

Jsou pacienti po transplantaci ledviny ohroženi vyšším rizikem onemocnění COVID-19?

Elias M, Pievani D, Randoux C, et al. COVID-19 Infection in Kidney Transplant Recipients: Disease Incidence and Clinical Outcomes.

J Am Soc Nephrol 2020;31:2413–2423.

Z nedávných studií víme, že infekce COVID-19 u pacientů po transplantaci ledviny je asociována s vysokou morbiditou a mortalitou. Na druhou stranu, nejsou pro tuto populaci známy rizikové faktory pro onemocnění COVID-19. Cílem prospektivní multicentrické studie bylo popsat výskyt infekce COVID-19 a identifikovat rizikové faktory tohoto onemocnění u neselektované populace pacientů po transplantaci ledviny. Do studie byli zařazeni pacienti, kteří v období let 2004–2019 podstoupili transplantaci ledviny v jedné ze dvou nemocnic na severu Paříže (Saint-Louis, Bichat). Z analýzy byli vyřazeni pacienti, u nichž došlo k selhání štěpu, k úmrtí nebo kteří byli ztraceni ze sledování. Do této studie vstoupilo celkem 1 216 pacientů po transplantaci ledviny. Pacienti byli v období od 1. 3. do 31. 4. 2020 telefonicky kontaktováni každé dva týdny (celkem třikrát) a dotazováni na svůj klinický stav, funkci štěpu ledviny a možné symptomy onemocnění COVID-19. Při suspekci na onemocnění COVID-19 jim byla doporučena návštěva lékaře a provedení diagnostického testu. Kromě pravidelných telefonátů měli po celou dobu k dispozici telefonickou linku ke konzultaci zdravotního stavu.

Z 1 216 pacientů po transplantaci ledviny došlo ve sledovaném období dvou měsíců k infekci COVID-19 u 66 (5 %) z nich. Průměrný věk COVID-19 pozitivních pacientů byl 56,4 roku, 56 % pacientů tvořili muži. U jednoho pozitivního pacienta se jednalo o retransplantaci, čtyři pacienti podstoupili kombinovanou transplantaci ledviny a jater, případně ledviny a pankreatu. V uvedených parametrech se pacienti s infekcí COVID-19 významně nelišili od osob, u kterých k infekci nedošlo. Ve srovnání s neinfikovanými pacienty byli COVID-19 pozitivní pacienti častěji po transplantaci ledviny od zemřelého dárce (97 % vs. 86 %, $p < 0,001$) a patřili k jiné než bílé rase (36 % vs. 17,2 %, $p < 0,001$).

Mezi nejčastější příznaky infekce COVID-19 patřila horečka (77 %), kašel (58 %), dušnost (39 %), průjem (26 %),

ztráta čichu či chutě (11 %). Klinický stav u 60 (91 %) pozitivních pacientů si vyžádal hospitalizaci, zatímco šest stabilních pacientů bylo léčeno v domácí péči. Závažný průběh vedl u 15 pacientů (22 %) k překladi na jednotku intenzivní péče a k zahájení invazivní plicní ventilace. U většiny těchto pacientů (92 %) byly na rentgenu/výpočetní tomografii (RTG/CT) pozorovány bilaterální/multifokální opacity mléčného skla, dušných bylo 80 % pacientů. Za zmínku stojí, že ke ztrátě čichu a chutě došlo jen u pacientů s méně závažným průběhem bez potřeby invazivní plicní ventilace.

Imunosupresivní léčba byla redukována častěji u pacientů s potřebou invazivní plicní ventilace (87 %) než u pacientů s méně závažným průběhem (57 %). Mezi nejčastější úpravu imunosuprese (u 38 pacientů ze 61) patřilo přerušení léčby antimetabolity (mykofenolát mofetil, kyselina mykofenolová, azathioprin) a pokračování v udržovací léčbě takrolimem či cyklosporinem A a kortikoidy. K vysazení kalcineurinových inhibitorů se přistoupilo u dvou pacientů, k oddálenému podání dávky belataceptu došlo u jednoho pacienta, k úplnému ukončení imunosuprese u dvou pacientů v závažném stavu. Léčbu hydroxychlorochinem dostalo sedm pacientů, jednomu pacientovi byla aplikována jedna dávka tocilizumabu a dva pacienti byli léčeni ekulizumabem.

Úmrtnost související s onemocněním COVID-19 v celkové studijní populaci po transplantaci ledviny byla 1 %. Zemřelo 16 ze 66 (24 %) pacientů pozitivních na COVID-19. Úmrtnost byla vyšší ve skupině s invazivní plicní ventilací (73 %) než ve skupině bez invazivní plicní ventilace (10 %).

U 28 (42 %) pacientů s COVID-19 došlo k rozvoji akutního poškození ledvin (AKI), přičemž u deseti z nich se jednalo o AKI 1. stupně, u dvou pacientů se rozvinulo AKI 2. stupně a u 13 pacientů AKI 3. stupně. Sedm pacientů vyžadovalo náhradu funkce ledvin, všichni patřili do skupiny se závažným průběhem na invazivní

plicní ventilaci. K obnovení výchozí renální funkce došlo u všech přeživších pacientů ještě před propuštěním z nemocnice.

Jako nezávislý rizikový faktor pro vznik onemocnění COVID-19 byla identifikována příslušnost k jiné než bílé rase (poměr šancí [OR] 2,17; 95% interval spolehlivosti [CI] 1,23–3,78; $p = 0,007$), obezita (OR 2,19; 95% CI

1,19–4,05; $p = 0,01$), astma nebo chronické plicní onemocnění (OR 3,09; 95% CI 1,49–6,41; $p = 0,002$) a diabetes mellitus (OR 3,33; 95% CI 1,92–5,77; $p = 0,001$).

Uvedená studie prokazuje vysokou mortalitu na onemocnění COVID-19 u pacientů po transplantaci ledviny a stanovuje rizikové faktory pro vznik onemocnění COVID-19 v této specifické populaci.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D.

V souvislosti s infekcí COVID-19 u pacientů po transplantaci ledviny se nabízejí tyto základní otázky:

Mají pacienti po transplantaci ledviny zvýšené riziko infekce?

Je zvýšené riziko infekce způsobeno chronickou imunosupresí?

Je klinický průběh infekce COVID-19 závažnější ve srovnání s pacienty s normální imunitou?

Jaké jsou (modifikovatelné) rizikové faktory onemocnění COVID-19?

Jak by měla být řízena imunosuprese u pacientů infikovaných COVID-19?

Lze identifikovat nemocného s očekávaným těžkým průběhem infekce COVID-19?

Tato prospektivní studie nabízí komplexní pohled na onemocnění COVID-19 u velké a neselektované populace imunosuprimovaných pacientů. U celkem 1 216 pacientů po transplantaci ledviny zkoumala výskyt a klinický průběh infekce COVID-19 v průběhu dvou měsíců ve vrcholné fázi epidemie ve Francii. Infekcí COVID-19 se nakazilo 5 % transplantovaných pacientů, což je mnohonásobně více ve srovnání s prevalencí v obecné francouzské populaci ve sledovaném období (0,3 %).

Zatímco klinická prezentace infekce COVID-19 byla srovnatelná s obecnou populací (mezi nejčastějšími symptomy patřily horečka, kašel, dušnost), úmrtnost na infekci COVID-19 v populaci pacientů po transplantaci byla značně vyšší. Ze 66 infikovaných pacientů jich zemřelo 16. Tato 24% úmrtnost u COVID-19 pozitivních pacientů po transplantaci ledviny daleko převyšuje 1–5% mortalitu v obecné populaci a je v souladu s 20–28% mortalitou hlášenou z jiných transplantáčnických center ve Spojených státech amerických a v Evropě.^{1–5} Vysvětlení pravděpodobně spočívá ve vyšším riziku závažných virových infekcí u imunosuprimovaných pacientů, a to z důvodu snížené imunitní odpovědi, zejména v přítomnosti přidružených onemocnění typických pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin.

Komentovaná studie identifikovala rizikové faktory pro rozvoj onemocnění COVID-19, a to přidružená onemocnění a rasu. Potvrdila, že v souladu s obecnou populací představuje obezita, diabetes mellitus, asthma bronchiale a chronické plicní onemocnění⁶ nezávislý rizikový faktor onemocnění COVID-19. Na rozdíl od běžné populace nenalezla vliv věku, krevní skupiny a kuřáctví. Studie navíc odhalila příslušnost k jiné než bílé rase

jako zásadní rizikový faktor vzniku onemocnění COVID-19. Na skutečnost, že infekční nemoci se častěji vyskytují u minorit, již bylo poukázáno jak v předchozích, tak v současné pandemii.^{7,8} Kromě rasy samotné se pravděpodobně jedná i o vyjádření jistého sociálního kontextu zodpovědného za zvýšené riziko infekční nákazy. Trendy z jednorozměrné analýzy naznačily, že infekcí COVID-19 častěji onemocněli pacienti po transplantaci ledviny od zemřelých dárců a v kratší době od transplantace, což může naznačovat vliv doznívající indukční depleční léčby používané v perioperačním období.

Autoři dále popsali management imunosuprese u COVID-19 pozitivních pacientů po transplantaci ledviny. Pacientům s lehkým a středně těžkým průběhem nebyla imunosuprese nijak upravována. Při závažnějším průběhu infekce bylo nejčastější strategií vysazení antimetabolitů. Nicméně i přes vysazení antimetabolitů u všech pacientů závislých na invazivní plicní ventilaci byla úmrtnost v této skupině vysoká (73 %). Otázkou tak zůstává, jaká je nejvhodnější úprava imunosupresivní léčby, kdo je kandidátem úplného vysazení imunosuprese či kdy je vhodná doba k návratu k původní imunosupresivní medikaci.

Cílem studie nebylo odpovědět na otázku, jak specificky léčit COVID-19 pozitivní pacienty po transplantaci ledvin. Autoři popsali podání hydroxychlorochinu, tocilizumabu a ekulizumabu u jednotek pacientů. Obecně se jako vhodný cíl léčby jeví ovlivnění interakce mezi virem a hostitelem, potlačení cytokinové bouře či přemrštěné antivirové imunitní odpovědi. Předmětem současného zkoumání jsou virostatika remdesivir, lopinavir/ritonavir, antimalarikum hydroxychlorochin, ať už samotný, nebo v kombinaci s azitromycinem. U závažného průběhu onemocnění COVID-19 se syndromem cytokinové bouře se zkouší monoklonální protilátka proti receptoru interleukinu 6 – tocilizumab. Většina těchto studií primárně vylučuje z náboru pacienty s chronickým onemocněním ledvin a v registru studií (www.clinicaltrials.gov) aktuálně nefiguruje žádná randomizovaná studie se zaměřením na podávání specifické medikace u pacientů po transplantaci ledviny.

Limitací komentované studie je relativně krátká doba dvouměsíčního sledování. Navíc k testování na COVID-19 byli doporučeni pouze symptomatictí pacienti, jelikož se rozsáhlý screening asymptomatických pacientů v té době ve Francii neprováděl. Skutečná prevalence onemocnění COVID-19 v popu-

laci pacientů po transplantaci, potažmo u asymptomatických jedinců tak bude pravděpodobně ještě vyšší.

Závěrem je potřeba zmínit, že komentovaná studie definovala rizikové faktory vzniku infekce COVID-19 po transplantaci

ledviny ve shodě s daty z obecné populace. Dalším přínosem by bylo určení rizikových faktorů závažného průběhu infekce a identifikace pacientů v riziku úmrtí, u kterých by časná úprava imunosuprese mohla zvrátit nepříznivý průběh.

LITERATURA

1. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, et al. Covid-19 and kidney transplantation. *N Engl J Med* 2020;382:2475–2477.
2. Columbia University Kidney Transplant Program: Early description of coronavirus 2019 disease in kidney transplant recipients in New York. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:1150–1156.
3. Banerjee D, Popoola J, Shah S, et al. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2020;97:1076–1082.
4. Coates PT, Wong G, Druke T, et al. Associate Editors for the Entire Editorial Team: Early experience with COVID-19 in kidney transplantation. *Kidney Int* 2020;97:1074–1075.
5. Fernández-Ruiz M, Andrés A, Loinaz C, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: A single-center case series from Spain. *Am J Transplant* 2020;20:1849–1858.
6. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al; and the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA* 2020;323:2052–2059.
7. Zhao H, Harris RJ, Ellis J, Pebody RG. Ethnicity, deprivation and mortality due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) in England during the 2009/2010 pandemic and the first post-pandemic season. *Epidemiol Infect* 2015;143:3375–3383.
8. Yancy CW. COVID-19 and African Americans. *JAMA* 2020;323:1891–1892.

Bone and Mineral

Široké spektrum parametrů pro diagnostiku chronického selhání ledvin (CKD)

LIAISON® XL 1,25 Dihydroxyvitamin D • LIAISON® 25-OH Vitamin D TOTAL
LIAISON® N-TACT® PTH Gen II • LIAISON® 1-84 PTH • LIAISON® FGF 23