

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

Osma objava 25.12.2020.; Prva objava HDNDT-a 20.03.2020.; posljednji pregled referentnih objava 25.12.2020.; posljednje izmjene 25.12.2020.

Autori: Lada Zibar¹, Mladen Knotek²

¹Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska; Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

²Renal Division, University Hospital Crosshouse, Kilmarnock, Ujedinjeno Kraljevstvo

Predviđanja o crnom scenariju u pandemiji COVID-19 navedena u 7. objavi su se nažalost obistinila. Broj oboljelih u Hrvatskoj je na desetine tisuća, a oboljelih bolesnika s presađenim bubregom ili gušteračom I bubregom od COVID-19 šezdesetak, od kojih je do sada preminulo 6, ili 10 %. Publicirana izvješća potvrđuju da su bolesnici s presađenim bubregom rizični za razvoj težih oblika i loših ishoda bolesti, vjerojatno najviše zbog učestalih komorbiditeta.

Prema hrvatskim smjernicama Ministarstva zdravstva za opću populaciju remdesivir i kortikosteroidi su za sada službeni temelj terapije. Još uvijek nema dokaza o optimalnom terapijskom postupku u ovih bolesnika i većinu potencijalno učinkovitih lijekova 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 presađom solidnih organa nema podloge u prikladno provedenim kliničkim istraživanjima. Sve preporuke su empirijske.

Potrebno je odgovoriti na sljedeća pitanja:

1. Kako odrediti (samo)izolaciju/karantenu?
2. Kako postupiti s imunosupresijom?
3. Kako liječiti COVID-19 u ovih bolesnika?

O cijepljenju donosimo posebne preporuke.

Transplantacija bubrega ili gušterače I bubrega se u Hrvatskoj uglavnom nastavlja, uz povremena privremene "zatvaranja" programa u nekim središtima. Odluka o svakoj pojedinačnoj transplantaciji prilagođena je trenutačnim epidemiološkim okolnostima sa ciljem *primum nil nocere*.

Primatelji i darovatelji bubrega se prijetransplantacijski obvezno testiraju na COVID-19 (pozitivan test PCR je kontraindikacija za transplantaciju). Trenutačno nije poznat rizik prijenosa virusa SARS-CoV-2 koji izaziva COVID-19 presađom solidnog organa.

Za bolesnike s bubrežnim presatkom savjetujemo izbjegavanje fizičkih kontakata i pojačane higijenske mjere opreza. Uputno je nositi masku, koja prekriva nos i usta u svim situacijama izvan doma.

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.

Ad 1. 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 i otići u samoizolaciju u trajanju od 10 dana, a 20 dana ako nastavlja biti u kućanstvu s oboljelom osobom. Preporuke o (samo)izolaciji/karanteni se mogu preuzeti iz HZZO-ovih preporuka – “KRITERIJI ZA TESTIRANJE NA SARS-CoV-2, PREKID IZOLACIJE I KARANTENE Objedinjene revidirane preporuke o prioritetima za testiranje na SARS-CoV-2, postupanju s kontaktima, završetku izolacije i karantene („samoizolacije“), verzija 5., od 02.11.2020. <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/03/Kriteriji-za-testiranje-na-SARS-CoV-2-prekid-izolacije-i-karantene-ver-5.pdf>

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.

Ako je bolesnik s presađenim bubregom/gušteračem i bubregom obolio od COVID-19, tada nakon izlječenja može izaći iz izolacije ako je od prvog dana bolesti proteklo najmanje 20 dana.

Ad 2. U vezi s imunosupresijom, unatoč nepostojanju kontroliranih istraživanja, možemo preporučiti sljedeće:

Pristup imunosupresivnom liječenju u transplantiranih bolesnika koji obole od COVID-19:

- smanjiti koncentraciju (u početku dozu) kalcijneurinskog inhibitora na 50 % prvobitne;
- smanjiti mikofenolat na 50 % prvobitne doze; u bolesnika s izrazitijom leukopenijom preporučuje se potpuno ukidanje mikofenolata. Mikofenolat treba privremeno ukinuti i u bolesnika s teškim oblikom COVID-19.
- 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.

Ukoliko je bolesnik na kalcijneurinskom inhibitoru tijekom antivirusnog liječenja (ali i drugih farmakoterapija koje se uvode, poput npr. flukonazola – Diflucana) 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 CORONAVIRUSINFECTION “Brescia Renal Covid Task Force” O interakcijama lijekova potražite na <http://www.covid19-druginteractions.org/>. Visoka koncentracija takrolimusa može biti odgovorna za npr. neurološke simptome (diferencijalno dijagnostički prema neurološkim simptomima COVID-19).

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 o tempu 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).

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 superzaraze. 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.

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).

Ad 3. Preporuke o liječenju COVID-19 se mogu preuzeti iz preporuka Ministarstva zdravstva RH "Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) verzija 2 od 19. studenoga 2020."

[https://zdravlje.gov.hr/UserDocImages//2020%20CORONAVIRUS//Smjernice%20za%20lije%C4%8Denje%20oboljelih%20od%20koronavirusne%20bolesti%202019%20\(COVID-19\),%20verzija%20%20od%202019.%20studenoga%202020..pdf](https://zdravlje.gov.hr/UserDocImages//2020%20CORONAVIRUS//Smjernice%20za%20lije%C4%8Denje%20oboljelih%20od%20koronavirusne%20bolesti%202019%20(COVID-19),%20verzija%20%20od%202019.%20studenoga%202020..pdf)

Unutar tih smjernica navedena je i kategorizacija prema težini bolesti s kriterijima. Bolesnike s presađenim bubregom potrebno je svrstati u jednu kategoriju više (teži stupanj bolesti) i tako postupati u vezi s odlukama.

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 uređajem koji se može kupiti u ljekarni ili npr. aplikacijom Samsung Health ili sličnima pomoću pametnog telefona). Snižena saturacija kisikom je indikacija za hospitalizaciju (< 95 %).

U slučaju saturacije kisika manje od 93 % 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 5. dana), osim u onih s kreatininskim klirensom manjim od 30 ml/min. u kojih je remdesivir kontraindiciran. Ovu terapiju treba primijeniti što prije.

U bolesnika koji razviju respiratornu insuficijenciju potrebno je povećati 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, CRP ≥ 150 mg/l, IL-6 > 40 pg/ml, feritin ≥ 1500 ng/ml) 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.

U bolesnika s razvojem citokinske oluje (vrućica > 38,3 C, CRP ≥ 150 mg/l, IL-6 > 40 pg/ml, feritin ≥ 1500 ng/ml) može se primijeniti antagonist interleukina-6 tocilizumab. Isključni kriteriji za primjenu tocilizumaba su sljedeći: transaminaze AST/ALT 10 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 2 infuzije, druga 12 – 24 h nakon prve, najviše 800 mg po infuziji. Potrebno je uz tocilizumab primijeniti profilaksu aciklovirom u dozi 2 x 400 mg PO ili 2 x 500 mg IV tijekom 5 dana. Nakon primjene tocilizumaba potrebno je pratiti CRP čije je sniženje povezano s boljim ishodom (IL-6, d-dimeri, LDH i feritin ne treba pratiti jer narastu nakon primjene tocilizumaba). Ukoliko tocilizumab nije dostupan, umjesto njega se može kratkotrajno priijeniti metilprednizolon 80 – 250 mg IV dnevno tijekom 1 – 3 dana.

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 u oboljelih od COVID-19 treba primijeniti samo u slučaju bakterijske superzaraze.

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).

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.

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.

Danas možemo govoriti i o napuštenim terapijskim opcijama: azitromicin i hidroksiklorokin.

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 skupini 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 potporno, 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 proći sa što manje teže 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