

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 ledviny v riziku infekce COVID-19 postupovat. V tomto textu stručně rekapitulují 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 postižením 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 substitute místo albuminu čerstvě zmrazená plazma. **Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu ani blokátory receptoru AT₁ 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 pacienti (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 AT₁ 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 antivirotyky (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. Nevyšazujte 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 přibývajícimi 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

inzerce

sledujte www.minutymt.cz
aktuální informace o COVID-19