

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

Sedma objava 02.09.2020.; Prva objava HDNDT-a 20.03.2020.; posljednji pregled referentnih objava 30. 08. 2020.; posljednje izmjene 31. 08. 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

Nažalost, epidemiološka se situacija u našoj zemlji značajno pogoršala, s trendom porasta oboljelih od COVID-19.

Program bubrežne presadbe se u Hrvatskoj uglavnom nastavlja (u sva 4 središta, iako je bilo privremeno pauzirano u nekima). Primatelji i darovatelji bubrega se prijetransplantacijski obvezno testiraju na COVID-19 (pozitivan test PCR je kontraindikacija za transplantaciju). U Hrvatskoj nije zabilježena zaraza SARS-CoV-2 neposredno nakon bubrežne presadbe otkako traje epidemija ovog virusa.

Za bolesnike s bubrežnim presatkom i dalje savjetujemo izbjegavanje većih skupina ljudi i pojačane higijenske mjere opreza.

Iako je danas značajno više dostupnih publikacija na temu COVID-19 u bolesnika s presađenim bubregom, u odnosu na prethodne objave ne nalazi se jasnijih „pozitivnih“ preporuka (u smislu učinkovite primjene određenog lijeka). Još uvijek nedostaju dokazi o učinkovitosti terapijskih postupaka i sve potencijalno učinkovite lijekove i dalje se preporučuje primijeniti samo u okviru kliničkih istraživanja lijekova.

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

Trenutačno nije poznat rizik prijenosa virusa SARS-CoV-2 koji izaziva COVID-19 presađbom solidnog organa. 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, premda neka istraživanja na to ukazuju. 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.

Mali broj zaraženih bolesnika u našoj zemlji ne daje pravi medicinski dokaz (registrirano je do sada 9 bolesnika s bubrežnim presatkom oboljelih od COVID-19 u Hrvatskoj), no stječe se dojam da se radi o težim slikama bolesti i lošijem ishodu u ovih bolesnika (2 od 9 je umrlo, još 1 je izgubio funkciju presatka). U literaturi se slično navodi 30 % teških oblika bolesti među bolesnicima s presađenim solidnim organom (dakle, ne isključivo bubregom).

1. Važno je podučiti bolesnike o načinu prijenosa izravnim bliskim kontaktom sa zaraženom osobom (kapljično i aerosolom), bilo daje ona klinički simptomatska ili asimptomatska, kao i kontaktom s površinama kojima se nalazi virus, nakon što je takve površine kontaminirala zaražena osoba, npr. doticanjem rukama kojima je prethodno dirala usta ili nos ili oči u kojima je SARS-CoV-2 (npr. kvake, prekidači i sl.).

2. Sve upute općoj populaciji vezane za nošenje maske, koja prekriva nos i usta, 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.

Uputno je nositi masku, koja prekriva nos i usta u svim situacijama izvan doma.

3. 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.
4. 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 nužno testirati se. 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.
5. 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). 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.
6. Pristup imunosupresivnom liječenju u transplantiranih bolesnika koji obole od COVID-19:
 - smanjiti koncentraciju kalcijneurinskog inhibitora na 50% prvobitne, smanjiti mikofenolat na 50% prvobitne doze, 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;
 - u bolesnika s izrazitijom leukopenijom preporučuje se potpuno ukidanje mikofenolata
7. 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).
8. 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/>.
9. U bolesnika koji razviju respiratornu insuficijenciju potrebno je povisiti dozu kortikosteroida (npr. prednizon ili metilprednizolon 0,5 mg/kg dnevno, deksametazon 8 mg dnevno). U bolesnika koji razvijaju sindrom oslobađanja citokina (jedno, ili više od, ukoliko je isključen alternativni uzrok: pogoršanje hipoksemije, porast feritina) kratkotrajno se može primijeniti i veća doza kortikosteroida (npr. metilprednizolon 80 - 250 mg IV dnevno tijekom 1 - 3 dana), uz praćenje kliničkog i lab. odgovora (razina feritina).
10. 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, u3 infuzije, druga 12 – 24h nakon prve, najviše 800mg po infuziji.

11. Preporučujemo pri hospitalizaciji započeti profilaksu bakterijske respiratorne infekcije; npr. azitromicin tijekom 5 dana.
12. Treba aktivno tražiti bakterijsku superzarazu (mikrobiologija iskašljaja i obriska ždrijela svakih nekoliko dana, hemokultura, urinokultura), prema protokolu i dodatno pri kliničkoj indikaciji (pogoršanje respiratornog statusa, aktivni sediment urina, vrućica, porast CRP-a (u odnosu na feritin), leukocitoza). Antibiotike (osim azitromicina kao prethodno) u oboljelih od COVID-19 treba primijeniti samo u slučaju bakterijske superzaraze.
13. Svi bolesnici s COVID-19 pneumonijom trebaju biti na profilaktičkoj dozi niskomolekulskog heparina. U bolesnika s pogoršanjem hipoksije, pogoršanjem plućnih infiltrata, porastom D-dimera (D-dimere potrebno je serijski određivati, npr. svaka 2 dana), treba razmotriti, u izostanku kontraindikacije, primjenu terapijskih doza niskomolekulskog heparina. Potrebna je visoka razina sumnje na tromboembolijski događaj (venski i arterijski u različitim organima i tkivima).

14. Za bolesnike s bubrežnim presatkom/presatkom gušterače i bubrega oboljele od blažeg oblika bolesti COVID-19 imunosupresive se može početi postupno vraćati prema prvobitnoj razini nekoliko dana nakon nestanka simptoma. Ne treba čekati negativni nalaz PCR na SARS-CoV-2, jer prisutni fragmenti virusne RNK, mogu dati pozitivni nalaz i nekoliko tjedana nakon prestanka aktivne infekcije. Prvo povećavamo dozu kalcijneurinskog inhibitora uz dostizanje koncentracije koja je bila prisutna prije COVID-19 tijekom 5 - 7 dana, a otempu vraćanja mikofenolata ili azatioprina (ili mTOR inhibitora) odlučiti od slučaja do slučaja, najčešće u ovisnosti o brzini oporavka leukopenije. Dozu steroida može se smanjivati svakih 4 dana do povrata na prvobitnu kroničnu dozu, istovremeno s postupnim povratkom mikofenolata na prvobitnu (ili novu kroničnu) dozu (barem 1 g dnevno).
15. Za bolesnike s bubrežnim presatkom/presatkom gušterače i bubrega oboljele od težeg oblika COVID-19 imunosupresive se može početi vraćati na razinu prije COVID-19 vratiti 5 - 7 dana nakon kliničke rezolucije (bez vrućice, bez potrebe za liječenjem kisikom), uz stabilno poboljšanje plućnog radiograma na ponovljenim snimkama, u odsutnosti sekundarne bakterijske ili gljivične superinfekcije. Ovi bolesnici bit će u trenutku kada počnemo povećavati imunosupresiju na nešto većoj dozi kortikosteroida od doze prije bolesti pa će vrijeme do povrata na stabilnu dozu steroida prije COVID-19, odn. mikofenolata biti dulje.
16. Prilikom odlučivanja o povećanju intenziteta imunosupresije (vraćanje doze/ciljne razine imunosupresiva) treba uzimati u obzir kliničko stanje bolesnika (iscrpljenost, prisutnost komplikacija i pridruženih stanja), razdoblje koje je proteklo nakon transplantacije, imunološku povijest bolesnika,... U obzir treba uzimati ukupnu (neto imunosupresiju), a ne samo doze/razinu pojedinih imunosupresiva. Načelno, bolesnik treba biti, do postizanja dobre rehabilitacije, na nižoj neto imunosupresiji, uz češće kontrole funkcije presatka i praćenje nastanka eventualnih novih infektivnih komplikacija (prije svega bakterijske respiratorne i mokraćne infekcije).
17. S obzirom da će dio bolesnika s transplantiranim organom biti izložen povećanim kumulativnim dozama steroida tijekom ARDS-a uzrokovanog COVID-19, treba voditi računa da pogoršanje kliničkog i radiološkog respiratornog statusa može biti uzrokovano i drugim uzročnicim (bakterije, gljivice i CMV). CMV-DNA može biti negativna u krvnim uzorcima pa je u slučaju pogoršanja respiratornog statusa obvezno potrebno uzimati trahealni aspirat ili bronhoalveolarni lavat na PCR za CMV. Ove, sekundarne uzročnike, načelno očekujemo više od 7 dana od početka bolesti, a osobitu u slučaju potrebe za invazivnom respiratornom potporom, odn. u slučaju primjene većih doza steroida.
18. Nema dokaza da bi uzimanje inhibitora angiotenzinskog sustava povećavalo rizik za zarazu SARS- CoV-2 ili teže oblike COVID-19. To znači da bolesnici koji već jesu na terapiji ovim lijekovima trebaju nastaviti s njihovim uzimanjem.

**OBAVIJEST BOLESNICIMA S TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM
UPUTE I SAVJETI U VEZI S EPIDEMIJOM NOVIM KORONAVIRUSOM – VAŽNO!**

Za HDNDT pripremila prof. prim. dr. sc. Lada Zibar, dr. med.

Dragi bolesnici s transplantiranim bubregom!

Ovim dopisom želimo Vas upozoriti na važnost pridržavanja uputa za smanjivanje rizika od infekcije korona virusom.

Rizik od COVID-19

U ovo vrijeme pandemije novim koronavirusom vi pripadate u skupinu onih s povećanim rizikom od težih oblika bolesti izazvane ovim virusom. To je prvenstveno stoga što morate uzimati imunosupresivne lijekove koji sprječavaju odbacivanje transplantiranog bubrega, no ujedno umanjuju mogućnost obrane vašeg organizma od infekcija. U vezi s uzimanjem tih lijekova nemate izbora. Međutim, u vezi sa sprječavanjem infekcija svojim ponašanjem možete smanjiti rizik zaraze.

Izolacija

Samoizolacija se preporučuje svim bolesnicima s transplantiranim bubregom. Uputa je da izbjegavate fizički kontakt i blizinu manju od 2 metra s drugim ljudima pa i ukućanima. Također je nužno što češće prati ruke, osobito ukoliko dotičete površine koje su doticali drugi ljudi (kvake, prekidače, vrata, posuđe i slično). Održavajte higijenu prostora oko sebe više nego je uobičajeno, svakodnevno dezinficirajte površine koje dotičete (kvake, prekidače, mobitel, kupaonicu), koristite jednokratne ubruse i češće mijenjajte odjeću, ručnike i posteljinu. Strogo izbjegavajte doticati usta, nos i oči rukama. Upravo se Vašim rukama mogu prenijeti virusi na sluznice kojima je ulaz na spomenutim dijelovima Vašeg lica pa tako možete oboljeti. Nosite maske preko nosa i usta gdje god ste izloženi drugim ljudima. Time se istodobno štitite i od samih sebe, odnosno nehotičnog doticanja usta i nosa svojim rukama. Ukoliko ste u radnom odnosu, radite od kuće ili, ako isto nije moguće, budite na bolovanju što je i preporuka Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju.

Svjesni smo da ove aktivnosti zahtijevaju dodatni napor, ali je iznimno važno da se Vi i Vaša obitelj oko ovoga potrudite i organizirate. Nažalost imamo loše iskustvo sa zarazom pacijenta s transplantiranim bubregom koji je boravio u kućanstvu sa svojim najbližim članovima obitelji koji su bili zaraženi novim koronavirusom i nije se dostatno čuvao na način da se izolirao. Ukoliko je član Vaše obitelji u istom kućanstvu obolio od novog koronavirusa ili postoji sumnja da je obolio, najbolje bi bilo da privremeno preselite ili se strogo samoizolirate jer je velika opasnost da se i Vi zarazite. U takvoj situaciji odmah kontaktirajte našu transplantacijsku ambulantu, kako bismo Vam dali daljnje upute o ponašanju i terapiji.

Mogućnosti liječenja COVID-19

Za sada lijeka niti cjepiva protiv ovog novog koronavirusa nema. Liječenje je potpuno, katkad eksperimentalno, a svakako neizvjesnog ishoda.

Vaši lijekovi

Ne prekidajte uzimanje svojih lijekova bez savjetovanja sa svojim liječnikom! Ne uzimajte nikakve alternativne lijekove niti pripravke koje vaš transplantacijski nefrolog nije odobrio, poput različitih trava, čajeva, vitaminskih pripravaka i tzv. pripravaka za jačanje imuniteta. Oni mogu imati ozbiljne nuspojave sami po sebi, a osobito zbog međudjelovanja s imunosupresivnim lijekovima. Posljedica može biti čak i odbacivanje ili oštećenje transplantiranog bubrega toksičnim mehanizmom.

U slučaju sumnje na zarazu novim koronavirusom

U slučaju pojave simptoma povišene temperature, kašlja, osjećaja nedostatka zraka, ali i povraćanja, proljeva, glavobolje ili mišićne boli te opće slabosti, prije odlaska na liječnički pregled nazovite svog obiteljskog liječnika ili područnog epidemiologa, ili barem hitni prijem, eventualno u Vašu transplantacijsku ambulantu ako je radno vrijeme i radni dan a prethodne niste uspjeli dobiti, a nikako se nemojte odlučivati najprije dolaziti u zdravstvenu ustanovu bez prethodne telefonske konzultacije.

Detaljnije upute možete pronaći na mrežnoj stranici Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju www.hdndt.org u dijelu „Informacije za bolesnike“.

U nadi da će ovo opasno razdoblje epidemije što kraće trajati i proći sa što manje oboljelih, i među vama, pozivamo vas na strpljenje i razumne odluke i ponavljano naglašavamo da stojimo na raspolaganju za sva pitanja i savjete.

Vaši transplantacijski nefrolozi