováni nejenom všichni přijímaní pacienti, ale ideálně také pravidelně personál, který nyní představuje největší riziko zavlečení infekce do zdravotnického zařízení. Pro transplantční centra platí podobná doporučení jako pro jiná zdravotnická zařízení, která hovoří o nutnosti vytvoření více na sobě nezávislých týmů lékařů a sester umožňující chod pracoviště v případě karantény personálu.

Transplantační program v době pandemie COVID-19

Doporučení týkající se pokračování nebo zastavení transplantčních programů nejsou striktní a ponechávají rozhodnutí na jednotlivých centrech vzhledem k aktuální epidemiologické situaci. Je třeba vždy vážit přínosy a rizika rozhodnutí. V případě život zachraňujících transplantací, tedy jater a plic, většina center pokračuje v transplantčních programech. V případě ostatních transplantací (ledvin, slinivky, srdce), kde je možno využít i další léčby, závisí rozhodnutí na aktuální kapacitě a epidemiologické situaci každého transplantčního centra. Je vždy třeba vzít v úvahu dostupnost personálu, především na JIP. Vzhledem k tomu, že je onemocnění COVID-19 spojeno s lymfopenií, není vhodné podávat indukční léčbu s deplečními protilátkami. Rovněž transplantace u nemocných ve vysokém imunologickém riziku s předpokladem delší hospitalizace a agresivní imunosuprese mohou představovat v současné epidemiologické situaci neadekvátní riziko.

Je třeba také počítat s častými návštěvami transplantčního centra po transplantaci a upřednostňovat dopravu k vyšetření vlastním vozem.

Program transplantací ledvin od žijících dárců byl přerušen většinou transplantčních center, a to na základě mezinárodních doporučení.^{3,4} Důvodem je časté navštěvování zdravotnických zařízení dárce i příjemcem před transplantací a po transplantaci a z toho vyplývající neadekvátní riziko přenosu onemocnění.

V případě kadaverózního programu očekáváme nevyhnutelný pokles aktivity, protože intenzivistická pracoviště budou především poskytovat péči pacientům s onemocněním COVID-19. V případě indikace potenciálního dárce orgánů je již vyžadováno jeho testování metodou PCR na přítomnost SARS-CoV-2 a v případě jeho positivity není odběr orgánů doporučován. Důvodem je popsána pozitivita viru v moči a krvi u některých nemocných s COVID-19. Navíc je možno předpokládat vysokou virovou nálož přímo v ledvině samotné, protože bylo prokázáno, že ledvinná tkáň více exprimuje receptor angiotenzin konvertujícího enzymu 2 (ACE2), vstupní bránu pro SARS-CoV-2.

Léčba nemocných po transplantaci orgánů s onemocněním COVID-19

V současnosti neexistují žádná specifická doporučení pro léčbu příjemců transplantace orgánů s onemocněním COVID-19. Publikováno bylo pouze několik kazuistických případů.² Doporučení pro intenzivní péči jsou pochopitelně stejná jako u běžné populace. V případě léčby nemocných po transplantacích je třeba vzít v úvahu několik specifických opatření.

Kontakt transplantčního centra

Vzhledem k vysokému počtu nemocných, kteří u nás žijí s funkčním transplantovaným orgánem (v ČR okolo 8 000 nemocných, z toho 5 000 v IKEM), není možno předpokládat centralizaci postižených nemocných v transplantčních centrech, ale spíše regionální léčbu, podobně jako v případě jiných akutních infekčních onemocnění. Nemocní po transplantacích orgánů jsou ve vyšším riziku různých komplikací, a proto je u nich třeba zvažovat hospitalizaci dříve než u nemocných s nižším rizikem. Za zásadní je třeba považovat kontakt lékaře nebo koordinátorky transplantčního centra a sdílení informací o stavu pacienta a jeho léčbě.

Imunosuprese

Neexistují žádná doporučení pro vysazení imunosuprese v případě infekce SARS-CoV-2, a proto doporučujeme podobná opatření jako v případě jiných infekčních komplikací. Pokud je stav nemocných dobrý a nemocný není hospitalizován, nemocný by neměl sám o sobě vysazovat imunosupresiva. Při výskytu horeček a kašle připadat v úvahu zastavení podávání mykofenolát mofetilu (MMF) nebo azathioprinu v případech, kdy nemoc-

ní užívají také takrolimus nebo cyklosporin a steroidy. V případě závažného stavu a nutnosti oxygenoterapie je možno vysadit inhibitory kalcineurinu, takrolimus nebo cyklosporin A. V případě vzniku syndromu akutní dechové tísně (ARDS) je zvažováno podávání vysokých dávek steroidů, ale je třeba poznamenat, že tuto léčbu již řídí intenzivist. Vzhledem k patogenezi cytokinové bouře u pacientů s nejtěžším průběhem onemocnění COVID-19 je možno považovat spíše za výhodu než za riziko, pokud nemocní užívají dlouhodobou imunosupresi založenou na inhibitech kalcineurinu, jejichž mechanismus účinku spočívá v inhibici syntézy interleukinu-2.

Antivirová a podpůrná terapie

Dosud neexistují žádná specifická doporučení pro nemocné po transplantacích, kteří onemocněli COVID-19. Při indikaci každé medikace je třeba přihlídnout k jejich výhodám a k rizikům, lékových interakcím a také věnovat pozornost možnému předávkování v případě nemocných s chronickým onemocněním ledvin nebo jater. V případě experimentální léčby *remdesivirem* zatím nejsou k dispozici žádné informace ohledně nemocných po transplantacích nebo nemocných s významnou poruchou funkce ledvin nebo jater. I když je tento lék považován za bezpečný, informace z klinických studií zatím nebyly publikovány. Mezi vstupní vylučovací kritéria těchto studií ale patří glomerulární filtrace (GFR) < 50 ml/min/1,73 m² a ALT/AST > pětinasobek normy, tedy nelze předpokládat, že i v případě pozitivních výsledků dvou recentních klinických studií firmy Gilead (NCT04292730, NCT04292899) bude tento lék jednoduše dostupný pro většinu nemocných po transplantaci ledviny nebo nemocných s chronickým onemocněním ledvin. Podobná vstupní kritéria mají i právě dokončované čínské studie (NCT04252664, NCT04257656). V případě nedávné francouzské studie jsou zařazováni nemocní s eGFR > 30 ml/min/1,73 m² (INSERM 2020-000936-23).

Recentně publikovaná studie⁵ u 199 nemocných s těžkým průběhem s virostatiky *lopinavir*/*ritonavir* (používané dosud u HIV pozitivních nemocných) neprokázala statisticky signifikantní výhodu oproti placebo u nemocných s těžkým průběhem onemocnění co do poklesu virové

nálože a doby do klinického zlepšení. Mortalita byla rovněž podobná, i když určitý rozdíl byl zaznamenán (19,2 vs. 25 %). Nemocní s renální dysfunkcí do studie nebyli zařazováni, jenom devět nemocných mělo na počátku hodnotu kreatininu >133 μmol/l. Další klinické studie v současnosti probíhají a nehlédě na výsledky této studie je tato léčba recentně doporučována v řadě zemí, protože je tato medikace dostupná. Vzhledem k interakci nemocní nemohou užívat inhibitory kalcineurinu.

Velké pozornosti se dočkala nedávná malá francouzská studie (n = 40) porovnávající efekt antimalarika *hydroxychlorochinu* v kombinaci s *azitromycinem* oproti běžné terapii.⁶ Tato studie ukázala na tendenci k rychlému poklesu virové nálože u nemocných léčených hydroxychlorochinem a způsobila rozšíření této léčby do mnoha zdravotnických zařízení. Bohužel tato studie nebyla ani kontrolovaná, ani randomizovaná a jde spíše o popis kazuistik než o klinickou studii. V léčené skupině navíc zemřeli čtyři nemocní. V případě léčby hydroxychlorochinem ve zvýšeném dávkování je potřeba počítat s řadou nežádoucích účinků, především prodloužením intervalu QT, diabetu a řadou lékových interakcí. Je tak třeba vyčkat výsledků dalších, standardně probíhajících klinických studií, nebo alespoň větších observačních dat.

Recentně používaný azitromycin je možno považovat za podpůrnou léčbu, především z důvodů prevence bakteriální superinfekce a pro jeho imunomodulační účinky u plicních zánětlivých onemocnění.

V případě závažného průběhu onemocnění COVID-19 a přítomného syndromu z uvolnění cytokinů (cytokinové bouře) byla kazuisticky a zatím nekontrolovaně testována monoklonální protilátka *tocilizumab*. Tocilizumab blokuje receptor interleukinu 6 (IL-6) a je používán při léčbě revmatoidní artritidy pro svoje protizánětlivé účinky. V případě této léčby u 25 pacientů s těžkým průběhem byl popsán klinický přínos,⁷ ovšem nebyl použit komparátor. Tocilizumab zatím není doporučován u kriticky nemocných na rozdíl od *steroidů*, jak uvádějí zcela recentní intenzivistická doporučení.⁸ Případné interakce mezi výše uvedenými léky a dalšími terapeutickými přípravky můžete najít na uvedených stránkách.⁹ Další popis dostupné terapie přesahuje nefrologické zaměření časopisu.

LITERATURA

1. Guan W, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoA2002032. [Epub ahead of print]
2. Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, et al. Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation? Am J Transplant. 2020 Mar 20. doi: 10.1111/ajt.15874. [Epub ahead of print]
3. <https://bts.org.uk/information-resources/covid-19-information/>
4. <https://tts.org/tid-about/tid-presidents-message/23-tid/tid-news/657-tid-update-and-guidance-on-2019-novel-coronavirus-2019-ncov-for-transplant-clinicians>
5. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoA2001282. [Epub ahead of print]
6. Gautret P, Lagier J, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents 2020 Mar 20. [Epub ahead of print] PMID: 32205204.
7. Xu X, Han M, Li T, et al. Effect treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. ChinaXiv.20200300026.v1
8. <https://www.esicm.org/ssc-covid19-guidelines/> Int Care Medicine 2020, DOI: 10.1007/s00134-020-06022-5
9. <https://www.covid19-druginteractions.org/>