

PREPORUKE HDNDT-a ZA BUBREŽNU PRESADBU I BOLESNIKE S BUBREŽNIM PRESATKOM I ZA SIMULTANU PRESADBU GUŠTERAČE I BUBREGA I BOLESNIKE S PRESAĐENOM GUŠTERAČOM I BUBREGOM U VEZI S PANDEMIJOM COVID-19

Treća objava 03.04.2020.; Prva objava HDNDT-a 20.03.2020.; posljednji pregled referentnih objava 02.04.2020.; posljednje izmjene 03.04.2020.

Autori: Mladen Knotek^{1,2}, Lada Zibar^{1,3}

¹ Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

³ Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

U Hrvatskoj je zabilježen prvi, i za sada jedini, slučaj zaraze bolesnika s bubrežnim presatkom virusom SARS-CoV-2, 03.04.2020.

Ove se preporuke odnose na presadbu bubrega ili presadbu gušterače i bubrega (ako nije drukčije naznačeno). Nastale su uglavnom prema smjernicama iz Brescije (Italija) i Španjolske, koje je moguće naći na linku <https://www.era-edta.org/en/covid-19-news-and-information> te Američkog transplantacijskog društva. Neke su smjernice odraz stavova autora ovih preporuka.

Niti za jednu farmakološku mjeru prevencije ili liječenja COVID-19 u bolesnika s presadbom solidnih organa nema podloge u prikladno provedenim kliničkim istraživanjima. Sve preporuke su empirijske.

1. Trenutačno nije poznat rizik prijenosa virusa SARS-CoV-2 koji izaziva COVID-19 presadbom solidnog organa. <https://optn.transplant.hrsa.gov/news/information-for-transplant-programs-and-opos-regarding-2019-novel-coronavirus/>
2. U Republici Hrvatskoj je odlukom Nacionalnog povjerenstva za transplantaciju organa 18.03.2020. obustavljen Transplantacijski program za bubreg i Transplantacijski program za gušteraču i bubreg. Trenutačno nema bolesnika koji su u visokourgentnom statusu (*high urgency*), što znači da je svim bolesnicima na popisu čekanja dostupno alternativno nadomještanje bubrežne funkcije – dijaliza. (Izvor: Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske)
3. Svi bolesnici s bubrežnim presatkom/presatkom gušterače i bubrega u epidemiji COVID-19 trebaju u samoizolaciju. HDNDT smatra da svi bolesnici s presađenim bubregom ili bubregom i gušteračom koji su radno aktivni, trebaju biti na bolovanju tijekom trajanja epidemije.
4. Nije poznato jesu li bolesnici s presađenim bubregom/presađenom gušteračom i bubregom pod povećanim rizikom od zaraze virusom SARS-CoV-2 i od težeg oblika bolesti COVID-19 izazvane tom zarazom.
<https://www.myast.org/coronavirus-disease-2019-covid-19-frequently-asked-questions-transplant-candidates-and-recipients>
Iskustva iz Italije sugeriraju da bolesnici s bubrežnim presatkom razvijaju teže slike bolesti. Alberici F. et al. MANAGEMENT OF PATIENTS ON DIALYSIS AND WITH KIDNEY TRANSPLANT DURING COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION “Brescia Renal Covid Task Force”

Analogno poznatome u vezi s drugim virusima u ovoj skupini imunosuprimiranih bolesnika, povećan rizik je vjerojatan i za zarazu i za teže oblike COVID-19 bolesti i stoga je potreban poseban oprez. <https://www.myast.org/coronavirus-disease-2019-covid-19-frequently-asked-questions-transplant-candidates-and-recipients>

5. Važno je podučiti bolesnike o načinu prijenosa izravnim bliskim kontaktom sa zaraženom osobom, bilo da je ona klinički simptomatska ili asimptomatska, kao i kontaktom s površinama na kojima se nalazi virus nakon što je takve površine kontaminirala zaražena osoba, npr. doticanjem rukama kojima je prethodno dirala usta ili nos u kojima je SARS-CoV-2 (npr. kvake, prekidači i sl.). <https://www.myast.org/coronavirus-disease-2019-covid-19-frequently-asked-questions-transplant-candidates-and-recipients>
6. Sve upute općoj populaciji vezane za izbjegavanje putovanja i kontakata odnose se i na bolesnike s bubrežnim presatkom/presatkom gušterače i bubrega, uz još veći oprez zbog mogućeg još većeg rizika zaraze i težih oblika bolesti.
7. Uputno je nositi masku za lice u svim situacijama izvan doma iako nema dokaza da je maska djelotvorna zaštita od zaraze. <https://www.myast.org/coronavirus-disease-2019-covid-19-frequently-asked-questions-transplant-candidates-and-recipients>
8. Ukoliko bolesnik s bubrežnim presatkom/presatkom gušterače i bubrega treba na redoviti kontrolni pregled u transplantacijsku ambulantu, potrebno je savjetovati bolesniku da par dana prije predviđenog pregleda nazove u transplantacijsku ambulantu radi savjetovanja o tome može li se odgoditi kontrolni pregled ili se može domicilno učiniti laboratorijska kontrola. Moguće je i savjetovati o liječenju bolesnika bez izravnog pregleda, pomoću uputnice A5.
9. U slučaju da je bliski kontakt bolesnika s bubrežnim presatkom/presatkom gušterače i bubrega obolio od zaraze COVID-19, bolesnik mora prekinuti daljnji kontakt s tom osobom. Ukoliko se ne razviju simptomi zaraze dišnog sustava, nije potrebno testirati se. <https://www.myast.org/coronavirus-disease-2019-covid-19-frequently-asked-questions-transplant-candidates-and-recipients>

Asimptomatskim bolesnicima s bubrežnim presatkom koji su bili u kontaktu s oboljelim od COVID-19 može se profilaktički preporučiti hidroksiklorokin 200 mg 2 x dnevno 5 dana (odgovara 250 mg 2 x dnevno klorokin fosfata. Ovi lijekovi mogu se primijeniti u kombinaciji s azitromicinom (500 mg 1. dan, 250 mg 2. - 5. dan), jer postoje preliminarnе naznake da je smanjenje virusne replikacije brže i učinkovitije u kombinaciji antimalarika s azitromicinom. Pri tome se u trajanju od 7 dana doza kalcijneurinskog inhibitora treba smanjiti za 20 – 25 %, uz zadržavanje iste, ili smanjene doze (npr. za 25 - 50 %) mikofenolata u trajanju od 7 - 14 dana.

Svim bolesnicima koji se liječe (hidroksi)klorokinom potrebno je odrediti QTc na početku liječenja. Produženi QTc (> 450 ms) je kontraindikacija za ambulatnu primjenu (hidroksi)klorokina

10. Bolesnike s bubrežnim presatkom treba podučiti o postupanju u slučaju pojave simptoma zaraze dišnog sustava (vrućica, kašalj, zaduha), ali i atipičnih simptoma kao što su probavni – uputiti ih da najprije nazovu liječnika – obiteljskoga ili dežurnu područnu epidemiološku službu, ili hitan prijem ili hitnu ambulantu za zarazne bolesti područne bolnice.
11. Prema uputama talijanskih liječnika iz Brescije bolesnici s bubrežnim presatkom koji su oboljeli od COVID-19 i imaju blaže simptome bolesti (vrućica manja od 38°C, zimica, kašalj bez zaduhe, uz negativan nalaz na plućnom radiogramu) mogu se liječiti u vlastitom domu (odluka od slučaja do slučaja), uz obvezno nošenje maske za lice cijelo vrijeme. Dnevno se trebaju obavljati telefonske kontrole iz transplantacijskog središta. Dnevno je potrebno mjeriti temperaturu i saturaciju krvi kisikom (saturaciju krvi kisikom moguće je mjeriti npr. aplikacijom Samsung Health ili sličnima pomoću pametnog telefona). Snižena saturacija kisikom je indikacija za hospitalizaciju. Alberici F. et al. MANAGEMENT OF PATIENTS ON DIALYSIS AND WITH KIDNEY TRANSPLANT DURING COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION “Brescia Renal Covid Task Force”
12. Pristup imunosupresivnom liječenju u transplantiranih bolesnika koji obole od COVID-19.
 - a) bolesnici s blagim simptomima (temperatura < 38 ° C, izostanak pneumonije)
 - smanjiti koncentraciju kalcijneurinskog inhibitora na 25 - 50 % prvobitne, smanjiti mikofenolat na 50 % prvobitne doze, ili ga ukinuti, zadržati postojeću dozu steroida (do doze ekvivalentne 10 mg prednisona)
 - ukoliko je prisutna hipogamaglobulinemija IVIg 10 - 30 g (ovisno o serumskoj razini gama globulina), u jednokratnoj dozi;
 - b) u svih bolesnika s povećanim rizikom (npr. stariji od 60 god., bolesnici sa šećernom bolešću ili značajnom krvožilnom bolešću, bolesnici s pneumonijom) preporučuje se potpuno ukidanje kalcijneurinskog inhibitora, mikofenolata ili everolimusa/sirolimusa, uz doziranje steroida u ekvivalentnoj dozi 16 - 32 mg metilprednisolona dnevno
 - ukoliko je prisutna hipogamaglobulinemija IVIg 10 - 30 g (ovisno o serumskoj razini gama globulina), u jednokratnoj dozi.
13. U liječenju, neovisno o težini bolesti, treba čim prije (čak i pri samoj sumnji na COVID-19) primijeniti klorokin 1. dan 500 mg 2 x dnevno, potom 500 mg dnevno, ukupno 5 - 10 dana. ili hidroksiklorokin 400 mg dva puta dnevno 1. dan, a potom 200 mg 2 x dnevno, ako je stopa glomerulske filtracije (GFR, od engl. *glomerular filtration rate*) > 30 ml/min, 250 mg (200 hidroksiklorokina) mg/dan uz GFR > 15 ml/min i < 30 ml/min a 250 mg (200 hidroksiklorokina) svakog drugog dana uz GFR < 15 ml/min. (Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) 2020, March, Clin Infect Dis, publication ahead of print). Hidroksiklorokin ima bolju farmakokinetiku i manje nuspojave, i lijek izbora je, ukoliko je dostupan.

Ovi lijekovi mogu se primijeniti u kombinaciji s azitromicinom (500 mg 1. dan, 250 mg 2. - 5. dan), jer postoje preliminarne naznake da je smanjenje virusne replikacije brže i učinkovitije u kombinaciji antimalarika s azitromicinom.

Svim bolesnicima koji se liječe (hidroksi)klorokinom potrebno je odrediti QTc na početku liječenja. Hospitaliziranim bolesnicima treba se tijekom liječenja (hidroksi)klorokinom, osobito u kombinaciji s azitromicinom provjeravati QTc (svakodnevno, odn. svaki drugi dan). Produženi QTc > 450 ms je relativna, a > 500 ms je apsolutna kontraindikacija za primjenu (hidroksi)klorokina. Uz granično produženi QTc moguća je primjena navedenih lijekova uz povećan oprez, održavanje normalne razine serumskog K, Ca i Mg, i ev. primjenu lijekova koji skraćuju QTc (npr. beta blokatori). U slučaju pojave ventrikulskih poremećaja ritma i/ili produženje QTc na > 500 ms tijekom liječenja hidroksi)klorokin treba obustaviti.

14. Moguća je istodobna primjena antiretrovirusnih lijekova tijekom 5 – 20 dana; bez prilagodbe doze bubrežnoj funkciji: lopinavir/ritonavir 200/50 mg 2 tabl. x 2/dan ili darunavir 800 mg 1 tabl./dan + ritonavir 100 mg 1 tabl./dan ili darunavir/cobicistat 800/150 mg 1 tabl./dan, iako nema čvrstih dokaza o njihovoj učinkovitosti.
15. U slučaju najtežih napredujućih oblika bolesti (teška pneumonija, akutni respiratorni distress sindrom, potreba za mehaničkom ventilacijom, hemodinamička dekompenzacija) trebalo bi primijeniti remdesivir kao prvu liniju liječenja u dozi 200 mg IV tijekom 30 min. (prvog dana), potom 100 mg/dan IV (od 2. do 10. dana). Alberici F. et al. MANAGEMENT OF PATIENTS ON DIALYSIS AND WITH KIDNEY TRANSPLANT DURING COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION “Brescia Renal Covid Task Force”
16. Ukoliko je bolesnik na kalcijneurinskom inhibitoru tijekom antivirusnog liječenja potrebno je strogo pratiti koncentraciju kalcijneurinskih inhibitora u krvi i očekivati povećanje koncentracije kalcijneurinskih inhibitora u krvi i potrebu za prilagodbom doze kalcijneurinskog inhibitora. Alberici F. et al. MANAGEMENT OF PATIENTS ON DIALYSIS AND WITH KIDNEY TRANSPLANT DURING COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION “Brescia Renal Covid Task Force” O interakcijama lijekova potražite na <http://www.covid19-druginteractions.org/>.
17. U bolesnika s ARDS-om ili šokom, ukoliko je na raspolaganju, uputna je kombinacija antivirusnih lijekova s tocilizumabom (prije svega u bolesnika s visokom serumskom koncentracijom d-dimera). Isključni kriteriji za primjenu tocilizumaba su sljedeći: transaminaze AST/ALT 5 puta iznad normale, neutrofili manje od 500 /mmc, trombociti manje od 50000 /mmc, dokumentirana sepsa uzrokovana drugim uzročnikom, različitim od COVID-19, aktivna tuberkuloza, aktivni virusni hepatitis, prisutnost komorbiditeta zbog kojih se predviđa loš ishod, divertikulitis, kožna zaraza, te primjena lijekova protiv odbacivanja presatka (izuzev kortikosteroida). Doza tocilizumaba je 8 mg/kg tjelesne mase, u 3 infuzije, druga 12 – 24 h nakon prve, najviše 800 mg po infuziji. Alberici F. et al. MANAGEMENT OF PATIENTS ON DIALYSIS AND WITH KIDNEY TRANSPLANT DURING COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION “Brescia Renal Covid Task Force”
18. Treba aktivno tražiti bakterijsku superzarazu (mikrobiologija iskašljaja i obriska ždrijela, hemokultura, urinokultura). Antibiotike (osim azitromicina kao prethodno) u oboljelih od COVID-19 treba primijeniti samo u slučaju bakterijske superzaraze. Alberici F. et al. MANAGEMENT OF PATIENTS ON DIALYSIS AND WITH KIDNEY TRANSPLANT DURING COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION “Brescia Renal Covid Task Force”

19. Za bolesnike s bubrežnim presatkom/presatkom gušterače i bubrega oboljele od blažeg oblika bolesti COVID-19 (kao pod 11.) imunosupresive se može početi vraćati na prvobitnu razinu 5 - 7 dana nakon nestanka simptoma i uz negativan obrisak na SARS-CoV-2 dva puta u razmaku od 48 h, prvo kalcijneurinski inhibitor u polovici prethodne doze (ciljna konc. takrolimusa 3 – 5 ng/ml), uz ev. povećanje doze nakon 14 dana (uz ponovno negativan obrisak na SARS-CoV-2), a o tempu vraćanja mikofenolata ili azatioprina (ili mTOR inhibitora) odlučiti od slučaja do slučaja. Alberici F. et al. MANAGEMENT OF PATIENTS ON DIALYSIS AND WITH KIDNEY TRANSPLANT DURING COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION “Brescia Renal Covid Task Force” i mišljenje autora hrvatskih smjernica.
20. Za bolesnike s bubrežnim presatkom/presatkom gušterače i bubrega oboljele od težeg oblika COVID-19 imunosupresive se može vratiti 7 - 15 dana nakon kliničke rezolucije (bez vrućice, bez potrebe za liječenjem kisikom), uz negativan plućni radiogram i uz negativna dva obriska na SARS-CoV-2 unutar 7 dana, prvo kalcijneurinski inhibitor u polovici prethodne doze (ciljna konc. takrolimusa 3 – 5 ng/ml), uz ev. povećanje doze 15 dana nakon nestanka simptoma (uz ponovno negativan obrisak na SARS-CoV-2), a o vraćanju mikofenolata ili azatioprina (ili mTOR inhibitora) odlučiti od slučaja do slučaja. Tijekom titriranja doze kalcijneurinskog inhibitora primijeniti metilprednisolon u dozi 8 - 16 mg/dan, odn. prednisolon u ekvivalentnoj dozi, uz postupno vraćanje na bazalnu dozu prije zaraze. Alberici F. et al., MANAGEMENT OF PATIENTS ON DIALYSIS AND WITH KIDNEY TRANSPLANT DURING COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION “Brescia Renal Covid Task Force” i mišljenje autora hrvatskih smjernica.
21. Nema čvrstih dokaza da bi uzimanje inhibitora angiotenzinskog sustava povećavalo rizik za zarazu SARS-CoV-2 ili teže oblike COVID-19. To znači da za sada treba savjetovati bolesnike koji već jesu na terapiji ovim lijekovima nastavak iste.