

Účinnost antivirotik a očkování u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a po transplantaci ledviny

MUDr. Ivan Zahrádka

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

SOUHRN

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin představují z hlediska infekčních komplikací jednu z vůbec nejrizikovějších skupin pacientů. Covid-19 má na tuto populaci celou řadu zásadních dopadů, a je proto nutné k prevenci a léčbě tohoto onemocnění přistupovat v souladu se současným stavem poznání. V následujícím článku budou shrnuta poslední platná doporučení ohledně vakcinace proti onemocnění covid-19 i jeho léčby se zaměřením na praktické možnosti zlepšení odpovědi na vakcinaci a další metody ochrany této ohrožené populace.

KLÍČOVÁ SLOVA: antivirotika - covid-19 - chronické onemocnění ledvin - očkování - SARS-CoV-2 - transplantace ledviny

Úvod

Pacienti vyžadující náhradu funkce ledvin patří mezi skupiny nejohroženější onemocněním covid-19.¹ V České republice během nejhorších fází pandemie umíralo více než 14 % nakažených pacientů po transplantaci ledviny.^{2,3} Přestože je pandemie covidu-19 u konce, samotné onemocnění se nadále v populaci šíří a představuje riziko zejména pro ohrožené skupiny pacientů. Z toho důvodu je zásadní na toto onemocnění myslet a správně v souladu se současným stavem poznání přistupovat k jeho prevenci i léčbě.

Prevence

Očkování je základním opatřením v prevenci infekčních onemocnění a jejich dopadů a covid-19 není výjimkou. K dobrému efektu očkování je však zapotřebí normální funkce imunitního systému, a tak jsou vakcíny méně účinné u pacientů jak s pokročilým chronickým onemocněním ledvin (CKD) a na dialýze, tak po transplantaci ledviny. Efektivita vakcín je celkově problematický koncept, neboť ve společnosti stále přetrvává hluboce zakořeněné dogma, které říká, že vakcína, aby byla efektivní, musí nákaze zcela zabránit. Pandemie covidu-19 jednoznačně ukázala, že efektivita vakcíny je vícerozměrným konceptem. Současné vakcíny sice nemusejí všechny ochránit proti samotné nákaze, ale prokazatelně brání těžkému

průběhu onemocnění.⁴ Pacienti po transplantaci ledviny patří mezi nejrizikovější z hlediska oslabené odpovědi na vakcínu, nicméně i u této skupiny bylo publikováno několik studií potvrzujících klinickou efektivitu vakcinace.⁵⁻⁸ Přestože vakcíny mají v důsledku imunosuprese oslabený účinek, výsledky studií očkování těchto skupin pacientů podporují. Je tedy v zájmu nás všech, nefrologů a transplantčních specialistů, aby naši pacienti byli řádně očkováni a přeočkováváni, aby byla důležitost očkování jasně komunikována a aby byla korigována očekávání, která naši pacienti od vakcinace mají.

Současné doporučené postupy Americké transplantční společnosti (American Society of Transplantation, AST)⁹ doporučují řádné očkování proti covidu-19 pacientům po transplantaci, členům společných domácností a všem zdravotníkům podílejícím se na jejich péči. Tento princip zajišťuje výrazné snížení rizika nákazy v domácím prostředí. Primovakcinace je doporučena trojdávkovým schématem mRNA vakcíny, protože původní dvoudávkové schéma není u pacientů po orgánových transplantacích dostatečné.^{6,10} Pacienti na čekací listině k transplantaci by měli být očkováni ještě před transplantací, protože bylo prokázáno, že očkování před zahájením imunosupresivní léčby vede k lepší protilátkové odpovědi.¹¹ Očkování by mělo být provedeno bez ohledu na koncentraci protilátek SARS-CoV-2, která nemá být rutinně měřena ani po očkování.

Doporučení Center pro kontrolu a prevenci nemocí (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) podobně dosud neočkovaným imunokompromitovaným pacientům (tedy v našem případě pacientům po transplantaci ledviny, s pokročilým CKD nebo podstupujícím imunosupresivní léčbu pro renální onemocnění) doporučuje aplikaci tří dávek updatované mRNA vakcíny Comirnaty (Pfizer/BioNTech) nebo Spikevax (Moderna), případně dvě dávky proteinové rekombinantní vakcíny Nuvaxovid (Novavax).¹²

CDC u imunokompromitovaných pacientů stejně jako u běžné populace doporučuje aplikaci jedné posilující dávky aktualizované vakcíny (viz níže). Zda budou ohrožené skupiny pacientů vyžadovat více než jednu posilující dávku ročně, zatím není jasné, nicméně soudě podle současného vývoje je to spíše méně pravděpodobné.

Na rozdíl od chřipky není covid-19 onemocněním s jasným sezonním výskytem a aktivitu lze sledovat po celý rok. Nicméně i u covidu-19 byla jistá míra sezonnosti popsána – v Severní Americe a v Evropě se nejvyšší počty hospitalizací a úmrtí objevují v období mezi listopadem a dubnem.¹³ To podporuje podávání sezonních posilujících vakcín proti covidu-19 v podobném časovém rámci jako těch proti chřipce a vývoj situace se nepochybně touto cestou ubírá. Vakcíny proti covidu-19 jsou v současnosti pravidelně aktualizovány, aby byla zachována jejich efektivita proti cirkulujícím variantám SARS-CoV-2. Pro roky 2023/2024 byly bivalentní vakcíny cílené na původní kmen a variantu BA.5 nahrazeny monovalentní vakcínou proti variantě XBB.1.5. Aktualizace vakcín je v současnosti výrazně jednodušší a rychlejší, než bylo kdy myslitelné, a to právě díky mRNA technologii.

Vzhledem k nižší efektivitě očkování proti covidu-19 jak u pacientů s CKD, tak obzvláště pacientů po transplantaci ledviny byla v posledních letech vyvinuta značná snaha stanovit postupy, které by zlepšily imunitní odpověď na vakcinaci.

Nejhojněji bylo u pacientů po transplantaci testováno dočasné pozastavení/snížení dávky mykofenolát mofetilu (MMF), který je v závislosti na dávce spojen se sníženou imunitní odpovědí na vakcinaci. I když některé studie určitý efekt vysazení MMF naznačují,¹⁴ jiné včetně jedné větší randomizované studie efekt vysazení MMF neprokázaly.^{15,16} Vzhledem k nejednoznačnému efektu stran lepší odpovědi na vakcínu a potenciálnímu riziku vzniku rejekce není vysazení MMF viabilním přístupem. Tento pohled podporují i recentní doporučení AST neprovádět změny v zavedené imunopresi před očkováním.

Další testovanou metodou byla tzv. heterologní vakcinace, tedy vakcinace pomocí kombinace přípravků s rozdílným mechanismem účinku. Nejvíce užívanou byla kombinace mRNA a vektorové vakcíny. Předpokládalo se, že kombinace rozdílných stimulů může docílit lepší imunitní odpovědi, nicméně i tato metoda se ukázala jako nefunkční.^{15,17}

Naproti tomu funkční a jednoduchou metodou zlepšení imunitní odpovědi na vakcinaci může být užití tzv. chro-

novakcinace, tedy přizpůsobení doby očkování cirkadiánní rytmitič. Ačkoliv se nejedná o nový koncept, v poslední době byly publikovány práce ukazující na účinnost očkování proti covidu-19 v ranních hodinách v obecné populaci,¹⁸ u pacientů na hemodialýze¹⁹ a nejnověji také u pacientů po transplantaci ledviny.²⁰ Vzhledem k tomu, že tato intervence v principu nic nestojí, je jistě racionální přizpůsobit lokální vakcinační postupy tak, aby byli ohrožení pacienti očkováni co nejdříve během dne.

Podobně jednoduše lze pravděpodobně odpověď na očkování zlepšit pomocí přeočkování do stejného místa. Bylo prokázáno, že druhá dávka vakcíny do ipsilaterální končetiny byla spojena s lepším účinkem než při aplikaci do končetiny kontralaterální.²¹ Experimentálně jsou také testována alternativní místa podání vakcíny, přičemž studie nedávno publikovaná v časopise Nature ukázala výhodnost intratracheálního podání vakcíny v porovnání s podáním intranazálním nebo intramuskulárním.²²

Monoklonální protilátky dříve užívané pro pre- a post-expoziční profylaxi již nejsou účinné proti subvariantám omikronu a nepoužívají se. I přes svou vysokou cenu měly tyto přípravky během pandemie nepochybně své místo. Covid-19 nyní již nepředstavuje takovou hrozbu jako v minulosti, závažný průběh covidu-19 a nedostatečná odpověď na vakcinaci ale sdílejí řadu společných rizikových faktorů. V závislosti na epidemiologické situaci je proto nutno nadále připomínat racionální chování a nefarmakologická opatření obzvláště u neohroženějších pacientů, kteří dříve mohli navíc být chráněni monoklonálními protilátkami.

Léčba

Načasování a metoda léčby covidu-19 odpovídají průběhu onemocnění.^{23,24} První fáze infekce je charakterizována replikací SARS-CoV-2, a předpokládá se tedy, že v této fázi má největší efekt antivirová terapie. U některých pacientů následně nastává pulmonální fáze charakterizovaná dysregulací imunitní odpovědi hostitele a orgánové poškození imunopatologickými ději, které mohou mít progresivní charakter. V této fázi pacienti nejspíše profitují z imunosupresivní nebo imunomodulační léčby.

V České republice jsou používány tři antivirové přípravky určené pro léčbu covidu-19 u pacientů nevyžadujících hospitalizaci s vysokým rizikem progresse do závažného stavu – molnupiravir (Lagevrio), remdesivir (Veklury) a kombinace ritonaviru a nirmatrelviru (Paxlovid). Novinkou je, že Evropská léková agentura (EMA) neschválila registraci molnupiraviru, a to v důsledku hromadících se důkazů o jeho neefektivitě.²⁵⁻²⁷ V České republice je distribuce dočasně povolena ministerstvem zdravotnictví. Jeho užívání by však mělo být omezeno na situace, kdy nelze použít jinou léčbu. Terapie molnupiravirem je navíc spojena se vznikem a kumulací nových mutací, a tedy s rizikem generace a přenosu nových variant viru.²⁸

Podle doporučení Národních institutů zdraví (National Institutes of Health, NIH)²³ je lékem první volby pro léčbu

pacientů ve vysokém riziku progresu covidu-19 nevyžadujících hospitalizaci Paxlovid, který u neočkovaných pacientů ve vysokém riziku progresu (studie EPIC-HR) prokázal schopnost snížit riziko závažného onemocnění covid-19 o 89 % ve srovnání s placebem.²⁹ Problémem je, že ritonavir je potentním inhibitorem cytochromu P450 3A4, což vede k silné interakci jak s kalcineurinovými inhibitory, tak s inhibitory mTOR, a to do takové míry, že se koncentrace imunosupresiv často stávají nekontrolovatelnými. Použití Paxlovidu u pacientů po transplantaci ledviny je velmi problematické a v praxi je preferováno použití jiných přípravků. Alternativním antivirokem je remdesivir. Ve studii PINETREE jeho třídní podávání vedlo u neočkovaných pacientů ve zvýšeném riziku progresu onemocnění k redukci rizika cílového ukazatele složeného z hospitalizace a úmrtí z jakýchkoliv příčin o 87 % oproti placebo.³⁰ Jedním z problémů je, že jak Paxlovid, tak remdesivir nejsou indikovány u pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m². V případě remdesiviru šlo o obavu ze snížené renální eliminace jedné z pomocných látek, nicméně ukázalo se, že původní omezení remdesiviru pro pacienty s eGFR < 30/ml/min/1,73 m² bylo neopodstatněné a dávka remdesiviru pro tyto pacienty nemusí být ani redukována.^{31,32} V případě Paxlovidu je pak experty považována za racionální off-label redukce na 300 mg nirmatrelviru se 100 mg ritonaviru první den a 150 mg nirmatrelviru a 100 mg ritonaviru další dny léčby. U hemodialyzovaných pacientů je ve dny dialýzy doporučeno léčbu podávat až po hemodialyzační proceduře.³³ I když se jedná o off-label použití, současný konsenzus je takový, že efektivní léčba by této ohrožené skupině pacientů neměla být odepírána.

Dalším problémem remdesiviru je nutnost opakovaného parenterálního podání. V době pandemie byla k dispozici fungující síť center, kde bylo možno zajistit podání remdesiviru nebo monoklonálních protilátek ambulantním pacientům. S koncem pandemie se možnosti a kapacity této sítě podstatně snížily. Stále jsou k tomuto účelu teoreticky k dispozici akutní příjmy mnoha nemocnic nebo tzv. centra pro ambulantní parenterální podávání an-

tibiotik (outpatient parenteral antibiotic therapy, OPAT), nicméně v klinické praxi je zajištění podávání remdesiviru často logisticky velmi obtížné. Proto tak často u pacientů po transplantaci (avšak stále v souladu s platnými doporučeními) nakonec sklouzneme k perorálnímu podávání méně účinného molnupiraviru. O možnosti podat remdesivir u nejohroženějších pacientů je ale nutno vědět.

Některé studie také ukazují na asociaci mezi terapií Paxlovidem nebo remdesivirem a nižším výskytem tzv. long covidu. Důkazy a názory na toto téma jsou ale prozatím sporné a nelze z nich pro tuto chvíli vyvozovat definitivní závěry.³⁴⁻³⁸

U hospitalizovaných pacientů vyžadujících oxygenoterapii je indikováno použití dexamethasonu a remdesiviru. V případě, že dochází k progresi respiračního selhání, pacient vyžaduje vyšší kyslíkovou podporu, vysokoprůtokovou oxygenoterapii, neinvazivní ventilaci, mechanickou ventilaci nebo extrakorporální membránovou oxygenaci, má být zahájena terapie jedním z imunomodulačních léků. Obecně je preferován inhibitor Janusových kináz 1 a 2 (JAK1/2) baricitinib na prvním a inhibitor receptoru pro interleukin 6 (IL-6) tocilizumab na druhém místě. Při jejich nedostupnosti nebo kontraindikaci lze v některých případech také zvážit kostimulační inhibitor abatacept nebo anti-TNFα protilátku infliximab.

Závěr

Po konci covidové pandemie se ve veřejném prostoru tato choroba dostává po boku chřipky do kategorie infekčních onemocnění, která má společnost tendenci bagatelizovat, a možná i proto zůstává proočkovánost proti těmto chorobám objektivně nízká.^{39,40} To ale neznamená, že se jedná o onemocnění, která nejsou nebezpečná, a je nutno si uvědomit, že infekční onemocnění i nadále zůstávají častou příčinou úmrtí jak u dialyzovaných pacientů, tak u pacientů po transplantaci ledviny. Očkování je zásadním nástrojem ochrany veřejného zdraví a je důležité, aby byli proti infekčním chorobám pacienti řádně očkováni a přeočkováni.

LITERATURA

- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430-436.
- Zahradka I, Petr V, Jakubov K, et al. Early referring saved lives in kidney transplant recipients with COVID-19: a beneficial role of telemedicine. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1252822.
- Reischig T, Kacer M, Vlas T, et al. Insufficient response to mRNA SARS-CoV-2 vaccine and high incidence of severe COVID-19 in kidney transplant recipients during pandemic. *Am J Transplant* 2022;22:801-812.
- Lin DY, Xu Y, Gu Y, et al. Durability of Bivalent Boosters against Omicron Subvariants. *N Engl J Med* 2023;388:1818-1820.
- Naylor KL, Kim SJ, Smith G, et al. Effectiveness of first, second, and third COVID-19 vaccine doses in solid organ transplant recipients: A population-based cohort study from Canada. *Am J Transplant* 2022;22:2228-2236.
- Kwon JH, Tenforde MW, Gaglani M, et al. mRNA Vaccine Effectiveness Against Coronavirus Disease 2019 Hospitalization Among Solid Organ Transplant Recipients. *J Infect Dis* 2022;226:797-807.
- Zahradka I, Petr V, Modos I, et al. Association Between SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccines and Lower Infection Rates in Kidney Transplant Recipients: A Registry-Based Report. *Ann Intern Med* 2022;175:961-968.
- Aslam S, Adler E, Mekeel K, Little SJ. Clinical effectiveness of COVID-19 vaccination in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2021;23:e13705.
- American Society of Transplantation. 2023. COVID-19 Vaccine FAQ Sheet. Dostupné z: <https://www.myast.org/covid-19-information>. Navštíveno: 2. dubna 2024.
- Rayner DG, Nunes JT, Chu A, et al. (5) COVID-19 Vaccination Strategies in Solid Organ Transplant Recipients: A Living Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Heart Lung Transplant* 2023;42:S13.

11. Magicova M, Zahradka I, Fialova M, et al. Determinants of Immune Response to Anti-SARS-CoV-2 mRNA Vaccines in Kidney Transplant Recipients: A Prospective Cohort Study. *Transplantation* 2022;106:842–852.
12. Adult Immunization Schedule Notes | CDC. 2024. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult-schedule-notes.html>. Navštíveno: 2. dubna 2024.
13. Wiemken TL, Khan F, Puzniak L, et al. Seasonal trends in COVID-19 cases, hospitalizations, and mortality in the United States and Europe. *Sci Rep* 2023;13:3886.
14. Schrezenmeier E, Rincon-Arevalo H, Jens A, et al. Temporary anti-metabolite treatment hold boosts SARS-CoV-2 vaccination-specific humoral and cellular immunity in kidney transplant recipients. *JCI Insight* 2022;7:e157836.
15. Kho MML, Messchendorp AL, Frölke SC, et al. Alternative strategies to increase the immunogenicity of COVID-19 vaccines in kidney transplant recipients not responding to two or three doses of an mRNA vaccine (RECOVAC): a randomised clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2023;23:307–319.
16. Regele F, Heinzl A, Hu K, et al. Stopping of Mycophenolic Acid in Kidney Transplant Recipients for 2 Weeks Peri-Vaccination Does Not Increase Response to SARS-CoV-2 Vaccination – A Non-randomized, Controlled Pilot Study. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:914424.
17. Reindl-Schwaighofer R, Heinzl A, Mayrdorfer M, et al. Comparison of SARS-CoV-2 Antibody Response 4 Weeks After Homologous vs Heterologous Third Vaccine Dose in Kidney Transplant Recipients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2022;182:165–171.
18. Hazan G, Duek OA, Alapi H, et al. Biological rhythms in COVID-19 vaccine effectiveness in an observational cohort study of 1.5 million patients. *J Clin Invest* 2023;133:e167339.
19. Lin TY, Hung SC. Morning Vaccination Compared with Afternoon/Evening Vaccination on Humoral Response to SARS-CoV-2 Adenovirus Vector-Based Vaccine in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18:1077–1079.
20. Zahradka I, Tichanek F, Magicova M, et al. Morning administration enhances humoral response to SARS-CoV-2 vaccination in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2024 Mar 8; S1600-6135(24)00199-0.
21. Jiang W, Maldeney AR, Yuan X, et al. Ipsilateral immunization after a prior SARS-CoV-2 mRNA vaccination elicits superior B cell responses compared to contralateral immunization. *Cell Rep* 2024;43:113665.
22. McMahan K, Wegmann F, Aid M, et al. Mucosal boosting enhances vaccine protection against SARS-CoV-2 in macaques. *Nature* 2024;626:385–391.
23. COVID-19 Treatment Guidelines Pane. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Dostupné z: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Navštíveno: 2. dubna 2024.
24. Aguilar RB, Hardigan P, Mayi B, et al. Current Understanding of COVID-19 Clinical Course and Investigational Treatments. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:555301.
25. Butler CC, Hobbs FDR, Gbinigie OA, et al. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. *Lancet* 2023;401:281–293.
26. Tian F, Feng Q, Chen Z. Efficacy and Safety of Molnupiravir Treatment for COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Antimicrob Agents* 2023;62:106870.
27. Lagevrio | European Medicines Agency. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lagevrio>. Navštíveno: 2. dubna 2024.
28. Fountain-Jones NM, Vanhaefte R, Williamson J, et al. Effect of molnupiravir on SARS-CoV-2 evolution in immunocompromised patients: a retrospective observational study. *Lancet Microbe* 2024;5:e452–e458.
29. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022;386:1397–1408.
30. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med* 2022;386:305–315.
31. Ackley TW, McManus D, Topal JE, et al. A Valid Warning or Clinical Lore: an Evaluation of Safety Outcomes of Remdesivir in Patients with Impaired Renal Function from a Multicenter Matched Cohort. *Antimicrob Agents Chemother* 2021;65:e02290-20.
32. Cheng M, Fowler R, Murthy S, et al. Remdesivir in Patients With Severe Kidney Dysfunction: A Secondary Analysis of the CATCO Randomized Trial. *JAMA Network Open* 2022;5:e2229236.
33. Hiremath S, McGuinity M, Argyropoulos C, et al. Prescribing Nirmatrelvir/Ritonavir for COVID-19 in Advanced CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;17:1247–1250.
34. Wang Y, Zhao D, Xiao W, et al. Paxlovid reduces the risk of Long COVID in patients six months after hospital discharge. *J Med Virol* 2023;95:e29014.
35. Preiss A, Bhatia A, Zang C, et al. Effect of Paxlovid Treatment on Long COVID Onset: An EHR-Based Target Trial Emulation from N3C. *medRxiv* 2024;2024.01.20.24301525.
36. Congdon S, Narrowe Z, Yone N, et al. Nirmatrelvir/ritonavir and risk of long COVID symptoms: a retrospective cohort study. *Sci Rep* 2023;13:19688.
37. Choi YJ, Seo YB, Seo JW, et al. Effectiveness of Antiviral Therapy on Long COVID: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2023;12:7375.
38. Nevalainen OPO, Horstia S, Laakkonen S, et al. Effect of remdesivir post hospitalization for COVID-19 infection from the randomized SOLIDARITY Finland trial. *Nat Commun* 2022;13:6152.
39. Souhrnné statistiky | COVID očkování. Dostupné z: <https://ockovani.opendatalab.cz/statistiky>. Navštíveno: 2. dubna 2024.
40. V EU je proti chřipce očkována polovina seniorů, v Česku zhruba čtvrtina. Očkování mají přítom plně hrazeno – VZP ČR. Dostupné z: <https://www.vzp.cz/o-nas/aktuality/v-eu-je-proti-chripce-ockovana-polovina-senioru-v-cesku-zhruba-ctvrtina-ockovani-maji-pritom-plne-hrazeno>. Navštíveno: 2. dubna 2024.