

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

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

Izolace nemocných

Základním opatřením snižující riziko vzniku onemocnění COVID-19 u nemocných po transplantaci orgánů je jejich izolace od ostatních, stejně jako u seniorů. Recentní doporučení Britské transplantační společnosti z 25.3.2020 mluví o izolaci nemocných po dobu příštích 12 týdnů a vyvarování se osobního kontaktu tváří v tvář (3). V tomto kontextu je za zvláště důležité možno považovat důraz na skutečné dodržování tohoto doporučení, a to včetně nevycházení z domu ani za účelem obstarávání potravy, které je třeba zajistit jiným způsobem podobně jako se vyvarovat zbytečných návštěv zdravotnických zařízení. Všichni nemocní po transplantaci orgánů musí 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. Musí rovněž důsledně dodržují 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 6 měsíců) anebo zhoršení zdravotního stavu nemocných, kdy můžeme předpokládat zhoršení funkce transplantovaného orgánu.

Za ideální je možno považovat využívání nástrojů e-health, telefonických konzultací a komunikace s pacienty prostřednictvím digitálních technologií stejně tak jako elektronická preskripce medikace a zasílání 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 musí zajistit v ideální situaci izolaci nemocných na jednolůžkových pokojích nebo snížit počet hospitalizovaných na vícelůžkových 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 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 transplantačního 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 nemocni 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 transplantační 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 transplantačních 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 transplantačních programech. V případě ostatních transplantací (ledvin, slinivky, srdce), kde je možno využít i další léčby, závisí rozhodnutí na aktuální kapacitě a epidemiologické situaci každého transplantačního centra. Je vždy třeba vzít do úvahy 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 nemocných ve vysokém imunologickém riziku s předpokladem delší hospitalizace a agresivní imunosuprese může představovat v současné epidemiologické situaci neadekvátní riziko. Je třeba také počítat s častými

návštěvami transplantačního centra po transplantaci a upřednostňovat dopravu k vyšetření vlastním vozem.

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

V případě kadaverosního programu očekáváme nevyhnutelný pokles aktivity, protože intenzivistická pracoviště budou především poskytovat péči pacientům s onemocněním COVID-19. V případě indikace potenciálního dárce orgánů je již vyžadováno jeho testování metodou PCR na přítomnost SARS-CoV-2 a v případě jeho positivity není odběr orgánů doporučován. Důvodem je popsána pozitivita viru v moči a krvi u některých nemocných s COVID-19. Navíc je možno předpokládat vysokou virovou nálož přímo v ledvině samotné, protože bylo prokázáno, že ledvinná tkáň více exprimuje receptor 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 kasuistických případů (2). Doporučení pro intenzivní péči jsou pochopitelně stejná jako u běžné populace. V případě léčby nemocných po transplantacích je vzít do úvahy několik specifických opatření.

Kontakt transplantačního centra

Vzhledem k vysokému počtu nemocných, kteří u nás žijí s funkčním transplantovaným orgánem (v ČR okolo 8000 nemocných, z toho 5000 v IKEM) není možno předpokládat centralizaci postižených nemocných v transplantačních 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 transplantačního 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. V případě horeček a kašle připadá do úvahy zastavení podávání mykofenolát mofetilu (MMF) nebo azathioprinu v případech, kdy nemocní 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 ARDS připadá do úvahy podávání vysokých dávek steroidů, ale je třeba poznamenat, že tuto léčbu již řídí intenzivista. Vzhledem k patogenezi cytokinové bouře u pacientů s nejtěžším průběhem onemocnění COVID-19 je možno předpokládat 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 GFR < 50ml/min a ALT/AST >5x normy, tedy nelze předpokládat, že ani v případě pozitivních výsledků 2 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 recentní francouzské studie jsou zařazováni nemocní s eGFR>30 ml/min (INSERM 2020-000936-23).

Recentně publikovaná studie (5) u 199 nemocných s těžkým průběhem s virostatiky *lopinavir/ritonavir* (používané dosud u HIV+ 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 9 nemocných mělo na počátku hodnotu kreatininu >133 umol/l. Další klinické studie v současnosti probíhají a nehledě 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 recentní malá francouzská studie (n=40) porovnávající efekt antimalarika *hydroxychlorochinu* v kombinaci s *azitromycinem* oproti běžné terapii (6). Tato studie ukázala na tendenci k rychlému poklesu virové nálože u nemocných léčených hydroxychlorochinem a způsobila rozšíření této léčby do mnoha zdravotnických zařízení. Bohužel tato studie nebyla ani kontrolovaná ani randomizovaná a jde spíše o popis kasuistik než o klinickou studii. V léčené skupině navíc zemřeli 4 nemocní. V případě léčby hydroxychlorochinem ve zvýšeném dávkování je potřeba počítat s řadou vedlejších účinků, především prodloužením QT intervalu, 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 svoje imunomodulační účinky u plicních zánětlivých onemocnění.

V případě závažného průběhu onemocnění COVID-19 a přítomného syndromu z uvolnění cytokinů (cytokinové bouře), byla kasuisticky a zatím nekontrolovaně testována monoklonální protilátka *tocilizumab*. Tocilizumab blokuje receptor 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 benefit (7), ovšem nebyl použit komparátor. Tocilizumab zatím není doporučován u kriticky nemocných na rozdíl od *steroidů*, jak uvádí zcela recentní intenzivistická doporučení (8). Další popis dostupné terapie přesahuje nefrologické zaměření časopisu.

Literatura:

1. Guan W et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. NEJM 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
2. Guillen E1, Pineiro GJ, Revuelta I, Rodriguez D, Bodro M, Moreno A, Campistol JM, Diekmann F, Ventura-Aguiar P. 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-id-clinicians>
5. Cao B et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19, NEJM 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
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