

# postgraduální nefrologie

speciál COVID-19

nezávislý informační bulletin | ročník XVIII | duben 2020

## ŘÍDÍ REDAKČNÍ RADA:

### PŘEDSEDKYNĚ

**Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.**  
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

### ČLENOVÉ

**Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.**  
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

**Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.**  
Hemodialyzační středisko FN Hradec Králové

**MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.**  
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

**Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.**  
Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky  
1. LF UK a VFN v Praze

**MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.**  
I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

**Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D., FCMA**  
I. interní klinika LF UK Praha a FN Plzeň

**† Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.**  
I. interní klinika LF UK Praha a FN Plzeň

**Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.**  
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

**Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.**  
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

**Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA**  
I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA**  
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

**Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.**  
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

**MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D., FEBTM**  
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

## 3 Úvodník

*prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA; prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.; prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA; prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.*

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

### 4 Koronavirus SARS-CoV-2: proč je tak nebezpečný? Základní fakta o jeho infekciozitě

*Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.*

### 7 Postižení ledvin u onemocnění COVID-19

*Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA*

### 9 Doporučení IWG ERA-EDTA pro prevenci, diagnostiku a léčbu COVID-19 u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) léčených imunosupresí

*Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA*

### 12 Onemocnění COVID-19 – informace pro dialyzační nefrology

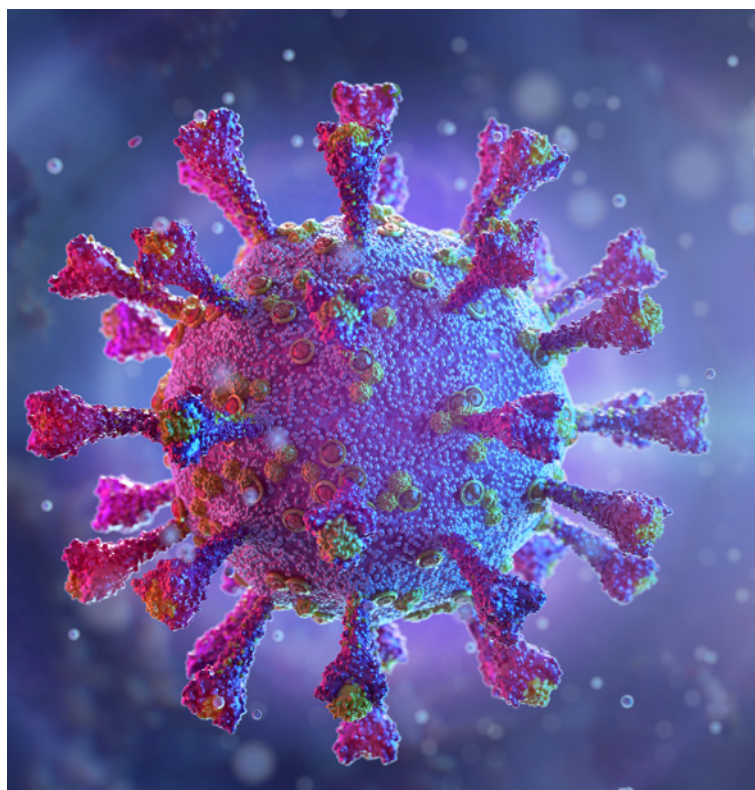
*Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.*

### 18 Transplantace orgánů a recentní pandemie onemocnění COVID-19

*Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.*

VYDÁVÁ ČESKÁ NADACE PRO NEMOCI  
LEDVIN VE SPOLUPRÁCI S ČESKOU  
NEFROLOGICKOU SPOLEČNOSTÍ  
A SPOLEČNOSTÍ PRO ORGÁNOVÉ  
TRANSPLANTACE ČLS JEP

**CKF** Česká nadace  
pro nemoci ledvin™  
Czech Kidney Foundation



ilustrační obrázek shutterstock.com

Informační bulletin Postgraduální nefrologie • Vydává 4× ročně MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.



**MEDICAL TRIBUNE CZ**

člen skupiny



Süddeutscher Verlag

Redakce: Mgr. Klára Procházková, Mgr. Dagmar Fousková

Grafická úprava a zlom: David Weil, Petr Tkadlec, Barbara Fléglová

ISSN: 1214-178X

Evidenční číslo MK ČR: E 14238

Názory publikované v tomto periodiku se nemusejí nutně shodovat s názory nakladatele nebo sponzora.

Copyright © 2020 MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována ani rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoli formě či jakýmkoli způsobem bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv.

# Vážené kolegyně, vážení kolegové,

všichni víme (a vědí to nejen naši zřizovatelé a naši nadřízení, ale dobře to vědí i naši pacienti), že jsme se octli v časech nepředpokládaných, nečekaných a nepříjemných, nikoliv však ztracených.

Celý svět se uzavřel a to, co jinak v moderní době velmi vítáme, a mnozí z nás i vyhledáváme, jako komunikace *face-to-face* či *hand-to-hand* kontakt, je tabu. Neuzavřel se ale pocit sounáležitosti mezi lidmi a ani sdílení informací. To naštěstí v současné době funguje velmi dobře, i prostřednictvím sociálních sítí. Díky tomu víme hodně, možná skoro vše. Je potřeba si ale uvědomit, že víme jen o tom, co je sdílené; zdaleka to ale neznamená, že víme úplně všechno či to, jak se to skutečně děje. Je to stejné jako v odborném světě – zkušenost, která není publikována a sdílena, je nepřenositelná a *de facto* neexistuje, takže žádnému jinému lékaři, natož pacientovi, v jeho léčbě či nemoci nemůže být užitečná. Stejně tak ale platí, že nad každou informací je třeba přemýšlet a informace se pokusit si dát do souvislostí.

I když se mnohým možná zdá, že se doba, v které žijeme, skoro zastavila, není tomu tak; čas běží stejně rychle a ani neubýly či se nezpomalily hodiny a hodiny naší práce, kdy se věnujeme nefrologii, našemu oboru. Máme to naopak ještě těžší. Máme před sebou nejen obvyklou a trvale náročnou zodpovědnost, ale k ní ještě její mocninu, danou zátěží plynoucí z obavy, jak se infekci nejen vyhnout sám (i se svou rodinou), ale i se svým pracovním týmem; karanténa, byť jen části personálu, by nás když ne položila, tak nám značně přetížila.

Naše zátěž je umocněna také zodpovědností za naše pacienty – dialyzované, po transplantacích, zkrátka nefrologické v celé šíři oboru. Musíme se nejen velmi snažit udržet je bez COVID-19 infekce (a přitom jim odlehčit v jejich strachu), ale také udržet nás pro ně. Nehledě na to, že se musíme postarat i o „své chronické“ pacienty, kteří mají své chronické problémy a trvale naši péči a pozornost vyžadují, ať již jsou, či nejsou COVID-19 pozitivní.

Toto speciální číslo Postgraduální nefrologie vzniklo s cílem pomoci vám lépe se zorientovat v problematice infekce COVID-19 a zmapovat situaci a potřeby nás jako ošetřujícího personálu, ale i našich pacientů. Doufáme, že se nám to alespoň z části povedlo.

*Vaši (abecedně)*

prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.;

prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA;

prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.;

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA;

prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

# Koronavirus SARS-CoV-2: proč je tak nebezpečný? Základní fakta o jeho infekciozitě

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Klinika nefrologie, 1. LF UK a VFN v Praze

Nové koronavirové onemocnění COVID-19, které je způsobené virem SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus type-2), se začalo šířit po celém světě od podzimu roku 2019. Rychle postupující epidemie COVID-19 byla primárně zachycena v provincii Wu-chan v Číně v prosinci 2019, odkud se začala nekontrolovaně šířit do dalších zemí a následně po celém světě. Počátkem dubna 2020 již je ve světě kolem jednoho milionu nakažených osob a 50 tisíc jich zemřelo v souvislosti s COVID-19. Předpokládá se, že první případy se vyskytly v Číně již dříve (během podzimu), ale nebyly správně identifikovány a nebyla jim přisuzována větší závažnost a nebezpečnost.

SARS-CoV-2 byl identifikován jako virus vycházející pravděpodobně z původně netopýřího viru (BatCoV RaTG13, patřícího do rodu *Betacoronavirus*), s kterým má velmi blízkou genovou podobnost.<sup>1</sup> Na rozdíl od předchozích epidemií koronavirových infekcí (SARS-CoV-1 či MERS) je tato infekce více kontaktní a kromě typického šíření kapénkovou cestou se šíří také kontaktem se zasaženým povrchem, i prostřednictvím stolice a moči nemocných jedinců.

Primární manifestací choroby je akutní respirační onemocnění, které může vyústit v intersticiální či alveolární pneumonii („covidovou pneumonitidu“) i se závažným průběhem a potřebou připojení nemocných na umělou plicní ventilaci. Těžký průběh onemocnění může mít až 20 % nemocných. U většiny infikovaných má ale onemocnění mírný průběh, který je doprovázen teplotou (98 %), kašlem (76 %), myalgiemi a únavou (18 %). Z laboratorních testů pozorujeme velmi často abnormality v krevním obraze, kde se objevuje leukopenie (25 %) s lymfopenií (65 %), tedy obraz typický pro virové infekce. Těžší formy onemocnění může doprovázet akcelerovaná aktivace imunitního systému s tzv. cytokinovou bouří (elevace prozánětlivých cytokinů, jako jsou interleukin [IL] 1, IL-6 a tumor nekrotizující faktor  $\alpha$ , ale i další jako IL-2, IL-7 či IL-10), která může být důvodem pro léčbu přípravky s anticytokinovým efektem (např. tocilizumab). Onemoc-

nění může kromě plic postihovat i další orgány, jako např. ledviny, srdce, gastrointestinální trakt či nervový systém.<sup>2</sup>

## Životaschopnost viru a jeho infekciozita

Jak již bylo uvedeno výše, lidé se virem SARS-CoV-2 mohou infikovat nejenom přenosem kapénkovou cestou, ale také dotykem prostřednictvím kontaminovaných předmětů běžné potřeby. Asi nejpřesnější informace o tom přinesl výzkum provedený americkým Národním ústavem pro alergie a infekční onemocnění.<sup>3</sup> V této práci byla hodnocena stabilita dvou virů, SARS-CoV-2 a nejbližšího příbuzného viru SARS-CoV-1, který je zodpovědný za epidemii těžkého akutního respiračního syndromu (SARS) v letech 2002–2003. Experimenty byly provedeny v pěti různých prostředích, respektive na různých materiálech: aerosol, plast, nerezová ocel, měď a karton. Uměle vytvořený aerosol (o velikosti částic  $< 5 \mu\text{m}$ ) simuloval kapénky vylučované z dýchacích cest, které jsou rozptylovány do okolního vzduchu. Zvolené materiály odpovídají předmětům, jimiž jsou lidé běžně obklopeni. Každý experiment byl proveden třikrát, poté byl průměrný rozpad obou virů v různém prostředí odhadnut pomocí modelů regresní analýzy.

SARS-CoV-2 vykazoval životaschopnost v aerosolu po celou dobu experimentu, který trval tři hodiny. Vyšší stabilita viru SARS-CoV-2 byla zjištěna na povrchu plastu a nerezové oceli než na povrchu mědi a kartonu, podobně jako je tomu u staršího SARS-CoV-1. Životaschopný SARS-CoV-2 byl detekovatelný na nerezové oceli i plastu i 72 hodin po aplikaci na tyto povrchy. Na mědi nebyl detekován životaschopný SARS-CoV-2 po čtyřech hodinách (SARS-CoV-1 nebyl detekovatelný po osmi hodinách). Na kartonu nebyl životaschopný SARS-CoV-2 detekovatelný po 24 hodinách, přičemž SARS-CoV-1 nebyl detekovatelný již po osmi hodinách.

Medián poločasu rozpadu v prostředí aerosolu byl u obou virů podobný – činil přibližně 1,1–1,2 hodiny. Poločasy rozpadu obou virů byly podobné také na po-

vrchu mědi. Na povrchu kartonu byl poločas rozpadu delší u SARS-CoV-2. Nejdéle byly oba viry životaschopné na povrchu nerezové oceli a plastu. Odhadovaný medián poločas rozpadu byl u SARS-CoV-2 přibližně 5,6 hodiny na povrchu nerezové oceli a 6,8 hodiny na povrchu plastu.

Oba viry vykazovaly exponenciální průběh rozpadu ve všech experimentálních prostředích. Rozdíly v poločasech rozpadu virů byly v jednotlivých experimentech v různých prostředích malé (snad jen s výjimkou kartonového povrchu). Je tedy otázkou, proč je virulence SARS-CoV-2 podstatně vyšší než u jeho předchůdce. Uplatňuje se zde pravděpodobně vliv specifických faktorů, jako je vysoká virová nálož v horních cestách dýchacích a možnost šíření a přenášení viru osobami infikovanými virem SARS-CoV-2 bez klinických příznaků, nebo ještě před jeho rozpoznáním.

Pro to, že virus může přetrvávat poměrně dlouho v okolním prostředí, svědčí i skutečnost získaná z výletní lodi Diamond Princess. Virus SARS-CoV-2 byl identifikován na různých površích v kabinách pasažérů této výletní lodi s prokázaným onemocněním COVID-19 ještě 17 dní poté, co se vylodil poslední cestující. SARS-CoV-2 byl detekován v kabinách jak symptomatických, tak i asymptomatických infikovaných pasažérů před tím, než bylo zahájeno čištění a dezinfekce celé lodi.<sup>4</sup>

Zajímavé bylo i sledování, zda virus může přetrvávat ve vzduchu a na různých místech, ve studii ze Singapur.<sup>5</sup> Zde testovali tři symptomatické nemocné s COVID-19 umístěné v izolačních boxech s předsíňkou a koupelnou. Postupně během 14 dní odebírali vzorky z 26 míst (včetně vzorků vzduchu) a porovnávali, zda a jak se lišila přítomnost viru v závislosti na úklidu a dezinfekci. U jednoho nemocného odebírali vzorky před úklidem s dezinfekcí (prováděno dvakrát denně) a u dvou po provedení dezinfekce. V žádném vzorku odebraném po dezinfekci nebyl virus (vyšetřováno pomocí PCR metody) detekován, zatímco u 13/15 vzorků odebraných v místnosti/boxu (včetně vzorku ze vzduchu filtrovaného z místnosti) a u 3/5 vzorků z koupelny (záchodová mísa, umyvadlo a klika), které byly odebírány před dezinfekcí, byl test pozitivní. Štěrny prováděné z povrchů předsíně byly negativní. Pozitivní byl ale jeden štěr provedený z obuvi zdravotnického personálu. To ukazuje na to, že v případě suspekce na kontaminaci vzduchu (u nemocných s vysokou virovou náloží, což byl i tento případ) či tam, kde vzniká aerosol potenciálně kontaminovaný viry (např. při odsávání nemocných či provádění bronchoskopie s bronchoalveolární laváží [BAL]), je potřeba myslet i na tuto možnost přenosu infekce.

Jiná práce z Hongkongu naopak přenos viru vzdušnou cestou neprokázala a autoři poukazují na to, že při přenosu je asi významnější přímý kontakt osoby s kontaminovaným povrchem než cesta aerosolem.<sup>6</sup> Pro praxi je pravděpodobně důležitější opakovaná dezinfekce rukou. Na druhou stranu nošení roušky pacientem s vysokou viro-

vou náloží jistě pomůže snížit riziko přenosu případným aerosolem více než typ roušky používaný personálem.

Infekciozita viru je tedy velmi vysoká. Inkubační doba je typicky tři až sedm dní, ale popisovány jsou případy, kdy se projevy onemocnění objevily již po jednom, či až po 14 dnech od kontaktu s nakaženým jedincem.<sup>7</sup> V článku Lauera a spol. byl medián inkubační doby odhadnut na 5,1 dne (95% interval spolehlivosti [CI] 4,5–5,8 dne), přičemž u 97,5 % pacientů se příznaky objevily nejdříve za 2,2 dne a nejpozději do 11,5 dne.<sup>8</sup> Medián doby do výskytu horečky činil 5,7 dne (95% CI 4,9–6,8 dne); u 97,5 % nemocných se horečka objevila po 2,6 dne a nejpozději do 12,5 dne. U případů mimo Čínu byl medián inkubační doby 5,5 dne, u nemocných v Číně 4,8 dne. Déle než za 14 dní po expozici se u osob v karanténě rozvinou příznaky COVID-19 pouze u 1 % exponovaných, což je důležitá informace s ohledem na aktivní vyhledávání, surveillance a určování délky karantény u jedinců v riziku.

COVID-19 postihuje jedince všech věkových kategorií, ale lidé vyššího věku (starší 80 let) a s různými komorbiditami vykazují výrazně horší průběh nemoci i vyšší mortalitu.

### Jak je možné zamezit šíření viru a jak chránit zdravotníky

Základem pro ochranu běžné populace je omezit bezprostřední kontakt mezi lidmi a dodržovat důsledně hygienická opatření. S ohledem na schopnost viru přetrvávat na kovových, plastových a skleněných površích po řadu dní je základním krokem k úspěšnému boji s ním důsledná dezinfekce rukou a dekontaminace těchto povrchů. Ukazuje se, že virus je možné efektivně inaktivovat použitím dezinfekcí obsahujících etanol v koncentraci nejméně 60 % (ideálně 62–71 %) v kombinaci s peroxidem vodíku (alespoň 0,5%) anebo chlornanem sodným (0,1%). Dezinfekce by se měla nechat působit alespoň jednu minutu. Chlornan sodný je běžnou součástí přípravků SAVO, které je možné použít k dezinfekci pevných povrchů. Dezinfekce obsahující benzalkonium chlorid či chlorhexidin vykazují již menší virucidní účinnost než výše zmíněné kombinace.<sup>9</sup>

Nošení roušek (ústenek) na veřejnosti je v ČR povinné, nicméně řada dalších zemí i Světová zdravotnická organizace (WHO) ho rutinně nedoporučují. Jedním z možných důvodů je nepřiliš vysoké riziko přenosu aerosolem (jak bylo popsáno výše), dalším důvodem je pravděpodobně celosvětový nedostatek roušek a obava, že při plošném nařízení tohoto opatření jich bude kritický nedostatek pro zdravotnický personál. Zcela nezbytným opatřením je pak izolace COVID-19 pozitivních nemocných buď v domácím prostředí (při lehčím průběhu choroby), či v nemocnici.

Ochranu zdravotnického personálu je nutné zajistit důsledným používáním osobních ochranných prostředků (OOP). Zkušenosti z Hongkongu ukazují, že důsledná opatření proti šíření infekce v nemocnicích pomáhají předejít nákaze SARS-CoV-2 u zdravotníků. Ve 43 nemoc-

nicích v Hongkongu, kde byla 31. 12. zavedena opatření proti šíření nákazy, bylo během následujících šesti týdnů testováno na infekci SARS-CoV-2 celkem 1 275 suspekt-ních případů, z nichž bylo 42 potvrzeno (3,3 %). Do styku s těmito osobami přišlo 413 zdravotníků. Jedenáct zdra-votníků bylo vystaveno nechráněnému kontaktu s těmito pacienty a podstoupilo 14denní karanténu. Žádný z těchto zdravotníků ne onemocněl a nedošlo k žádné nozokomiál-ní nákaze.<sup>10</sup>

Ministerstvo zdravotnictví ČR vydává v této sou-vislosti různé dokumenty, které vycházejí ze zákona č. 258/2000 Sb. o ochraně veřejného zdraví, jimiž upravuje, jak se mají OOP používat v jednotlivých situacích. Mimo-řádné opatření z 20. 3. 2020 (č. j. MZDR 12591/2020-1/OES) nařizuje, jak postupovat u zdravotníků, kteří byli v přímém rizikovém kontaktu s nakaženým pacientem.

Další důležité doporučení týkající se nošení respirátorů či chirurgických roušek bylo vydáno 26. 3. 2020. Doporu-čení týkající se zdravotnických pracovníků jsou uvedena v tabulce 1.

Filtrační účinnost respirátorů odpovídajících FFP2 je kolem 94–95 %, účinnost respirátorů FFP3 je 99–100 % pro zachycení virových částic. Nesmírně důležité ale je, aby rouškou (nejlépe chirurgickou ústenkou) byl vybaven i pacient v nemocnici.

Pokud je již v podmínkách nefrologické či dialyzační péče nutné pečovat o nemocné s COVID-19, pak by měl ošetřující personál být vybaven:

- respirátorem FFP3,
- ochrannými brýlemi či ochranným štítem (ideálně obojím),
- voděodolným jednorázovým pláštěm či oblekem včetně krytí obuvi,
- dvojími rukavicemi (ideálně rozdílné barvy, aby bylo možné včas odhalit případné poškození vnější vrstvy).

Toto doporučení vychází ze zkušeností expertů z Mi-lána, který je infekcí velmi zasažen. Tyto zkušenosti zve-řejnila European Renal Association-European Dialysis and

TAB. 1 Doporučené ochranné prostředky

Profese	Typ ochranného prostředku
Zdravotnický pracovník JIP s ventilovanými pacienty	GB19083 / FFP3
Personál infekční kliniky	GB19083 / FFP3
Personál uvnitř rizikové zóny 3 s možným výskytem kontaminovaného aerosolu	GB19083 / FFP3
Pracovník laboratoře COVID-centra	GB19083 / FFP3
Zdravotnický pracovník – odběrová místa	FFP2 / N95 / KN95 / GB19083
Zdravotnický pracovník urgentního příjmu	FFP2 / N95 / KN95 / GB19083
Zubní lékař	FFP2 / N95 / KN95 / GB19083
Zdravotnický pracovník – běžné oddělení	FFP2 / N95 / KN95
Praktický lékař	FFP2 / N95 / KN95
Ambulantní specialista	FFP2 / N95 / KN95
Lékařník	FFP2 / N95 / KN95

Transplant Association (ERA-EDTA) na svých webových stránkách.

## Závěr

Opatření a postupy u COVID-19 se stále vyvíjejí tak, jak získáváme další a další poznatky o viru a jeho chování. V každém případě platí, že u této pandemie, více než kdykoli předtím, je nezbytně nutné dodržovat přísná hygienická opatření. Jedině tak se podaří šíření infekce zastavit a minimalizovat jeho zdravotní, ale i ekonomické dopady. Další články a informace o této problematice můžete najít také na webu České nefrologické společnosti ([www.nefrol.cz](http://www.nefrol.cz)).

## LITERATURA

- World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-finalreport.pdf>. Accessed March 2, 2020.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020 Feb 7. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>. [Epub ahead of print]
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med 2020 Mar 17. doi: 10.1056/NEJMc2004973 [Epub ahead of print].
- Moriarty LF, Plucinski MM, Marston BJ, et al. Public health responses to COVID-19 outbreaks on cruise ships – worldwide, February–March 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:347–352.
- Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al. Air, surface environmental and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. JAMA 2020 March 4. doi: 10.1001/jama.2020.3227. [Epub ahead of print]
- Cheng VCC, Wong SC, Chen JHK, et al. Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. Infect Control Hosp Epidemiol 2020 Mar 5:1–24. doi: 10.1017/ice.2020.58. [Epub ahead of print]
- Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, et al. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. Kidney Int. 2020 Mar 7. pii: S0085-2538(20)30251-9. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.001. [Epub ahead of print]
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Ann Intern Med 2020 Mar 10, doi: 10.7326/M20-0504.
- Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. J Hosp Infect 2020;104:246–251.
- Sandoiu A, Godfrey I. COVID-19: 5 reasons to be cautiously hopeful. Medical News Today 2020 Mar 21. Dostupné na: [www.medicalnewstoday.com/articles/covid-19-5-reasons-to-be-cautiously-hopeful](http://www.medicalnewstoday.com/articles/covid-19-5-reasons-to-be-cautiously-hopeful)

# Postižení ledvin u onemocnění COVID-19

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA

I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

## SOUHRN

Poruchy funkce ledvin v souvislosti s onemocněním koronavirem COVID-19 jsou obvykle dávány do souvislosti s akutním poškozením ledvin (acute kidney injury, AKI) na podkladě akutní tubulární nekrózy vyvolané sepsí, dehydratací, syndromu cytokinové bouře, rhabdomyolýzy a hypoxie. V nedávno publikovaných studiích byl ovšem zaznamenán i přímý cytopatický účinek viru na rozličné renální buňky, a proto lze předpokládat intracelulární invazi viru do buněk tubulů, intersticia nebo glomerulů. Předchozí studie ukázaly, že koronavirus vstupuje do buněk receptory pro angiotenzin II konvertující enzym (ACE2), které jsou hojně přítomny v renálních buňkách. Dále je AKI u COVID-19 významně spojeno s vyšší úmrtností a nemocností, a představuje tak i nepřímý indikátor pro horší prognózu nemocných s infekcí koronavirem.

Koronavirová infekce COVID-19 je nově uváděné infekční onemocnění způsobené novým typem koronaviru označovaného jako SARS-CoV-2. Toto onemocnění se typicky prezentuje těžkým akutním postižením plic pod obrazem akutní respirační insuficience při difuzní alveolární a intersticiální virové pneumonii. Ačkoliv plicní tkáň představuje hlavní orgánovou manifestaci choroby, dochází k postižení i dalších orgánů, především gastrointestinálního traktu, ledvin a nervového systému, obvykle však pod obrazem mírné klinické manifestace. Po infekci plic se virus může dostat do krve, hromadit se v ledvinách a způsobit poškození renálních buněk. Ve skutečnosti byla RNA COVID-19 nalezena v plazmě 15 % pacientů (polymerázovou řetězovou reakcí v reálném čase).<sup>1</sup> Je třeba poznamenat, že se uvádí, že u 6,7 % pacientů se SARS se vyvinulo akutní poškození ledvin (mortalita u pacientů s AKI dosahovala 92 %).<sup>2</sup> Postižení více orgánových systémů však někdy může přinášet ošetřujícím lékařům problémy rozlišit, které postižení je kauzální a které doprovodné. Významnou roli zde hraje časná laboratorní diagnostika.<sup>3</sup>

Pokud jde o postižení ledvin u COVID-19, recentně publikované informace ukazují, že poruchy funkce ledvin jsou u pacientů s potvrzenou infekcí koronaviry běžné.<sup>1,4</sup> Li a spol.<sup>5</sup> provedli studii zaměřenou na funkci ledvin u 59 pacientů infikovaných COVID-19, z nichž 28 bylo vedeno jako pacienti s těžkým průběhem onemocnění včetně tří úmrtí. Autoři studie uváděli proteinurii u 63 % pacientů. Kromě toho byly u 19 % pacientů zjištěny zvýšené koncentrace kreatininu v séru (s-kreat) a u 27 % i močoviny.

Dále u 27 pacientů provedli i výpočetní tomografii (CT) ledvin, která prokázala zánět či edém renálního parenchymu (ten byl přítomen ve všech případech). Podobně i vyšetření provedená u 710 COVID pozitivních pacientů léčených v univerzitní nemocnici ve Wu-chanu<sup>1</sup> prokázala přítomnost proteinurie u 44 % a mikrohematurie u 27 % pacientů. Zvýšená hodnota s-kreat byla pozorována u 15,5 % pacientů a močoviny u 14 %. Dále bylo zjištěno AKI u 5,1 % infikovaných jedinců.

Jako možný mechanismus, který vedl k rozvoji poruchy funkce ledvin při onemocnění COVID-19, byla udávána dehydratace, jež mohla být způsobena horečkou nebo sníženým příjmem tekutin u starých osob. Dehydratace vedla ke snížení glomerulární filtrace a následnému vývoji AKI. Pokud zhoršená perfuze ledvin přetrvávala, či dokonce došlo k rozvoji šokového stavu, mohlo dojít ke vzniku akutní tubulární nekrózy se všemi důsledky. Další předpokládané mechanismy zahrnovaly poškození ledvin při sepsi u COVID-19, která vedla ke vzniku syndromu cytokinové bouře. Mimoto byly zvažovány i další možnosti poškození renálního parenchymu, např. při vzniku rhabdomyolýzy či při rozvoji hypoxie.

Kromě výše uvedeného je zvažována i možná přímá cytotoxická invaze viru do buněk tubulů, intersticia nebo glomerulů. Nedávno publikované studie<sup>6,7</sup> ukázaly, že koronavirus vstupuje do buněk přes receptory pro ACE2, které se hojně nacházejí v ledvinách. Receptor pro ACE2 je tedy i receptorem pro vstup viru do buněk. Navíc je důležitá i skutečnost, že přítomnost ACE2 v ledvinách, ale i v různých částech gastrointestinálního traktu, jako

je duodenum a tenké střevo, je téměř 100krát vyšší než v plicním traktu. Všechny tyto nálezy dobře vysvětlují, proč jsou buňky ledvin cílem pro COVID-19. Na druhou stranu v minulosti uváděná glomerulopatie indukovaná virem zjišťovaná u koronavirových infekcí byla poměrně málo častá.<sup>7,8</sup>

Konečně byly zvažovány i další možné mechanismy vedoucí k selhání ledvin, např. nadměrné používání nesteroidních antiflogistik (NSA), rozvoj dekompenzace diabetu nebo arteriální hypertenze.

Zajímavou otázkou je i problematika průběhu choroby COVID-19, resp. rizika úmrtí, u pacientů se známky postižení ledvin, které se věnovali autoři recentně publikované studie.<sup>9</sup> V kohortě již výše zmíněných 701 pacientů hospitalizovaných ve Wu-chanu<sup>1</sup> jich 113 (16 %) zemřelo. Incidence AKI byla signifikantně vyšší u nemocných se vstupně vyšší vs. normální hodnotou s-kreat (12 % vs. 4 %). V analýze 113 zemřelých medián hospitalizace činil šest dnů a incidence úmrtí byla signifikantně vyšší u pacientů se vstupně vyšší vs. normální hodnotou s-kreat (34 % vs. 13 %). Mezi stupni AKI a úmrtím existoval vztah závislý na závažnosti onemocnění, s rizikem úmrtí při-

bližně čtyřkrát vyšším u AKI ve stadiu 3. Data této studie však pocházela z jednoho centra, a proto nemohou být zevšeobecněna. Autoři studie uzavírali, že jako nezávislé rizikové faktory úmrtí po adjustaci na věk, pohlaví, závažnost choroby, přidružená onemocnění a počet leukocytů v krevním obraze byly identifikovány zvýšená vstupní hodnota s-kreat (HR 2,1) a močoviny (3,97), stupeň AKI (pro stadium 3 4,38), závažnost proteinurie a závažnost mikrohématurie (obě semikvantitativně, pro +++4,84, resp. 5,56). Přesto z výsledků studie vyplývá, že včasná identifikace rizikových osob, kroky k zajištění vhodné léčby a eliminace potenciálních nefrotoxinů mohou přispět ke zlepšení prognózy pacientů s COVID-19.

Závěrem lze shrnout, že poruchy renální funkce u COVID-19 („coronavirus nephropathy“) mají komplexní etiologii. Podobně komplexní by měla být i léčba těchto pacientů a zvláštní pozornost by měla být věnována kontrole klasických rizikových faktorů poškození ledvin. Nicméně akutní poškození ledvin u COVID-19 je silně spojeno s vyšší úmrtností a morbiditou nemocných, a je tak i nepřímým indikátorem rizika horšího průběhu nemoci či úmrtí u infekce COVID-19.

#### LITERATURA

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.
2. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int* 2005;67:698–705.
3. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res* 2020;7:4. doi: 10.1186/s40779-020-0233-6.
4. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003;361:1767–1772.
5. Li Z, Wu M, Yao J, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of 2019-nCoV Patients. *medRxiv preprint*. doi: 10.1101/2020.02.08.20021212
6. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450–454.
7. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631–637.
8. Menachery VD, Yount BL Jr, Debbink K, et al. Corrigendum: A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat Med* 2016;22:446.
9. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020; in press; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>.

# Doporučení IWG ERA-EDTA pro prevenci, diagnostiku a léčbu COVID-19 u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) léčených imunosupresí

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

V souvislosti s postupující epidemií koronaviru SARS-CoV-2 (COVID-19) byl opakovaně diskutován přístup k pacientům (nejen) s chronickým onemocněním ledvin léčeným imunosupresí.

Teoreticky by imunosuprese mohla zvyšovat riziko těžkého průběhu infekce. Dosavadní data (zejména z Číny) ale ukazují, že podobně jako u epidemie španělské chřipky v letech 1918–1919 je příčinou závažného průběhu a úmrtí spíše než imunodeficit přehnaná imunitní reakce, označovaná také jako cytokinová bouře („cytokine storm“).

Od začátku března byla publikována řada doporučení, jak se má u pacientů s chronickým onemocněním ledvin v riziku infekce COVID-19 postupovat. V tomto textu stručně rekapituluji doporučení Immunonephrology Working Group (IWG) European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) prezentovaná (a průběžně modifikovaná) na webové stránce ERA-EDTA (<https://www.era-edta.org/en/covid-19-news-and-information/#toggle-id-8>).

Doporučení jsou rozdělena do několika částí věnovaných zdravotnickým úřadům, nezdravotníkům, lékařům a pacientům.

V části věnované **zdravotnickým úřadům, nezdravotníkům** se konstatuje, že by se na pacienty s CKD léčené imunosupresí mělo pohlížet jako na skupinu s vysokým rizikem. Kromě základního onemocnění léčeného imunosupresí mají pacienti se sníženou renální funkcí často také mnoho komorbidit, které zvyšují riziko nepříznivého průběhu infekce COVID-19. U těchto pacientů by tedy více než u běžné populace měla být zvážena možnost uvolnění z práce a izolace v domácím prostředí, aby se u pacientů snížilo riziko infekce a hospitalizací, které mohou nadměrně zatížit zdravotnický systém.

Nejdelší část je věnována **doporučením pro lékaře**. Lékaři by si měli být vědomi, že ve většině evropských zemí v současné době již převládá riziko komunitního

přenosu, a nelze se tedy spoléhat pouze na identifikaci a izolaci kontaktů příjezdějících ze zemí s vysokou prevalencí infekce COVID-19.

Dostupná data z Číny ukazují, že **pacienti léčení imunosupresí mají stejné riziko infekce COVID-19 jako běžná populace a i u většiny z nich probíhá infekce COVID-19 jako mírné onemocnění**. Zkušenosti z Itálie ukazují, že u pacientů léčených imunosupresí po transplantaci ledviny může být situace odlišná, a proto pro ně byla připravena zvláštní doporučení (viz příspěvek prof. Viklického). Data týkající se vlivu imunosuprese na riziko a průběh infekce COVID-19 specificky u pacientů s nefrotickým syndromem, ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibodies, protilátky proti cytoplasmě neutrofilů) asociovanou vaskulitidou či lupusovou nefritidou zatím chybějí. Je třeba vždy zvážit poměr rizika infekce s potenciálně závažným průběhem a základního onemocnění, které pacienta v případě neadekvátní léčby může také ohrozit na životě.

U **pacientů s CKD léčených imunosupresí (nebo u kterých je imunosupresivní léčba zvažována) žijících v zemích s komunitním přenosem infekce COVID-19, ale bez známého kontaktu s touto infekcí** se doporučuje indikovat **renální biopsii** ve všech urgentních situacích (nefrotický syndrom, progredující renální insuficience s proteinurií a/nebo erytrocyturií, systémové onemocnění s poškozením ledvin), odklad renální biopsie je možno zvážit u pacientů s malým a stabilním močovým nálezem).

**Rozhodnutí o zahájení imunosupresivní léčby** a jejím typu by mělo být učiněno u všech pacientů s nově diagnostikovanou glomerulonefritidou, ANCA asociovanou vaskulitidou nebo lupusovou nefritidou na základě zhodnocení bioptického nálezu, funkce ledvin, proteinurie, rychlosti progresu onemocnění, extrarenálních projevů onemocnění a komorbidit. Imunosupresivní léčbu není možno odložit u pacientů s nově diagnostikovanou aktivní ANCA

asociovanou renální vaskulitidou, lupusovou nefritidou nebo plně rozvinutým nefrotickým syndromem. Odložení imunosupresivní léčby po odeznění epidemie COVID-19 by naopak mělo být zváženo u pacientů s asymptomatickou proteinurií, pomalou progresí onemocnění, normální renální funkcí a dobrou kontrolou krevního tlaku, zahrnující blokádu systému renin-angiotenzin. **Imunosupresivní léčba by u pacientů, u kterých již byla zahájena, neměla být bez jasného důvodu vysazována.** U pacientů na udržovací léčbě rituximabem je možno zvážit odložení podání preemptivní dávky **rituximabu** zejména tam, kde přetrvává kompletní deplece B lymfocytů.

**Hydroxychlorochin** může mít na průběh infekce COVID-19 příznivý vliv, nelze jej však pokládat za doporučenou léčbu tohoto onemocnění. Léčba hydroxychlorochinem by neměla být přerušena u pacientů, kteří jsou hydroxychlorochinem léčeni (pacienti se systémovým lupus erythematodes [SLE] nebo revmatoidní artritidou). Místo kortikosteroidů v léčbě infekce COVID-19 je nejisté. Předchozí studie u SARS nebo chřipky neprokázaly příznivý vliv podávání **kortikosteroidů** a kortikosteroidy mohou naopak prodloužit eliminaci viru z organismu ve všech stadiích onemocnění. Kortikosteroidy by ale (alespoň teoreticky) mohly zmírnit cytokinovou bouři u pacientů s těžkým průběhem onemocnění.

V části věnované **asymptomatickým pacientům s CKD léčeným imunosupresí** a exponovaným SARS-CoV-2 se doporučuje testování na infekci Covid-19, a pokud je infekce prokázána, pobyt v domácí izolaci s tím, že v důsledku imunosuprese může trvat eliminace viru i potřeba izolace déle. Pokud je to možné, měla by být dávka podávaných **kortikosteroidů** snížena na ne více než 0,2 mg/kg/den. Pokud je přítomna leukopenie (nebo lymfopenie), měla by být snížena dávka **cytotoxických léků** do té doby, než se počet leukocytů/lymfocytů vrátí k normě. U pacientů s hypogamaglobulinemií (imunoglobulin G [IgG] < 6 g/l) by mělo být zváženo podávání **imunoglobulinů** jako prevence sekundární bakteriální infekce. U pacientů léčených plazmaferézou by měla být zvážena jako substituce místo albuminu čerstvě zmrazená plazma. **Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu ani blokátory receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II by neměly být vysazovány.**

U **pacientů s CKD na imunosupresi s prokázanou infekcí COVID-19 a žádnými nebo jen mírnými symptomy** by měly být pacientovi (pokud zůstává doma v izolaci) ještě více než v předchozím případě vysvětleny význam udržování odstupu od ostatních osob v domácnosti a důležitost osobní hygieny. Mělo by být zváženo snížení dávky nebo úplné vysazení **mykofenolátu a azathioprinu**. Kortikosteroidy by nikdy neměly být náhle

vysazeny, ale doporučuje se (pokud je to možné) snížení dávky kortikosteroidů na maximálně 0,2 mg/kg/den. **Cyklosporin** může snižovat replikaci viru a pokračování léčby cyklosporinem by mělo být konzultováno s infektologem. Pokud je to možné, mělo by být odloženo podání infuze **cyklofosfamidu a rituximabu**.

**Potřeba hospitalizace** závisí na symptomech a rizikových faktorech. Většina pacientů s mírnými příznaky může zůstat doma, ale měla by být (pokud je to možné) pravidelně telefonicky konzultována v 24–48hodinových intervalech. Pacient by měl kontaktovat ošetřujícího lékaře, pokud dojde k progresi symptomů, zejména dušnosti nebo vysokých teplot nereagujících na antipyretika. Doporučuje se stanovení počtu leukocytů a lymfocytů, hodnoty IgG a, pokud je to možné, CD19+ a event. CD4+ lymfocytů. U pacientů s hypogamaglobulinemií by mělo být zváženo **podání intravenózních imunoglobulinů** k snížení rizika sekundární bakteriální infekce. Inhibitory ACE ani blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II by neměly být vysazovány.

U **pacientů s CKD léčených imunosupresí s rozvinutými symptomy infekce COVID-19** se doporučuje kontaktovat infektologa a specialistu na léčbu primárních a sekundárních glomerulonefritid ohledně diskuse o optimální úpravě imunosupresivní léčby. Tam, kde je to možné, by měla být zvážena léčba antiviroty (s úpravou dávky vzhledem ke snížené renální funkci), event. dalšími léky (např. hydroxychlorochinem).

**Doporučení pro pacienty s CKD užívající imunosupresivní léčbu** (netýká se pacientů po transplantaci ledviny): omezte kontakt s nemocnicemi a před návštěvou ambulance dejte přednost telefonickému kontaktu. Nevysazujte léky – některé z nich mohou mít na průběh infekce dokonce příznivý vliv. Dodržujte karanténní opatření zavedená ve vaší zemi. Omezení fyzického kontaktu se týká i vašich rodinných příslušníků. Míra izolace by měla být zvážena individuálně. Myjte si ruce mýdlem a vodou alespoň 20 sekund několikrát denně a vždy po vstupu do bytu. Nezapomeňte požádat svého doktora o preskripci léků, pokud vám docházejí.

V Číně, Japonsku, Evropě i Spojených státech amerických probíhá testování několika antivirotik (remdesiviru, favipiraviru, lopinaviru/ritonaviru aj.), hydroxychlorochinu a monoklonálních protilátek proti interleukinu 6 (IL-6) (tocilizumabu) nebo receptoru pro IL-6 (sarilumabu), pasivní imunizace plazmou od pacientů, kteří překonali infekci COVID-19, a dalších léků.

Tato zatím poměrně obecná doporučení budou tedy jistě konkretizována s přibývajícími zkušenostmi s léky testovanými v léčbě infekce COVID-19 (viz příspěvek prof. Viklického).

## DALŠÍ LITERATURA K TÉMATU

1. Behrens EM, Koretzky GA. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1135–1143.
2. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl* 2020 Mar 20 [Online ahead of print]. doi: 10.1002/lt.25756
3. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19?. *Eur Heart J* 2020;ehaa235. [Published online ahead of print, 2020 Mar 20] doi:10.1093/eurheartj/ehaa235
4. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020;105932. [Published online ahead of print, 2020 Mar 4] doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105932

sledujte [www.minutymt.cz](http://www.minutymt.cz)  
aktuální informace o COVID-19

inzerce

# Onemocnění COVID-19 – informace pro dialyzační nefrology

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.  
Hemodialyzační středisko FN Hradec Králové

## Úvod

Koronavirové onemocnění 2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19), manifestující se zejména těžkou až fatální virovou pneumonií se systémovými důsledky, představuje současnou celosvětovou pandemií.

Dialyzovaní pacienti patří mezi ty, kteří jsou touto nemocí významně ohroženi. Více „autorit“ (například Centers for Disease Control and Prevention [CDC], Spojené státy americké) sestavilo doporučení pro ochranu před nákazou pro praxi dialyzačních středisek. Také Americká nefrologická společnost (American Society of Nephrology, ASN) připravila praktické pokyny pro dialyzační lékaře. Publikovány byly i praktické návody, jež vycházejí ze zkušenosti dialyzačních středisek v Číně. Literární údaje rychle narůstají, avšak těch, které jsou relevantní pro dialyzační střediska a dialyzační nefrology, je velmi málo. Přesto však užitečné informace lze nalézt.

Text přináší základní aktuální informace o problematice COVID-19 s relevancí pro dialyzační nefrologii, včetně zásad ochrany před touto infekcí. Informace byly čerpány z publikací dostupných na PubMedu a z textů cílených doporučení pro dialyzační střediska, která připravily CDC, ASN a také z dat, resp. zkušeností z Číny.

## COVID-19

Nakažlivost viru je velmi vysoká (RR číslo bez zavedených ochranných opatření je až tři; jde o číslo, které udává, kolik osob nakazí jeden COVID-19 pozitivní pacient).

K hlavním klinickým příznakům patří horečka, (suchý) kašel, svalové bolesti, únava, případně i jiné, méně časté symptomy (popisuje se například i neurologická manifestace). Zcela recentní publikace (CJASN, 20. března 2020) uvádí tuto frekvenci: nejčastější je horečka, je přítomna u 44–98 %. Poté následuje kašel v 68–76 %, svalové bolesti v 18 % a únava rovněž v 18 % případů.

Podle webu CDC k závažným komplikacím patří:

- pneumonie,
- hypoxemie/syndrom akutní dechové tísně (adult respiratory distress syndrome, ARDS),
- sepse/septický šok,

- kardiomyopatie/arytmie,
- **akutní selhání ledvin (!)**,
- komplikace plynoucí ze sekundární bakteriální infekce,
- trombózy,
- gastrointestinální krvácení
- polyneuropatie/myopatie (při kritických stavech).

Současné web CDC uvádí tyto „typické“ laboratorní charakteristiky:

- lymfopenie (až v 83 %).
- Spojení se závažným průběhem měly tyto nálezy: lymfopenie, neutrofilie, elevace aminotransferáz, elevace laktátdehydrogenázy, vysoká hodnota CRP, vysoká hodnota feritinu, zvýšené/vysoké hodnoty D-dimeru.
- Prokalcitonin je zpočátku v normě, avšak v čase může být zvýšený/vysoký.
- Vysoké koncentrace zánětlivých markerů jako známka možné imunologické dysregulace

Mortalita v populaci je odhadována/udávána mezi 1,4–3,6 %; ale může být i vyšší (i nižší). V České republice je podle oficiálních dat smrtelnost méně než 2 procenta.

Onemocnění u dětí zřejmě probíhá celkem dobře, obvykle bez komplikací. Vyšší věk a doprovodná onemocnění (komorbidita), např. arteriální hypertenze, diabetes mellitus, orgánové dysfunkce (srdeční selhání, ale také selhání ledvin), neutrofilie a koagulační poruchy jsou spojeny se závažnějším až velmi závažným průběhem. Může nastat i selhání plicní funkce (ARDS) a úmrtí.

Celý problém diagnostiky a zabránění šíření silně komplikují zjištění, že pozitivita může probíhat i úplně bez příznaků (!) a že příznaky se mohou objevit až se zpožděním 14 dnů (po expozici). To vše spolu s chybějící kauzální léčbou a jakoukoliv možností aktivní profylaxe v současné době podtrhuje nutnost co nejvyšší ochrany před rizikem nákazy.

Je doloženo, že COVID-19 se šíří především kapénkovou infekcí, a to zejména při kašli a kýchání. Možný je však i fekální přenos a též přenos přímým kontaktem mezi zdravou a pozitivní osobou. Pro nefrology je rele-

vantní informace, že virus byl detekován i v moči, a tedy nelze vyloučit přenos i při manipulaci s močí! (Neboli pro praxi – sběr moči neindikovat.)

Čínské zkušenosti uvádějí, že klinické příznaky, i některé laboratorní nálezy, byly u dialyzovaných pacientů odlišné než u ostatních nemocných. Toto může být důležité z hlediska diagnostiky i léčebného přístupu k našim pacientům.

### Rizika COVID-19 pro dialyzační střediska

Pandemie COVID-19 má pro dialyzační střediska specifické hrozby, o kterých je třeba vědět a včas se na ně připravit:

- Lze předpokládat, že dialyzovaní pacienti jsou/budou ve vyšším riziku nákazy (vyšší vnímavost k infekcím – snížení imunitní obranyschopnosti při selhání ledvin).
- Lze předpokládat, že průběh onemocnění bude u dialyzovaných pacientů závažný a mortalita bude vyšší.
- Lze předpokládat, že pokud nebudou zavedena ochranná opatření, bude se na dialyzačních pracovištích onemocnění rychle šířit.
- Je evidentní, že nákaza personálu oslabí ošetřující tým.
- Je naprosto nutné chránit před nákazou nejen pacienty (viz výše), ale i personál.

Primární a zásadní nutností je ochrana pacientů i personálu před infekcí (v ČR jde i o ochranu před samotnou karanténou, neboť i ta znamená problém s dostupností personálu).

Pravidelné dialyzační léčení s rozvrhem tři dialýzy týdně přináší velké riziko šíření infekce mezi pacienty na dialyzačním sále i mezi personálem. V počátcích epidemie jsou ještě kapacity pro přijetí a léčbu těchto nemocných v nemocnici. Avšak s postupným zvyšováním počtu infikovaných osob je nutno počítat s tím, že nemocniční kapacita včetně jednotek intenzivní péče i standardních lůžkových oddělení bude zaplněna. Proto musíme (jak uvádí text CJASN z 20. března 2020) být připraveni na to, že dialyzovaní pacienti s COVID-19 pozitivitou, avšak bez kritických komplikací budou muset být v domácím (nikoliv nemocničním) ošetřování a jejich dialyzační terapie bude probíhat v domovských dialyzačních střediscích, která na tuto situaci musejí být připravena. Organizační variantou pro dialyzační léčbu COVID-19 pozitivního pacienta je určení jednoho pracoviště z několika (například u stejného zřizovatele).

Spojené státy mají zkušenost s léčbou eboly v roce 2014, a to včetně léčby dialyzační. Ta tehdy byla soustředěna výhradně do nemocničních center (resp. do tzv. inpatients settings) a byla doprovázena přísnými bezpečnostními opatřeními pro zabránění přenosu.

Počet pacientů byl naštěstí malý, a tak pacienti byli referováni jen do několika k tomu určených center. Nynější situace je však zcela jiná. Onemocnění je velmi nakažlivé, snadno se šíří, a počet infikovaných pacientů je/bude natolik velký, že centrální vyčlenění několika center nemůže stačit.

V USA se za účelem minimalizace šíření infekce a minimalizace dalších komplikací v souvislosti s onemocněním COVID-19 ustanovila společná pracovní skupina na úrovni ASN a CDC. Nefrologové jsou povinni sledovat týdenní informace a aplikovat daná doporučení na svých pracovištích. Povinností je též sledování pravidelných webinářů, tato povinnost se týká všech lékařů i sester. Tyto důležité a velmi užitečné informace jsou dostupné i pro nás na stránkách [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov).

### Ochranná opatření a doporučení pro dialyzační střediska

Doporučení CDC a ASN obsahují tato opatření:

1. Obecná opatření pro provoz dialyzačního pracoviště
  - Screening pacientů, a to nejen podle klinického stavu.
  - Všichni symptomatictí pacienti a všichni pacienti, kteří byli v kontaktu s osobou COVID-19 pozitivní, musejí tuto skutečnost telefonicky nahlásit na dialyzační středisko, a to předem (nikoliv až při příjezdu na dialýzu)!
  - Při vstupu na dialyzační středisko je nezbytná „kontrola“ pacientů; pacienti i personál mají obličejové roušky a kontrola probíhá v prostoru mimo vlastní dialyzační sál (a pokud možno vzdáleně i od čekárny).
  - Pacienti, kteří přijíždějí na dialyzační středisko svým vlastním vozem, čekají na vstupní kontrolu ve svém autě, tj. i v tomto čase omezí svůj kontakt s ostatními pacienty.
  - V případě, že testování na přítomnost není rutinně dostupné, se v USA (!) doporučuje přistupovat ke všem epidemiologicky či klinicky rizikovým pacientům tak, jako by byli COVID-19 pozitivní (toto obecně platné poučení je u nás méně akcentováno – současné zkušenosti, a snad ani zkušenosti budoucí neukazují v ČR nedostupnost testování pro naše pacienty).
  - Analogicky se doporučuje stejný přístup k pacientovi, který čeká na výsledek svého testu na COVID-19 pozitivitu.
  - Pokud dialyzovaný pacient suspektní příznaky, tj. progresivní dušnost, známky orgánové dysfunkce až selhání („kardiální“ dekompenzace...), či dokonce známky ARDS, má, musí být ihned odeslán do nemocnice, na příslušné hospitalizační lůžko, resp. na místo podle domluvy s nemocnicí.
  - Dialyzovaní pacienti již se suspektní (natož prokázanou) nemocí COVID-19 musejí být od ostatních izolováni!
  - Pro tento účel musí být již předem vyčleněna samostatná místnost. Doporučení CDC-ASN připouštějí, že může nastat situace, kdy opatření nelze realizovat vzhledem k nedostatku prostoru. Současně zdůrazňují, že tento prostor nelze zaměnit s prostorem určeným pro izolaci hepatitis B pozitivních pacientů.

- Pokud uspořádání střediska kompletní prostorovou izolaci nedovoluje, COVID-19 pozitivní pacienti mají být dialyzováni společně (v téže směně), s co největší možnou izolací od ostatních pacientů (pokud možno v samostatné směně), případně mají být předáni na vyčleněné dialyzační pracoviště (pokud existuje).
- V krajním případě, není-li dostupná žádná výše zmíněná varianta, lze připustit provedení dialýzy ve společném prostoru, avšak co nejvíce odděleně od ostatních, minimálně alespoň „na konci řady“, a to minimálně 6 „stop“ (1 stopa = 30,48 cm) od ostatních (přibližně alespoň 180 cm).
- Všichni pacienti musejí mít v těchto případech obličejovou roušku, COVID-19 pozitivní pacienti ji musejí mít povinně (tato situace je u nás již vyřešena...). Typ roušky však není přesně definován.

## 2. Instrukce pro pacienty na dialyzačním středisku

- Pacienti mají (přínejmenším v určených situacích) povinnost mít obličejovou roušku.
- Povinností personálu je pacientům tento pokyn vysvětlit a současně naučit pacienty tuto roušku správně používat.
- Rouška je podle daných instrukcí v USA potřeba v každém případě při kašli či kýchání (i zde jsme na tom z bezpečnostního pohledu mnohem lépe) a po každém zakašlání či kýchání má být vyměněna (!). Poznámka – s vývojem přístupu USA k nošení roušek se možná toto doporučení stane „pevnější“.

## 3. Instrukce pro personál dialyzačních pracovišť

- Především je zdůrazňována role ochranných pracovních pomůcek (v USA je označení PPE = „personal protective equipment“, u nás zkratka OOP, osobní ochranné prostředky).
- Dialyzační pracovníci musejí dodržovat standardní protinfekční opatření: izolační plášť („empír“); rukavice, obličejové masky, ochrany očí („štitý“ či ochranné brýle). Samotná doporučení CDC-ASN upozorňují, že problémem v čase může být i nedostatek těchto pomůcek, proto je třeba je trvale doplňovat (obstarávat...).
- Jako primární ochranu obličeje (krytí nosu a úst) doporučuje CDC v případech tuberkulózy (a podobně) pro ošetřující personál „respirátor“ či „masku“ označovanou N95 (odpovídá FFP2). Avšak, alespoň v čase formulace doporučení a zřejmě i s přihlédnutím k problematické (?) dostupnosti respirátorů FFP2 se pro současnou pandemii připouští i standardní třívrstvá obličejová rouška (není-li ochranná pomůcka FFP2 dostupná).
- Prioritní použití pro N95 (FFP2) je jednoznačně doporučeno při procedurách, které vytvářejí aerosol v dýchacích cestách, ostatní situace nejsou považovány za (tak) důležité (?).
- Pro nás je až nepochopitelné, že tak významná instituce, jakou ve Spojených státech CDC je, primárně nevyžaduje žádné obličejové krytí u personálu.

- Naproti tomu je silně doporučena ochrana očí, a to u všech osob starajících se o COVID-19 pozitivní pacienty (totéž zřejmě platí i pro péči o pacienty, u nichž existuje podezření, že jsou COVID-19 pozitivní). Důvodem je ochrana před šířením, resp. vniknutím kapiček aerosolu do očí. Oční ochranná pomůcka může být používána opakovaně, samozřejmě až po řádné dezinfekci.
- Tzv. empír či analogická specifická ochrana má/musí být oblečen jako „nejsvrchnější“ vrstva, a pro dialyzační středisko je jeho používání zcela nezbytné! Naprosto nezbytné je při zahajování a ukončování dialýzy, při jakékoliv manipulaci s jehlami a dialyzačními katétry, při asistenci pacientů při vstupu na dialýzu i při odchodu z dialyzačního střediska.
- Bezpodmínečně nutné jsou i při úklidu dialyzačních sálů včetně dialyzačních monitorů. Lze shrnout, že CDC považuje vrchní ochranné krytí a krytí očí (včetně obličeje) za naprosto nutnou ochranu (personálu) proti infekci COVID-19.

## 4. Dezinfekční postupy

- Dezinfekční postupy jsou na dialyzačních pracovištích dokonale nejen vypracovány, ale i dodržovány. Dezinfekce se netýká jen přístrojů a místností, ale také všech zdravotnických pomůcek, mj. stetoskopů (fonendoskopů), manžet tonometrů, ale i ploch pracovních stolů, židlí atd. V zásadě není nutná žádná velká změna oproti zavedeným standardům. Je však doporučeno, aby osoby, které dezinfekci a úklid provádějí, měly tytéž ochranné pomůcky, jako zdravotnický personál, který přímo ošetřuje COVID-19 pozitivní pacienty.

## 5. Další postupy a opatření

- Bylo zmíněno, že COVID-19 pozitivní pacienty je vhodné dialyzovat společně. Takováto dialýza by přitom měla probíhat v poslední dialyzační směně v daný den, a to právě z důvodu bezpečné dezinfekce (která zabere jistě víc času než běžná, byť pečlivá dezinfekce mezi směněmi).
- Dialyzační středisko musí dobře a opakovaně komunikovat se svým zřizovatelem, resp. s vedením nemocnice, jejíž je součástí. V tomto kontextu je pak důležitá okamžitá informace směrem k vedení o zjištění COVID-19 positivity (u pacienta na dialýze), spolu s diskusí a určením konkrétního dalšího postupu (na jehož varianty musí být vedoucí pracoviště i jeho tým již předem připraven).
- Konkrétní postup v těchto situacích může záviset na mnoha konkrétních i specifických okolnostech v dané oblasti a daném zařízení, proto nelze vyloučit, že uvedená doporučení nemusejí být ta jediná správná, resp. platná. Navíc je jisté, že doporučení sestavená v konkrétním čase se budou s vývojem situace aktualizovat, upravovat a zřejmě i měnit.
- Sociální omezení, byť psychicky, organizačně a společensky i ekonomicky náročná, jsou jednou z cest,

jak přenos infekce skutečně omezit. Pochopitelným doprovodem je nejistota, a jejím psychologickým odrazem je úzkost.

- Byť jsou popisovány (především) závažné případy nemoci, většinou probíhá onemocnění mírně, a s dobrým koncem. To nejlepší, co však pro své pacienty můžeme a musíme udělat, je chránit je i sebe. Je naprosto nezbytné, aby personál určená opatření nejen znal, ale pečlivě je dodržoval, včetně tak základních úkonů, jakými jsou mytí rukou, nošení ochranného oděvu, a dodržování pokynů nejen podle ASN a CDC doporučení, ale také podle pravidel stanovených konkrétním zdravotnickým zařízením

### COVID-19 rizikové situace a aktuální možnosti řešení

Vzhledem k tomu, jak zásadní je ochrana před infekcí COVID-19, je vhodné uvést i rizikové situace. Obecně závisí riziko přenosu (virové infekce) na vlastnostech viru, resp. na jeho schopnosti šířit se a pronikat mezi lidi, dále na klinické závažnosti vyvolané infekce a také na možnostech kontroly předcházet důsledkům onemocnění či ho eliminovat medicínskou či jinou cestou (příkladem je vakcinace proti infekci či kauzální léčba onemocnění), včetně efektivity a úspěšnosti těchto postupů. Zde však žádnou vakcinaci ani žádnou kauzální terapii nemáme a virus má schopnost se šířit rychle.

**Riziko expozice** je podmíněno přítomností viru v organismu jiné osoby, v jejíž jsme blízkosti. Lékaři a zdravotníci povšechně jsou rozhodně ve vyšším riziku infekce COVID-19 než ostatní lidé. Riziko je též zvýšeno, pokud je kontakt s COVID-19 pozitivní osobou úzký, těsný a trvá déle. Obecně jsou více ohroženi lidé, kteří pobývají v oblasti s vyšším/vysokým výskytem nemoci COVID-19.

**Riziko závažného průběhu nemoci** je zvýšené u starších osob (a s nárůstem věku se i v této skupině dále zvyšuje), u osob s chronickými nemocemi (srdeční onemocnění, plicní onemocnění, diabetes mellitus). Doporučení CDC ve „full-textu“ lze nalézt pod odkazem <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>.

### COVID-19 a web CDC

Jako výborný informační zdroj lze rozhodně doporučit webové stránky CDC. Obsahují vyčerpávající informace, s velmi přehledným opatřením. Jedna z mnoha rubrik je věnována „Otázkám a odpovědím“, viz Healthcare Professionals: Frequently Asked Questions and Answers.

Pro ilustraci je zde vybrána otázka, jaký je rozdíl mezi respirátorem N95 (pro nás FFP2) a obličejovou (chirurgickou) rouškou?

- Respirátor N95 snižuje expozici částicím ve vzduchu, a to od malých částic aerosolu po velké kapky. Respirátor N95 zachycuje přibližně 95 % všech částic ve vzduchu.
- Přitom respirátor nemusí být vhodný pro všechny – některým osobám se s respirátorem velmi špatně dýchá.

- Respirátor je vždy třeba užívat dle instrukcí.
- Pokud je respirátor správně nasazen a používán, je netěsnost na okrajích zcela minimální, veškerý vzduch prochází membránou filtru.
- Na rozdíl od respirátoru N95 obličejová rouška poskytuje bariérovou ochranu (jen) proti kapičkám a větším částicím, ale nechrání spolehlivě proti malým částicím ve vdechovaném vzduchu.
- Vzhledem k nedokonalé těsnosti rouška plně nezabrání šíření částic ve vydechovaném vzduchu.
- Roušky jsou hlavně určeny pro pacienty, aby se zabránilo kontaminaci prostředí při kašli či kýchání; respirátor je určen zdravotníkům.

### Léčba COVID-19 a dialyzovaní pacienti

Kauzální léčba onemocnění COVID-19 není známa; účinná léčba je však intenzivně hledána. V pokročilé fázi klinických zkoušek je remdesivir. Lze předpokládat, že bude účinný i při onemocnění COVID-19? Bohužel nikoliv. U dialyzovaných pacientů zřejmě nebude remdesivir vůbec indikován. Všechny klinické studie s remdesivirem (zveřejněné na stránkách CDC) totiž již primárně vyřazují pacienty s poruchou funkce ledvin (od CKD 3a), a pochopitelně tedy i dialyzované pacienty se selháním ledvin.

Je však pravděpodobné, že například budoucí vakcinace, jiné zvažované terapeutické postupy (například pasivní imunizace) apod. budou pro dialyzované pacienty dostupné; avšak na závěry je příliš brzy.

A ještě poznámka k terapii kortikosteroidy, neboli k často aplikované léčbě v nefrologii: prvním pacientům tyto léky byly podávány, avšak s jednoznačným neúspěchem – u těchto pacientů nenastalo žádné zlepšení, ba naopak – období viremie se prodloužilo! Nevíme tedy ani, jaký charakter bude mít případná pozitivita u pacientů léčených kortikosteroidy.

### Postižení ledvin u infekce COVID-19

Vlastní renální postižení při infekci COVID-19 se zprvu jevílo jako málo časté (3–9 %), přitom při epidemii infekce SARS bylo akutní postižení ledvin (acute kidney injury, AKI) zaznamenáno v 5–15 % případů (s mortalitou až 60–90 %).

S rozšířením nemoci COVID-19, neboli se vzestupem počtu nemocných včetně těch, kteří jsou v kritickém stavu, se rozšířily i poznatky a zkušenosti s průběhem onemocnění, včetně možných komplikací a jejich zastoupení. Bylo prokázáno, že virus může být přítomen v moči a též v renální tkáni! Z toho vyplývá, že samotné ledviny mohou být cílovým orgánem, ve kterém dochází k postižení při infekci COVID-19. Skutečně se prokázalo, že onemocnění COVID-19 je/může být asociováno s onemocněním ledvin.

V některých studiích (kterých je stále jen velmi málo) byl výskyt těžké proteinurie již při přijetí až u jedné třetiny pacientů a v dalším průběhu se proteinurie manifestovala u další třetiny. Souběžná porucha renální funkce (AKI)

byla zaznamenána u více než čtvrtiny osob s proteinurií. Jiná studie ukázala v početně velkém souboru (N = 710) konsektivně jdoucích pacientů hematurii a proteinurii u téměř poloviny pacientů a snížení funkce ledvin (AKI) u 15 %. Přitom AKI bylo významným a nezávislým prediktivním rizikovým faktorem mortality!

Ohledně **mimotělních eliminačních metod** v léčbě AKI nejsou ještě dostupné žádné konkrétní zprávy. Při aproximaci ze zkušeností s léčbou AKI v důsledku SARS se jeví, že pro léčbu AKI při infekci COVID-19 je možné a vhodné použít kontinuální eliminační metody, zejména při sepsi (s použitím tzv. vysokoobjemové hemofiltrace, v dávce 6 l/h). Tento předpoklad však ještě v praxi při nemoci COVID-19 čeká na potvrzení.

### COVID-19 onemocnění při nemocech a selhání ledvin

Dopad COVID-19 infekce na onemocnění ledvin dosud nebyl popsán.

Pro dialyzované pacienty však existují zkušenosti minimálně z Wuhan City: v centru s 230 hemodialyzovanými pacienty onemocnělo 37 dialyzovaných pacientů a 33 zdravotníků, vše v intervalu jednoho měsíce na počátku roku 2020. Zemřelo sedm dialyzovaných osob, z toho šest pacientů bylo COVID-19 pozitivních (= přibližně jedna pětina infikovaných zemřela). Příčinou úmrtí byly však „kardiovaskulární komplikace“. Hemodialyzovaní pacienti s nemocí COVID-19 měli méně výraznou lymfopenii, nižší koncentrace zánětlivých cytokinů a mírnější (!) klinický průběh než ostatní COVID-19 pozitivní pacienti.

Z **doporučení plynoucích z čínských zkušeností** s dialýzou COVID-19 pozitivních pacientů lze (k doporučením ASN a CDC) ještě doplnit:

- Je doporučena maska (respirátor) N95 (pro personál).
- Pacienti mají mít roušky.
- Je nutná perfektní organizace provozu a spolupráce týmu, včetně administrativních úkonů
- Je nutný pravidelný záznam pohybu všech členů personálu, včetně jejich kontaktů; totéž je v platnosti pro pacienty
- Je nutné sledování všech informací na téma COVID-19, včetně nových a aktualizovaných doporučení, jejich předávání je doporučeno výhradně online.
- Všechny pracovní skupinové aktivity (velké vizity, skupinová konzilia atd.) mají být co nejvíce omezeny, resp. zrušeny (a prováděny distančně).
- Stravování členů personálu má být oddělené, nikoliv společné.
- Při vlastním jídle je nutné maximálně omezit hovor.
- Časté mytí rukou je samozřejmostí.
- Každý člen týmu provádí zodpovědně „self-monitoring“ příznaků i kontaktů.
- Na pracovišti je nutné zavést kontrolu všech osob při vstupu a identifikaci příchozích, optimálně omezení vstupu jiným osobám.

- Měření tělesné teploty, mytí rukou, patřičné ochranné pomůcky (včetně masek N95 při pracovním procesu), dezinfekce přístrojů, úklid a dezinfekce povrchů; větrání místností – to vše je nutnou samozřejmostí
- Pacienti během dialýzy *nemají jíst* (!). Ti, kdo jsou případně v riziku hypotenze, si vezmou např. kandované ovoce apod.
- Rozpis směn má respektovat to, že pacienti se ve směnách nemají/nesmějí střídát (pacient má stálý časový rozvrh).
- Testování na koronavirus musí být provedeno v případě jakékoliv suspekce – tj. nikoliv „až“ či „jen“ při klinické manifestaci.
- Personál je zásadně nutno rozdělit na skupiny, které se vzájemně nepotkávají.
- Pacient, který čeká na výsledek testu a musí mít v té době dialýzu (tj. dialýzu nelze odložit až na dobu, kdy je výsledek testu znám), musí být dialyzován odděleně a až v poslední směně daný den! (Všimněme si, jak rozdílné jsou nejen v tomto případě doporučení čínských lékařů, kteří sami epidemií prošli, od „úředních“ institucí v USA [kde autoři sami vlastní tvrdou zkušenost „na tělo“ nemají, a v době sestavení doporučení nebyl ještě na dialyzačních pracovištích v USA tento problém tak rozsáhlý].)
- Pacienti mají být na dialyzačním sále pokud možno co nejdále od sebe, a to i ti, kteří nejsou COVID-19 pozitivní ani suspektní – konkrétní vzdálenost není uvedena.
- Pokud pacient nutně potřebuje chirurgické založení cévního přístupu, má/musí být před zákrokem testován na koronavirus. Při pozitivitě nastává problém, pokud však výkon zásadně nelze odložit, postupuje se za přísných pravidel ochrany, jež jsou platná pro neodkladnou chirurgii.
- Je nutné minimalizovat kontakt pacientů nejen na sále, ale i při příjezdu a odjezdu, resp. pacienti musejí vstupovat a odcházet každý samostatně, v bezpečné vzdálenosti.
- Veškeré místnosti a veškerý prostor dialyzačního střediska musí být řádně větrán!
- Opatření musejí dodržovat všichni členové domácnosti pacienta (včetně měření teploty, hygienických opatření, mytí rukou).
- Pokud je jakékoliv podezření nejen u pacienta, ale i u kohokoliv v rodině, je třeba ihned kontaktovat dialyzační pracoviště!
- Dialyzační pracoviště musí vědět i o karanténě každého jednotlivého člena (širší rodiny; vlastní dialyzační léčba pacientů, kteří byli v kontaktu s COVID-19 pozitivním pacientem, však probíhá obvyklým způsobem.
- Pokud je člen domácnosti COVID-19 pozitivní, pacient musí mít „speciální status“ (tj. jakési označení) a na pracovišti je potřeba zavést příslušná opatření vztahující se k jeho dialyzační léčbě – tohoto pacienta je nutno považovat za rizikového z hlediska positivity – maximalizace ochranných opatření.

- I Pokud je prokázána pozitivita COVID-19 u pacienta či personálu, ihned je třeba celý prostor důkladně *dezinfikovat*.
- I S veškerým „medicínským odpadem“ na dialýze je nutno zacházet jako s odpadem *infekčním*!

Všechna uvedená opatření se opírají o konkrétní nezapomenutelnou zkušenost, jsou konkrétní a u nás realizovatelná. Je dobré se s nimi nejen seznámit, ale po rozvaze je i přímo aplikovat. Na druhou stranu, i když řada našich pracovišť již svá doporučená pravidla sestavila a dodržuje, téměř s jistotou lze najít další body, námi nezvažované.

### Závěr

Opatření, která jsou v České republice zavedena proti plošnému šíření koronavirové infekce, jsou jedna z nejprísnejších, ale i neúčinnějších. V porovnání s ostatními

státy (minimálně z evropského pohledu) si v této chvíli vedeme dobře.

To však neznamená, že na dialyzačních pracovištích si vystačíme s tím, co platí obecně! Z tohoto pohledu je velmi užitečné znát situaci, zkušenosti a pokyny, které jsou již vypracovány renomovanými institucemi (zde zvoleno CDC). Nedocenitelným zdrojem informací i inspirace pro dialyzační lékaře jsou zkušenosti z Číny a dalších zemí, které epidemie přímo zasáhla a zasáhla konkrétně i jejich dialyzační pracoviště.

Informace o doporučeních a vývoji situace v naší zemi i v zemích Evropy jsou pro nás dostupné (byť informace, že ve Španělsku na některých střediscích dialyzují pacienti ležící na podlaze (!), snad proto, že i dialyzační křesla obsadili COVID-19 nemocní pacienti, je soukromá; o to více úděsná). Musíme však být o několik kroků napřed, nemůžeme nebýt proaktivní. Uvedené vybrané zkušenosti i konkrétní doporučení k tomu snad mohou přispět.

### LITERATURA

1. Baud D, Qi X, Niesen-Saines K, Musso D. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis* 2020 [Published online March 12, 2020]. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30195-X.
2. Center for Disease Control and Prevention: Frequently asked questions and answers: Coronavirus disease-2019 (COVID-19) and Children, 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/>
3. GuanWJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19: Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 [Published online ahead of print February 28, 2020]. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China *Lancet* 2020;395:497–506. [Published correction appears in *Lancet* 2020;395:496].
5. Klinger AS, Silberzweig J. Mitigating Risk of COVID 19 in Dialysis Facilities. *Clin J Am Soc Nephrol*, March 2020; <https://doi.org/10.2215/CJN.03340320>
6. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int* 2020 [Published online ahead of print March 7, 2020]. doi: 10.1016/j.kint. 2020.03.001

# 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).<sup>1</sup> 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,<sup>2</sup> 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.<sup>3</sup> 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 přerušován většinou transplantčních center, a to na základě mezinárodních doporučení.<sup>3,4</sup> 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 pozitivity 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.<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> (INSERM 2020-000936-23).

Recentně publikovaná studie<sup>5</sup> 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.<sup>6</sup> 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,<sup>7</sup> ovšem nebyl použit komparátor. Tocilizumab zatím není doporučován u kriticky nemocných na rozdíl od *steroidů*, jak uvádějí zcela recentní intenzivistická doporučení.<sup>8</sup> Případné interakce mezi výše uvedenými léky a dalšími terapeutickými přípravky můžete najít na uvedených stránkách.<sup>9</sup> 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/>