

## Inkstų transplantacija ir COVID-19

### Nefrologams

2020 03 26

#### Diagnostika:

Tipiškos klinikos, būdingos pacientams po inkstų transplantacijos nėra. Nors teoriškai imunosupresuoti pacientai imlesni infekcijoms, nėra aprašyta, kad jie dažniau ar sunkiau sirgtų koronaviruso sukelta infekcija. Galimai imunosupresantai slopina citokinų “audrą”, kuri stebima COVID-19 infekcijos metu. Rekomenduojama atsargiau vertinti limfopeniją – ji jau ir be infekcijos gana būdinga dializuojamiems ir transplantuotiems, taigi infekcijos metu reikia vertinti dinamiką, ne absoliučius skaičius. Italų nefrologai dažniau stebėjo eozinofilų skaičiaus sumažėjimą, ženklų LDH kilimą. Dializuojamiems pacientams kaip COVID-19 “pranašas” buvo būdingas vienkartinis sukarščiavimas HD pabaigoje ar po jos, pakartotina karščiavimo banga ir kiti infekcijos simptomai pasireiškė dar po kelių dienų. Kai kurie pacientai atžymėjo skonio pasikeitimą. Transplantuotiems specifinių simptomų neaprašyta.

Laboratoriniai tyrimai: fals teigiamas COVID-19 nustatymas išimtinai retas, tačiau fals neigiamų tikrai yra, todėl ir rekomenduojamas pakartotinas tyrimas po paros.

#### Gydymas:

Pasaulinės sveikatos organizacijos WHO 2020 kovo 22d naujienų puslapyje daugiausiai žadančiais laikomi 4 vaistai:

1. Remdesivir;
2. Chlorokvinas ar hidroksichlorokvinas;
3. Lopinavir ir ritonavir;
4. Lopinavir ir ritonavir kartu su interferonu beta.

**Remdesivir** buvo kurtas Ebolos gydymui. Šiuo metu jo efektyvumas vertinamas tik pagal pavienius atvejus, klinikinių tyrimų duomenų dar nėra. **Su imunosupresantais reikšmingų sąveikų nėra.**

**Chlorokvinas ar hidroksichlorokvinas** – vartojami maliarijos gydymui. Nėra pilnai aišku, kaip sumažina viruso kiekį ir citokinų “audrą”, galvojama, kad šie vaistai padidina endosomų pH, tuo tarpu viruso patekimui į endosomas palangesnis žemesnis pH. Po atliktų tyrimų Kinijoje aiškiau

atsakymo dėl veiksmingumo negauta, todėl **profilaktiškai po kontakto jo skirti nerekomenduojama**. Būdinga sąveika su kalcineurino inhibitoriais ir mTOR – paprastai vartojant kartu su chlorokvinu ar hidroksichlorokvinu šiuos imunosupresantus reikia **mažinti 20proc.** Vienas iš pagrindinių šalutinių chlorokvino ir hidroksichlorokvino reiškinių – QT tarpo prailgėjimas, ypač vartojant su kitais tokį poveikį turinčiais vaistais, pvz. azitromicinu (kai kuriose šalyse jis siūlomas COVID-19 pneumonijos gydymui, kai įtariama prisidėjusi bakterinė infekcija) ir takrolimuzu.

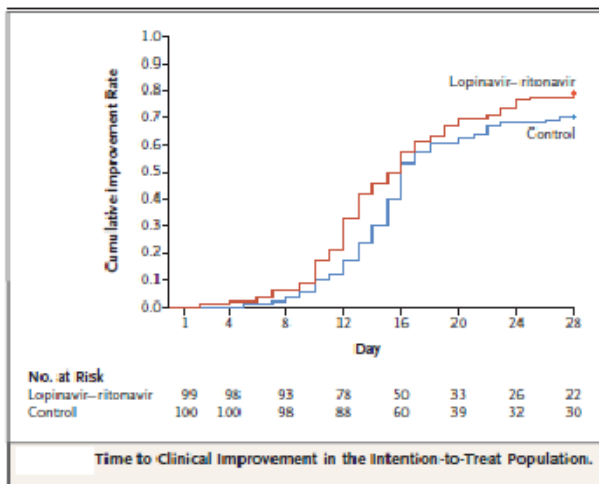
**Lopinavir ir ritonavir (Kaletra)** sukurtas ŽIV infekcijos gydymui. **Pacientams po transplantacijos reikėtų skirti ypač atsargiai dėl reikšmingų sąveikų su imunosupresantais: skyrimas kartu su mTOR nerekomenduojamas, kalcineurino inhibitorių dozę paprastai reikia ženkliai sumažinti (jei nėra galimybės tirti vaistų koncentracijos, geriau kartu iš viso neskirti).** Pirmasis Kinijoje atliktas klinikinis tyrimas šio vaisto naudos neįrodė, galbūt todėl, kad į tyrimą įtraukti labai sunkiai sergantys pacientai.

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

## A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19

### CONCLUSIONS

In hospitalized adult patients with severe Covid-19, no benefit was observed with lopinavir–ritonavir treatment beyond standard care. Future trials in patients with severe illness may help to confirm or exclude the possibility of a treatment benefit. (Funded by Major Projects of National Science and Technology on New Drug Creation and Development and others; Chinese Clinical Trial Register number, ChiCTR2000029308.)



**Interferono** skyrimas pacientams po transplantacijos pavojingas dėl padidintos atmetimo rizikos.

## Dėl imunosupresijos mažinimo COVID-19 metu:

1. Amerikos ir Ispanų rekomendacijos – kol nėra sunkios pneumonijos, nutraukti tik MMF ir azatiopriną, takrolimuzo palaikyti mažesnę koncentraciją (Ispanų rekomendacijose 4-6 ng/ml), tęsti palaikomąją steroidų dozę. Jei sunki pneumonija, reikia nutraukti ir kalcineurino inhibitorius, tuomet imunosupresijai tęsiama tik medrolio 16mg/d.
2. Pagal Italų rekomendacijas – MMF ir kalcineurino inhibitoriai nutraukiami net ir lengvesnės ligos formos gydymui, tęsiant prednisolono 20mg/d. Italų nefrologų pavienių atvejų duomenimis citokinų “audros” suvaldymui buvo efektyvus tocilizumabas, tačiau vykstančiame klinikiniam tyrime imunosupresantų vartojimas aprašomas kaip atmetimo kriterijus Tocilizumabo skyrimui.
3. Didesnių steroidų dozių skyrimas citokinų poveikio sumažinimui yra kontraversiškas, iki šiol aiški klinikinė nauda neįrodyta, steroidai gali prailginti viruso eliminacijos iš organizmo periodą.

Įvairių vaistų (ne tik imunosupresantų) sąveikas su eksperimentiniais COVID-19 vaistais galima rasti šiame puslapyje:

Liverpool Drug Interactions Group UNIVERSITY OF LIVERPOOL

### Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts updated 20 March 2020 Page 1 of 5

Please check [www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org) for updates.

	ATV	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	NITAZ	RBV	TCZ
<b>Immunosuppressants</b>									
Adalimumab	◆	◆	◆	◆	■	■	◆	■	●
Anti-thymocyte globulin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Azathioprine	◆	◆	◆	◆	■	■	◆	■	■
Basiliximab	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	●
Belatacept	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ciclosporin	■	■	◆	◆	■	■	◆	◆	▲
Mycophenolate	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Sirolimus	●	●	◆	◆	■	■	◆	◆	▲
Tacrolimus	■	■	◆	◆	■	■	◆	◆	▲

## Key to abbreviations

ATV	Atazanavir	CLQ	Chloroquine
LPV/r	Lopinavir/ritonavir	HCLQ	Hydroxychloroquine
RDV	Remdesivir	NITAZ	Nitazoxanide
FAVI	Favipiravir	RBV	Ribavirin
		TCZ	Tocilizumab

## Key to symbols

●	These drugs should not be coadministered
■	Potential interaction - may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
▲	Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required
◆	No clinically significant interaction expected

## Immunosuppressants

	ATV	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	NITAZ	RBV	TCZ
Adalimumab	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Anti-thymocyte globulin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Azathioprine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
Basiliximab	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Belatacept	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ciclosporin	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↓
Mycophenolate	↔	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Sirolimus	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↓
Tacrolimus	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↓

Apžvalga pagal:

1. ERA-EDTA, AST, TTS, WHO naujienas, AST narių puslapyje vykstančią diskusiją “COVID-19\_ A Global Transplant Perspective on Successfully Navigating a Pandemic”;
2. Paskaita ir klausimų-atsakymų diskusija: COVID-19 for the Nephrologists. Real life experience from Italy. 2020 03 25;
3. Diskusija: COVID-19: Organ Donation and Transplant Town Hall. 2020 03 23.
4. Luca Pericoa Ariela Benignia Giuseppe Remuzzi. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade., Nephron 2020 Mar 23:1-9;
5. B. Cao, Y. Wang, D. Wen, W. Liu, Jingli Wang, G. Fan A et al. Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. Published March 18, 2020.