

## 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

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

Autori: Mladen Knotek<sup>1,2</sup>, Lada Zibar<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

<sup>3</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

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

1. Trenutačno nije poznat rizik prijenosa 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. Nije poznato jesu li bolesnici s presađenim bubregom/presađenom gušteračom i bubregom pod povećanim rizikom od zaraze COVID-19 i od težeg oblika bolesti 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 moguć 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>
4. Važno je podučiti pacijente 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 COVID-19 (npr. kvake, prekidači i sl.). <https://www.myast.org/coronavirus-disease-2019-covid-19-frequently-asked-questions-transplant-candidates-and-recipients>

5. 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.
6. Uputno je nositi masku za lice u svim situacijama izvan doma iako nije dokazana zaštita od infekcije. Zaštita od doticaja lica pacijentovim rukama je već samo po sebi dobar razlog za nošenje maske. <https://www.myast.org/coronavirus-disease-2019-covid-19-frequently-asked-questions-transplant-candidates-and-recipients>
7. Bolesnike s bubrežnim presatkom treba podučiti o postupanju u slučaju pojave simptoma infekcije dišnog sustava (vrućica, kašalj, zaduha) – uputiti ih da najprije nazovu liječnika – obiteljskoga ili dežurnu područnu epidemiološku službu, ili hitan prijem ili hitnu ambulantu za zarazne bolesti područne bolnice.
8. U slučaju da je bliski kontakt bolesnika s bubrežnim presatkom/presatkom gušterače i bubrega obolio od zaraze COVID-19, bolesnik ne treba imati daljnji kontakt s tom osobom. Ukoliko se ne razviju simptomi infekcije dišnog sustava, nije potrebno drugo poduzimati niti testirati se. <https://www.myast.org/coronavirus-disease-2019-covid-19-frequently-asked-questions-transplant-candidates-and-recipients>
9. Ukoliko pacijent s bubrežnim presatkom/presatkom gušterače i bubrega treba na redoviti kontrolni pregled u transplantacijsku ambulantu, potrebno je savjetovati pacijentu 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.
10. U slučaju obolijevanja od COVID-19 u bolesnika s bubrežnim presatkom/presatkom gušterače i bubrega nema čvrstih smjernica o načinu liječenja, koje bi se temeljile na čvrstim dokazima. Postupnici su empirijski. Zbirka postupnika iz različitih europskih zemalja nalazi se na stranicama ERA-EDTA (<https://www.era-edta.org/en/covid-19-news-and-information/#toggle-id-10>)
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). Alberici F. et al. MANAGEMENT OF PATIENTS ON DIALYSIS AND WITH KIDNEY TRANSPLANT DURING COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION “Brescia Renal Covid Task Force”
12. U slučaju da bolesnik s bubrežnim presatkom oboli od COVID-19 potrebno je smanjiti/prekinuti imunosupresivno liječenje. Nema istraživanja na temelju kojih bi mogle biti izvedene preporuke o načinu smanjivanja/ukidanja imunosupresije. Preporuka talijanskih

autora je da se u trenutku postavljanja dijagnoze COVID-19 prekine liječenje mikofenolatom ili azatioprinom te kalcijneurinskim inhibitorom, a uvede metilprednisolon 16 mg dnevno. Alberici F. et al. MANAGEMENT OF PATIENTS ON DIALYSIS AND WITH KIDNEY TRANSPLANT DURING COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION "Brescia Renal Covid Task Force"

13. Prema mišljenju autora hrvatskih smjernica, alternativni pristup primjeni imunosupresije mogao bi biti slijedeći:

a) asimptomatski, odnosno bolesnici s blažim simptomima (temperatura < 38 ° C, izostanak pneumonije), u prva dva mjeseca nakon transplantacije

- smanjiti koncentraciju kalcijneurinskog inhibitora na 25 % prvobitne, smanjiti mikofenolat na 25 % prvobitne doze, zadržati postojeću dozu steroida (do doze ekvivalentne 10 mg prednisona)

- ukoliko je prisutna hipogamaglobulinemija IVlg 10-30 g (ovisno o serumskoj razini gama globulina)

b) u svih bolesnika kojima je od transplantacije prošlo više od 2 mj., neovisno o razvijenosti simptoma, kao i u svih bolesnika s pneumonijom (neovisno o vremenu nakon transplantacije) potpuno ukidanje kalcijneurinskog inhibitora, mikofenolata ili everolimusa/sirolimusa uz doziranje steroida u ekvivalentnoj dozi 16 - 32 mg metilprednisolona dnevno

- ukoliko je prisutna hipogamaglobulinemija IVlg 10-30 g (ovisno o serumskoj razini gama globulina)

14. Moguća je primjena antiretrovirusnih lijekova iako nema čvrstih dokaza o učinkovitosti. Pri tome je potrebno strogo pratiti koncentraciju kalcijneurinskih inhibitora u krvi i očekivati značajno smanjenje doze istih. Alberici F. et al. MANAGEMENT OF PATIENTS ON DIALYSIS AND WITH KIDNEY TRANSPLANT DURING COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION "Brescia Renal Covid Task Force"

15. Liječenje bolesnika s bubrežnim presatkom/presatkom gušterače i bubrega oboljelih od COVID-19 i blažim oblikom bolesti (kao pod 11.) sastoji se od primjene sljedećih lijekova tijekom 5 – 20 dana (ovisno o napredovanju simptoma) i 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. O interakcijama lijekova potražite na <http://www.covid19-druginteractions.org/>.

16. Uz antiviralne lijekove, ili samostalno moguće je primijeniti 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, 200 mg/dan uz GFR > 15 ml/min i < 30 ml/min a 200 mg 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 bi trebalo primijeniti u trajanju od 5 do 10 dana, zbog dugog poluvijeka.

Alternativni lijek je klorokin 1. dan 500 mg 2 x dnevno, potom 500 mg dnevno 5 - 10 dana.

17. Antibiotike u oboljelih od COVID-19 treba primijeniti samo u slučaju bakterijske superinfekcije. Alberici F. et al. MANAGEMENT OF PATIENTS ON DIALYSIS AND WITH KIDNEY TRANSPLANT DURING COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION "Brescia Renal Covid Task Force"

18. Za bolesnike s bubrežnim presatkom/presatkom gušterače i bubrega oboljele od blažeg oblika bolesti izazvane COVID-19 (kao pod 11.) imunosupresive se može vratiti 7 dana nakon nestanka simptoma i uz negativan obrisak na COVID-19 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 COVID-19), 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. 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
19. Bolesnike s bubrežnim presatkom/presatkom gušterače i bubrega i težim oblikom bolesti izazvane COVID-19 treba hospitalizirati. Alberici F. et al. MANAGEMENT OF PATIENTS ON DIALYSIS AND WITH KIDNEY TRANSPLANT DURING COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION "Brescia Renal Covid Task Force"
20. Liječenje težih oblika bolesti je kao pod 15 i 16. Alberici F. et al. MANAGEMENT OF PATIENTS ON DIALYSIS AND WITH KIDNEY TRANSPLANT DURING COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION "Brescia Renal Covid Task Force"
21. Za bolesnike s bubrežnim presatkom/presatkom gušterače i bubrega oboljele od težeg oblika bolesti izazvane COVID-19 imunosupresive se može vratiti 10 - 15 dana nakon kliničke rezolucije (bez vrućice, bez potrebe za liječenjem kisikom), uz negativan plućni radiogram i uz negativna dva obriska na COVID-19 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 COVID-19), 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 uz postupno vraćanje na bazalnu dozu prije infekcije. Alberici F. et al., autori hrvatskih smjernica
22. U slučaju najtežih napredujućih oblika bolesti (teška pneumonija, akutni respiratorni distres 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"
23. U slučaju kao pod 22. ukoliko je na raspolaganju, uputna je kombinacija s tocilizumabom (prije svega u bolesnika s visokom serumskom koncentracijom d-dimera), prethodno je potrebno učiniti kvantiferonski test i isključiti hepatitis B. 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, prisustvo komorbiditeta zbog kojih se predviđa loš ishod, komplicirani divertikulitis ili perforacija crijeva, kožna infekcija, 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"