

Mortalita u nefrologicky nemocných s COVID-19: data nejen z Turecka

Ozturk S, Turgutalp K, Arici M, et al. Mortality analysis of COVID-19 infection in chronic kidney disease, haemodialysis and renal transplant patients compared with patients without kidney disease: a nationwide analysis from Turkey.

Nephrol Dial Transplant 2020;35:2083–2095.

Chronické onemocnění ledvin (CKD) a podávaná imunosuprese, jako např. u pacientů po transplantaci ledviny (TPL), jsou považovány za potenciální rizikové faktory pro akvizování a rozvoj koronavirového onemocnění 2019 (COVID-19).¹ Morbidita a mortalita pacientů s CKD, pacientů v pravidelném dialyzačním léčení (HD) a pacientů po TPL je při mnohých infekčních onemocněních většinou vyšší, než je tomu u běžné populace. Doposud je však k dispozici pouze omezené množství informací o riziku, klinickém průběhu a vývoji COVID-19 u této skupiny jedinců. Do současnosti nebyla zveřejněna reprezentativní studie, která by porovnávala vývoj COVID-19 u pacientů se středně pokročilými a závažnějšími stadii CKD (kategorie CKD G3–G5), pacientů v HD a pacientů po TPL s průběhem onemocnění u kontrolní skupiny pacientů.

Komentovaná studie představuje multicentrickou retrospektivní observační studii zahrnující hospitalizované dospělé pacienty s COVID-19 ve 47 centrech v Turecku. Pacienti s CKD kategorií G3–G5, pacienti v HD (bez peritoneální dialýzy) a po TPL byli porovnání s pacienty, kteří prodělali COVID-19, avšak neměli onemocnění ledvin. Porovnání se týkalo demografických parametrů, komorbidit, medikace, laboratorních testů, léčby COVID-19 a vývoje onemocnění (úmrtí při hospitalizaci a kombinovaný parametr zahrnující úmrtí při hospitalizaci či přijetí na jednotku intenzivní péče – JIP).

Do studie bylo celkově zahrnuto 1 210 pacientů (medián věku 61 [48–71] let, ženy 551 [45,5 %]), kteří tvořili čtyři skupiny: kontrolní skupinu ($n = 450$), skupinu HD ($n = 390$), skupinu TPL ($n = 81$) a skupinu CKD (CKD kategorie G3–G5, $n = 289$). Sledované období se vztahovalo k období 17. 4. 2020 – 6. 5. 2020. V celém souboru byla

frekvence přijetí na JIP 266/1 210 (22,0 %) pacientů a celková četnost úmrtí dosahovala 172/1 210 (14,2 %) pacientů. Frekvence přijetí na JIP a frekvence úmrtí při hospitalizaci ve skupině s CKD (114/289 [39,4 %]; 95% interval spolehlivosti [CI] 33,9–45,2 a 82/289 [28,4 %]; 95% CI 23,9–34,5) byly významně vyšší než v ostatních skupinách: ve skupině HD = 99/390 (25,4 %; 95% CI 21,3–29,9; $p < 0,001$) a 63/390 (16,2 %; 95% CI 13,0–20,4; $p < 0,001$); ve skupině TPL = 17/81 (21,0 %; 95% CI 13,2–30,8; $p = 0,002$) a 9/81 (11,1 %; 95% CI 5,7–19,5; $p = 0,001$) a ve skupině kontrolní = 36/450 (8,0 %; 95% CI 5,8–10,8; $p < 0,001$) a 18/450 (4 %; 95% CI 2,5–6,2; $p < 0,001$). Adjustovaná mortalita a adjustovaný kombinovaný parametr úmrtí + přijetí na JIP byly ve skupině CKD a HD významně vyšší než ve skupině kontrolní (hazard ratio [HR] [95% CI] ve skupině CKD: 2,88 [1,52–5,44]; $p = 0,001$; 2,44 [1,35–4,40]; $p = 0,003$; ve skupině HD: 2,32 [1,21–4,46]; $p = 0,011$; 2,25 [1,23–4,12]; $p = 0,008$). Ve skupině TPL tyto parametry nebyly v porovnání s pacienty v kontrolní skupině statisticky významně změněny (HR [95% CI] 1,89 [0,76–4,72]; resp. $p = 0,169$; 1,87 [0,81–4,28]; $p = 0,138$), i když jasně zvýšený trend zde pozorován byl.

Závěrem studie tedy bylo, že hospitalizovaní pacienti s COVID-19 a s CKD zahrnujícím kategorie CKD G3–G5, HD a TPL měli významně vyšší mortalitu než pacienti bez onemocnění ledvin. Pacienti s CKD kategorie G3–G5 měli obdobně vysokou mortalitu jako HD pacienti, což může být částečně způsobeno obdobným věkem a obdobnou zátěží komorbidit. Výsledky studie, z důvodu nízkého počtu zařazených osob, neumožnily jednoznačně posoudit, zda u pacientů po TPL je riziko úmrtí při hospitalizaci zvýšené.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaná publikace je jednou z prvních rozsáhlejších klinických studií zabývajících se průběhem COVID-19 u pacientů s CKD a především odhadem rizika, které představuje CKD pro závažný průběh tohoto onemocnění. Nepochybným hlavním přínosem studie je jednoznačné potvrzení původního předpokladu: pacienti s CKD obecně mají zřetelně závažnější průběh onemocnění COVID-19 než pacienti bez onemocnění ledvin. Tento údaj byl průkazný jak u pacientů s CKD, tak u pacientů léčených HD. U pacientů po TPL byla mortalita rovněž zvýšená proti kontrolní skupině, po adjustaci na sledované parametry však tento rozdíl při relativně nízkém počtu pacientů ($n = 81$) nebyl prokazatelný. Poněkud překvapivým zjištěním studie se jevila skutečnost, že v primární analýze byla mortalita u pacientů s CKD (kategorie G3–G5) mírně vyšší než mortalita pacientů závislých na HD; nicméně po adjustaci na věk a další parametry nebyl rozdíl prokazatelný. Výsledky studie byly v souladu s obecně známým faktem, že úmrtí na COVID-19 jsou častější především u starších osob (v celém souboru byl medián věku 61 [48–71] let, zatímco v souboru zemřelých [$n = 172$] byl medián věku při úmrtí 70 [60–78,5] let, $p < 0,001$). Dle očekávání studie také potvrdila, že he-

modialyzační střediska jsou nejspíše hlavním zdrojem infekce pro pacienty v HD skupině (47,8 %), na rozdíl od ostatních skupin, kde převládaly jiné předpokládané zdroje nákazy. K obdobným závěrům dospěli autoři studie z Velké Británie,² kteří prokázali, že pacienti léčení domácí dialýzou v současnosti významně profitují z té okolnosti, že nejsou vystaveni riziku infekce během společných hemodialyzačních procedur či během transportů na dialýzu.

Zatímco nesporným přínosem komentované studie je snaha o objektivní posouzení problematiky CKD u relativně velkého souboru pacientů s CKD (včetně kontrolního souboru pacientů bez onemocnění ledvin) na pozadí rozvíjející se pandemie COVID-19 nedlouho po jejím vzplanutí, má studie své limity a omezení. To, že se jedná o multicentrickou národní studii, s sebou nese určitá specifika týkající se demografických charakteristik (např. relativně nízký věk pacientů s CKD a zvláště pacientů po TPL) a také diagnostických a léčebných postupů. Lze také poukázat na určité metodologické nedostatky (např. ne zcela důsledné přiřazování osob kontrolního souboru k pacientům s CKD podle předem stanoveného klíče), které však autoři přiznávají a odůvodňují relativně nestabilní situací

TAB. 1 **Klinické pozadí, na jehož podkladě se CKD považuje za významný faktor pro infekci COVID-19, navazující klinické a výzkumné dopady a navrhané oblasti aktivity**

Klinické pozadí

CKD patří k zásadním prevalentním faktorům ovlivňujícím vývoj závažného COVID-19

CKD je faktor, který je nejsilněji asociován s rizikem závažného COVID-19

Zvláště u pokročilejších kategorií CKD jsou běžné rizikové faktory pro závažný COVID-19 méně důležité

U pacientů s pokročilejšími stadii CKD mohou představovat přídatné riziko infekce SARS-CoV-2 častější návštěvy zdravotnických zařízení

Diagnóza CKD může být snadno opomínuta/nerozpoznána lékaři, zvláště v situaci, kdy eGFR není v laboratoři automaticky vypočítána na podkladě hodnoty kreatininu v séru a/nebo v případech, kdy není albuminurie rutinně vyšetřována

Klinické a výzkumné dopady a navrhané oblasti aktivity (akční body)

Studie imunitní a zánětlivé odpovědi na infekci SARS-CoV-2 u pacientů s CKD může poskytnout klíč k patogenези COVID-19 a k úspěšné léčbě pacientů s CKD a COVID-19. *Akční bod:* Podpořit studie zaměřené na výzkum imunitní a zánětlivé odpovědi na infekci SARS-CoV-2 u pacientů s CKD různé závažnosti.

Měl by být studován dopad zvýšené albuminurie na závažnost COVID-19 u pacientů s CKD různých kategorií (G1–G5). *Akční bod:* Měl by být podporován výzkum zaměřený na definování role CKD, včetně zvýšené albuminurie jako rizikového faktoru pro vývoj závažného COVID-19. *Akční bod:* Mělo by být zváženo, zda je účelné povinně testovat proteinurii/albuminurii u všech pacientů s COVID-19 pozitivitou přijímaných k hospitalizaci.

U pacientů s CKD je vysoké riziko komplikací spojených s COVID-19, včetně mortality, přesto nejméně 70–75 % pacientů ve stadiu chronického selhání ledvin toto onemocnění přežívá. *Akční bod:* Diagnóza CKD by neměla být použita jako jediné kritérium pro odepření vitální podpůrné péče pro pacienty s CKD a závažným COVID-19. *Akční bod:* Jakmile je zjištěna přítomnost CKD, je třeba zvážit transfer na oddělení vyšší úrovně péče.

Rizikové faktory pro mortalitu na COVID-19 u pacientů s CKD nemohou být extrapolovány z běžné populace. *Akční bod:* Je potřebné stimulovat výzkum zaměřený na zjištění těch faktorů, které mohou přispět k identifikaci pacientů, kteří mohou profitovat z invazivnějších metod léčby, včetně vitální podpůrné péče.

Pacienti všech kategorií CKD by měli být zastoupeni v klinických studiích zaměřených na vakcinaci a účinnost léčby, a to včetně pacientů v pravidelné HD léčbě a pacientů po TPL. *Akční bod:* Je třeba aktivně podpořit zahrnutí pacientů s CKD do klinických studií týkajících se vakcinace a léčby SARS-CoV-2.

CKD – chronické onemocnění ledvin; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; HD – hemodialýza.

v oblasti zdravotnické organizační struktury a zdravotnické péče obecně (např. nově vznik oddělení zaměřených cíleně na léčbu COVID-19). Ačkoli se na pozadí bouřlivě se vyvíjejících změn v prevenci, diagnostice a léčbě COVID-19 pozornost odborné a laické veřejnosti přesouvá k přesnější diagnostice, nespécifické i cílené léčbě a vakcinaci jako klíčovému opatření v prevenci COVID-19, je velkým přínosem komentované studie, že prokázala, že CKD patří k zásadním rizikovým faktorům pro vývoj (závažné) COVID-19.

Není náhodou, že problematice CKD jako klíčového rizikového faktoru pro závažný průběh infekce COVID-19 byl věnován i souhrnný článek v nedávném čísle časopise *Nephrology, Dialysis, Transplantation*.³ Autoři v zastoupení rady ERA-EDTA a pracovní skupiny ERACODA podávají přehled o vývoji chápání CKD jako zásadního rizikového faktoru pro rozvoj závažné infekce COVID-19. Upozorňují, že diabetes mellitus (DM), arteriální hypertenze (AH) a kardiovaskulární onemocnění byly označeny za rizikové faktory pro vývoj závažného COVID-19 již od prvních zpráv o tomto onemocnění z ledna 2020.⁴ V tomto období však nebylo uvedeno CKD jako rizikový faktor pro vývoj COVID-19⁵ a také nebyl zmiňován význam odhadované glomerulární filtrace (eGFR) a/nebo albuminurie pro posouzení závažnosti CKD. S celosvětovým rozvojem pandemie COVID-19 bylo možno zkoumat faktory ovlivňující vývoj onemocnění na rozsáhlejších populacích a upřesnit relevanci jednotlivých rizikových faktorů. V nedávno publikovaném pro-

jektu OpenSafely byly analyzovány faktory asociované s úmrtností na COVID-19 u 17 milionů pacientů.⁶ Aktuální obraz, který z této analýzy vyvstává, se dosti významně liší od prvotních zpráv. Tak např. AH nepředstavuje nezávislý rizikový faktor pro úmrtí na COVID-19 (HR 0,89), zatímco onemocnění ledvin představuje rizikový faktor mimořádně vysoké závažnosti. HD (HR 3,69), orgánová transplantace (HR 3,53) a CKD (HR 2,52 u pacientů s eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) představují tři ze čtyř komorbidit spojených s nejvyšší mortalitou na COVID-19 vůbec. Riziko spojené s CKD kategorií G4 a G5 je vyšší než riziko spojené s přítomností DM (HR v rozmezí 1,31–1,95, v závislosti na glykemické kontrole) či s chronickým onemocněním srdce (HR 1,17). V jiné nedávne publikaci iniciativa Global Burden of Disease collaboration identifikovala CKD jako nejvýznamnější prevalentní faktor pro závažné onemocnění COVID-19.⁷ Navíc se distribuce rizikových faktorů pro úmrtí na COVID-19 zdá být odlišná v porovnání s běžnou populací.⁸ Vysoká prevalence CKD v kombinaci s vysokým rizikem úmrtí na COVID-19 u CKD klade požadavek na urgentní akci ve prospěch této skupiny pacientů. V **tabulce 1** jsou uvedeny hlavní oblasti, kterými by se tyto aktivity měly zabývat, přičemž zvláštní pozornost by měla být věnována klinickému testování a ověření účinnosti léků a vakcín v prevenci závažného COVID-19 u pacientů s CKD. Je nepochybné, že tuto aktivitu je třeba podpořit na všech možných platformách, odborných i laických, i na národní úrovni.

LITERATURA

1. Basile C, Combe C, Pizzarelli F, et al. Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:737–741.
2. Corbett RW, Blakey S, Nitsch D, et al.; for the West London Renal and Transplant Centre. Epidemiology of COVID-19 in an urban dialysis center. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:1815–1823.
3. ERA-EDTA Council; ERACODA Working Group. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:87–94.
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30]. *Lancet* 2020;395:496.
5. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091.
6. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430–436.
7. Clark A, Jit M, Warren-Gash C, et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *Lancet Glob Health* 2020;8:e1003–e1017.
8. Hilbrands LB, Duivenvoorden R, Vart P, et al. COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:1973–1983.