

Az új koronavírus (SARS-CoV-2) okozta fertőzésben szenvedő vese- és májátültetett betegek ellátásának speciális szempontjai

Rempert Ádám dr.¹ ■ Gerlei Zsuzsanna dr.¹ ■ Cseprekál Orsolya dr.¹
Wagner László dr.¹ ■ Földes Katalin dr.¹ ■ Marton Adrienn dr.¹
Patonai Attila dr.¹ ■ Török Szilárd dr.¹ ■ Haboub-Sandil Anita dr.¹
Varga Marina dr.² ■ Doros Attila dr.¹ ■ Smudla Anikó dr.¹
Fazakas János dr.¹ ■ Kóbori László dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

Az új koronavírus okozta COVID-19-járvány kihívást jelent a szervátültetett betegek ellátását illetően is, ezért lényegesnek tartjuk az ezzel kapcsolatos friss ismeretek megosztását a hazai ellátásban dolgozók számára. Nagyobb eset-számmal májátültetettéről még nincsenek adatok az irodalomban, vesetranszplantáltak esetén azonban a spanyol és a francia adatbázisok 18,6%-os és 13%-os halálozási arányokról számoltak be, ami kissé magasabb az ottani átlagpopulációénál. Tünetmentes esetekben SARS-CoV-2-pozitív PCR-eredmény birtokában nem szükséges a transzplantáltak immunosuppresszív terápiáján változtatni, azonban láz, gastrointestinalis vagy légúti tünetek kialakulását követően a mikofenolsav és mTOR-gátló készítmények elhagyása javasolt, és a kalcineurininhibitorok vérszintjét a legalacsonyabb effektív szintre kell csökkenteni. Tüdőkárosodás észlelését követően vesetranszplantáltak esetében a kalcineurininhibitorokat is le kell állítani, míg a májtranszplantáltak esetében a dózis csökkentése szükséges a fenntartó kortikoszteroid mellett. Ez utóbbi dózisének emelése szükséges hyperinflammációs szindróma (HIS) kialakulásakor. A HIS terápiás befolyásolására transzplantáltakban is sikerrel lehet alkalmazni az IL1- és IL6-gátló monoklonális antitesteket. Célzott vírusellenes készítmény nem áll rendelkezésre, a leghatékosabb, ha a beteg bevonható a remdesivir vagy a favipiravir klinikai vizsgálatába. A hidroxiklorokin transzplantáltaknak is adható, bár hatékonysága és biztonságossága kérdésessé vált. A lopinavir/ritonavir kombináció a kalcineurininhibitorokkal fennálló súlyos gyógyszerkölcsönhatás miatt nem adható. A SARS-CoV-2 cytopathiás hatása endotheldiszfunkciót okoz, amely prokoaguláns állapot kialakulásához vezet, emellett megváltozik a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer egyensúlya is. Fontos ezért a betegek kezelése során a thrombosisprofilaxis korai elkezdése alacsony molekulatömegű heparinnal és alacsony dózisu acetilszalicilsavval. Az angiotenzinkonvertálóenzim-gátló (ACEI) és az angiotenzin-II-receptor-antagonista (ARB) terápiára beállított betegek kezelését a COVID-19 miatt nem szabad abbahagyni. *Orv Hetil.* 2020; 161(32): 1310–1321.

Kulcsszavak: COVID-19, májátültetés, veseátültetés, immunosuppresszió

Guidance on the special care of liver or kidney transplant recipients diagnosed with COVID-19

Due to the COVID-19 pandemic caused by infection with the novel, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), transplant medicine also had to face a new, hitherto unknown challenge. To be prepared for any possibility, we consider it important to summarize the current knowledge regarding COVID-19 of liver and kidney transplant patients. Very early reports from Spanish and French registry recorded fatality rates of 18.6% and 13%, respectively, in renal patients which suggests a moderately worse outcome compared to the general population. In patients with positive PCR test but not showing clinical signs, the reduction of immunosuppression is not advised. In the case of gastrointestinal or respiratory signs with fever, the discontinuation of mycophenolate or mTOR in-

hibitors is recommended with decrease of the trough levels of calcineurin inhibitors to the lowest effective limit. Stop (kidney transplanted patients) or decrease (liver transplanted patients) immunosuppression and maintain corticosteroids when pulmonal injury develops and consider anti-IL1 and anti-IL6 monoclonal antibody use when hyperinflammatory syndrome is evolving. No proven effective treatment for SARS-CoV-2 exists currently. The use of lopinavir/ritonavir should be avoided because of the severe drug interaction with calcineurin inhibitors. The efficacy and tolerability of hidroxychloroquin remains to be also questionable; enroll patients into clinical trial with remdesivir or favipiravir if available. COVID-19 is characterized by virus-induced endothelial dysfunction, procoagulant state and renin-angiotensin-aldosterone system imbalance. Early thromboprofilaxis combination with low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin is strongly recommended with the maintenance of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin-II-receptor blocker (ARB) therapy when they were prescribed earlier.

Keywords: COVID-19, liver transplantation, renal transplantation, immunosuppression

Rempert Á, Gerlei Zs, Cseprekál O, Wagner L, Földes K, Marton A, Patonai A, Török Sz, Haboub-Sandil A, Varga M, Doros A, Smudla A, Fazakas J, Kóbori L. [Guidance on the special care of liver or kidney transplant recipients diagnosed with COVID-19]. *Orv Hetil.* 2020; 161(32): 1310–1321.

(Beérkezett: 2020. május 28.; elfogadva: 2020. június 18.)

Rövidítések

ABCBI = (ATP-binding cassette sub-family B member 1) az ATP-kötő kazetta B alcsládjának 1-es tagja; ACE = (angiotensin-converting enzyme) angiotenzinkonvertáló enzim; ACEI = (angiotensin-converting enzyme inhibitor) angiotenzinkonvertálóenzim-gátló; ACTT = (Adaptive COVID-19 Treatment Trial) Adaptív COVID-19-kezelés Vizsgálat; ARB = (angiotensin-II-receptor blocker) angiotenzin-II-receptor-antagonista; ATP = (adenosine triphosphate) adenzin-trifoszfát; BMI = (body mass index) testtömegindex; CKD = (chronic kidney disease) krónikus veseelégtelenség; CMV = cytomegalovírus; CNI = (calcineurin inhibitor) calcineurininhibitor; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; CRP = C-reaktív protein; CT = (computer tomography) számítógépes tomográfia; CYP3A4 = (cytochrome P450 family 3 subfamily A member 4) citokróm P450, 3. család, A alcslád, 4-es gén; ECMO = extracorporalis membránoxigenizáció; EDTA = (ethylenediaminetetraacetic acid) etilén-diamin-tetraecetsav; eGFR = (estimated glomerulus filtration rate) becsült glomerulusfiltrációs ráta; FDA = (U.S. Food and Drug Administration) az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; GM-CSF = (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) granulocyt-macrophag kolónia stimuláló faktor; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; HBV = hepatitis B-vírus; HCV = hepatitis C-vírus; HIS = hyperinflammációs szindróma; HLH = haemophagocytás lymphohistiocytosis; IL1 = interleukin-1; IL6 = interleukin-6; ITO = intenzív terápiás osztály; KDIGO = (Kidney Disease – Improving Global Outcomes) Vesebetegség – A globális eredmények javítása; LDH = laktát-dehidrogenáz; LMWH = (low-molecular-weight heparine) kis molekulásúlyú heparin; MAS = (macrophage activation syndrome) macrophag-aktivációs szindróma; mTOR = (mammalian target of rapamycin) a rapamicin célpontja emlősökben; NSAID = (non-steroidal anti-inflammatory drug) nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer; OGYÉI = Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-lánreakció; PCT = (procalcitonin) procalcitonin; RAAS = (renin-angiotensin-aldosterone system) renin-angiotenzin-

aldoszteron rendszer; RNS = ribonukleinsav; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2; TLR = (Toll-like receptors) toll-szerű receptor; USA = (United States of America) Amerikai Egyesült Államok

A 2020-ban Európában is járványos megbetegedést (COVID-19) okozó, új típusú koronavírus (SARS-CoV-2) eddig ismeretlen kihívást jelent az egészségügyi ellátórendszer számára, amelyen belül nehezebbé válhat a különböző krónikus betegségekkel kezelt betegek megfelelő ellátása is. A koronavírussal való megfertőződés és a COVID-19-megbetegedés lefolyása szempontjából a magasabb kockázatú betegcsoportok közé tartoznak a szervátültetett betegek is. Közleményünk célja, hogy a járványügyi intézkedések és kötelező betegutak mellett a legfontosabb ismeretek összefoglalásával segítséget nyújtson a máj- és veseátültetett betegek ellátásához.

A COVID-19 tünettana és differenciáldiagnosztikája szervátültetett betegeken

Ha a máj- vagy vesetranszplantálnál felmerül a COVID-19 gyanúja, vagy típusos tünetek jelentkeznek, a rendelkezésünkre álló diagnosztikus vizsgálatokat mielőbb el kell végezni. Tekintettel arra, hogy a szerológiai vizsgálat diagnosztikus értéke az immunhiányos állapot miatt fenntartással kezelendő, *törekedni kell a vírus direkt kimutatására* [1]. Negatív polimeráz-lánreakció (PCR) esetén *többszöri ismételt vizsgálat* javasolt. Immunszuppresszió mellett a felső légúti minta tovább lehet PCR-pozitív; negatívvá válása után még székklettel történő vírusürítéssel is lehet számolni, bár ilyen úton emberről emberre történő terjedést még nem igazoltak. A vírus

vérben megjelenhet, de vérvészítménnyel transzmisszióját még nem írták le [2]. A vírust vizeletből eddig csak egy súlyos esetben mutatták ki, a viruria közegészségügyi jelentősége csekély lehet [3].

A *betegség első tünete* általában a láz, amely transzplantáltak esetében alacsonyabb lehet vagy el is maradhat. Az egyéb tünetek megjelenése hasonló az átlagpopulációéhoz, úgymint a száraz köhögés, nehézlégzés, szaglás- és ízérzésvizsgálat, fáradtság, hányinger, orrdugulás, torokfájás, myalgia és hasmenés. A pontos diagnózishoz természetesen szükséges az egyéb, kórelőzmény alapján felmerülő, más eredetű, lázzal járó betegség kizárása [4, 5].

A *laboratóriumi eredményekben* a normális vagy alacsony fehérvérsejtszám, ezen belül lymphopenia látszik – ez jellemző a transzplantációs immunszuppresszív kezelés miatt is. A COVID-19 előrehaladtával emelkedett C-reaktív protein (CRP), laktát-dehidrogenáz (LDH), ferritin jellemző; a normális prokalcitonin (PCT) kizárja a bakteriális fertőzést [6]. Minden betegnél szükséges a transzplantált szerv funkciójának vizsgálata és további követése: a teljes vizeletvizsgálat, a vesefunkció, a szérumelektrolitok, az albumin, a részletes májfunkció, valamint az alapvető véralvadási paraméterek meghatározása.

A transzplantáltak túlnyomó többsége szűk terápiás ablakú készítményt szed, ezért *gyógyszervérszint-meghatározásra van szükség* a reggeli gyógyszer bevitelét közvetlenül megelőzően levett vérmintából: ez az ún. predózis gyógyszer-„mélysínt” (részletesen lásd Szervezési szempontok című részt). A megfelelő immunszuppresszív gyógyszeres kezelést csak ennek alapján lehet beállítani.

Differenciáldiagnosztikai szempontból laboratóriumi vizsgálatokkal kizárható az influenza A- és B-vírus, az adenovírus, a respiratory syncytial vírus, a *Mycoplasma pneumoniae*, a *Chlamydia pneumoniae*, a *Legionella*, a *Pneumocystis jirovecii* és a cytomegalovírus (CMV) okozta infekció, mely utóbbira CMV-PCR-vizsgálat végzése javasolt.

A *képalkotó vizsgálatokról* a Magyar Radiológus Társaság szakmai ajánlása a következőket tartalmazza: „Primer diagnosztikában a mellkasröntgent és mellkasi CT-t nem alkalmazzuk. A képalkotó vizsgálatok a teszttel diagnosztizált beteg állapotának rosszabbodása esetén sem befolyásolják az alkalmazott terápiát, és nem csökkentik a gyógyulási időt, ezért csak nagyon indokolt esetben, elsősorban differenciáldiagnosztikai célokra használjuk. Ennek megfelelően a mellkasi vagy egyéb CT-vizsgálatot észszerűen kell alkalmazni, s csak kórházi kezelés alatt álló és tünetekkel rendelkező, speciális klinikai indikációval rendelkező betegek számára kell fenntartani” [7]. A szervátültetettek az immunszuppresszió miatt megfelelnek a speciális indikációnak, esetükben a nem szokványos opportunista infekciók differenciáldiagnosztikájához a fenti képalkotó vizsgálatokra gyakran van szükség.

Májtranszplantáltak COVID-19-megbetegedése

Májtranszplantáltak SARS-CoV-2-fertőzésével kapcsolatban néhány esetismertetés és egy kisebb kohorszvizsgálat jelent meg eddig. Egy milánói központ 111, tíz évnél régebben transzplantált betege közül 3 esetben, két éven belül transzplantált 40 betegből szintén 3 esetben igazolódott COVID-19. Mindhárom korábban transzplantált, magas vérnyomással, cukorbetegséggel kezelt és 28 kg/m² feletti testtömegindexű, 65 év feletti férfi progresszív tüdőkárosodás miatt intenzív osztályon meghalt, míg a 2 éven belül transzplantáltak tünetmentesen, otthoni karantén mellett meggyógyultak [8]. Bergamo-ban gondozott 200, májtranszplantált gyermek közül hárman vészték át problémamentesen a PCR-vizsgálattal igazolt betegséget [9]. Az eddig ismertett legnagyobb, 39 főből álló betegcsoport 30 túlélője társbetegségek és immunszuppresszió terén nem különbözött az elhunyt betegek csoportjától, azonban nem szignifikánsan fiatalabb volt [10]. Az eddigi adatok alapján elsősorban az életkor látszik a fatális kimenetel egyik meghatározó tényezőjének, és a májátültetett betegek COVID-19 inkubációs periódusa, valamint klinikai lefolyása hasonlít az átlagpopulációéhoz.

A beültetett májgraft szempontjából *különös jelentősége van a májfunkciós paraméterek változásának*. Az átlagpopulációban a májérintettség 14,8–53% közötti, a felső határérték 1–2-szeresére növekedett GPT/GOT érték és az enyhén emelkedett szérumbilirubin-szint korán megjelenhet; mindez gyakoribb a súlyosabb lefolyású betegségben, és igen ritkán akut hepatitis is megfigyeltek. GGT-emelkedés az esetek felében van [11]. Alacsony albuminszint 38–98%-ban alakul ki, és szoros kapcsolatot mutat a súlyos lefolyással [12]. Eddig nem számoltak be 'acute-on-chronic' májelégtelenségről vagy fulmináns hepatitisről. Enyhe-mérsékelt lefolyású fertőzésben 2–3 hét alatt általában normalizálódnak a májfunkciós értékek.

A kóros májfunkciós érték patomechanizmusát vizsgálva kimutatták, hogy a máj regenerációjában és az immunválaszban szerepet játszó epeúti epithelialis sejtek angiotenzinkonvertálóenzim-2 (ACE2)-gén-expressziója a tüdő alveolaris sejtjeihez közel hasonlóan magas (59,7%), míg a májsejteké jóval alacsonyabb. Ezek alapján a SARS-CoV-2 közvetlen cytopathiás hatású lehet a cholangiocytákra és kisebb mértékben a májsejtekre is. Az így kialakuló patológias folyamat megnyithatja az utat az immunrendszer által kiváltott másodlagos károsodáshoz [13]. Ezt támaszthatja alá az első SARS-CoV-járvány során végzett májbiopsziák eredménye, amelyeknél a PCR-rel kimutatott vírus mellett enyhe-mérsékelt lobularis gyulladást és apoptózist találtak [14].

A májfunkciós eltérések differenciáldiagnosztikájában figyelembe kell venni az esetleges gyógyszer toxicitást is. A klorokin/hidroxiklorokin ± azitromicin ritkán, a remdesivir és a tocilizumab gyakrabban, akár 3–5-szörös

GPT-emelkedést okozhat. Magyarországon gyakorlatilag megtörtént valamennyi hepatitis C-vírus (HCV)-PCR-pozitív májtranszplantált sikeres antivirális kezelése; a hepatitis B-vírus (HBV)-cirrhosis miatt transzplantáltak kezelés mellett ugyancsak HBV-PCR-negatívak, így ez nem növeli a COVID-19 súlyos kimenetelének kockázatát. Ezzel együtt tocilizumabkezelés mellett emelkedett májenzimek esetén javasolt a hepatitis B-, C- és E-vírus-, illetve CMV-vizsgálat elvégzése. A SARS-CoV-2-fertőzött májtranszplantáltak antivirális kezelését, valamint az immunsuppresszív terápia vezetését a veseátültetettekkel együtt mutatjuk be.

Vesetranszplantáltak COVID-19-megbetegedése

Hazánkban ma közel 4000 ember él transzplantált vesével, és mindegyikőjüket a négy egyetemi transzplantációs központ egyike gondozza. Veseátültetés során egy vese transzplantációja történik, ennek megfelelően a becsült glomerulusfiltrációs ráta (eGFR) értéke a nagy többségükénél 30–60 ml/perc érték közötti, körülbelül 15%-uk pedig a krónikus veseelégtelenség (CKD) G4-es stádiumának megfelelő 15–29 ml/perc eGFR-értékkel rendelkezik.

A COVID-19 okozta halálozás fő rizikótényezői gyakrabban fordulnak elő a krónikus veseelégtelen betegekben, úgymint cardiovascularis megbetegedés jelenléte, cukorbetegség, krónikus légúti megbetegedés, magas vérnyomás és daganatos megbetegedések, ami a veseátültetettek esetében is igaz.

COVID-19 és a transzplantált vese

Bár a SARS-CoV-2-infekció kapcsán kezdetben a légzőszervi és a gastrointestinalis tünetek dominálnak, a vese is célszerve a vírusinfekciónak. A vese endothelsejtjei, a glomerulusban a podocyták és a proximális tubulus hámsajtjének apicalis kefeszegélye egyaránt jelentős mértékben expresszálják a sejtmembránban az ACE2-t, a vírus fő kötőhelyét [15]. Több autopsziás hisztológiai vizsgálat igazolta a víruspartikulumok jelenlétét a podocytákban, a proximális és distális tubulus hámsajtjeiben, ez önmagában magyarázhatja a betegekben jelentkező albuminuriát, mérsékelt proteinuriát és mikroszkópos haematuriaát. Autopsziás leletek alapján a vírus cytopathiás hatása a veseerek endotheljét is érinti, ami vasoconstrictióhoz és ischaemiához vezető microvascularis diszfunkciót okoz, továbbá megzavarja a renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) működését, és a vesében peritubularis vörösvértest-aggregációhoz, valamint glomerularis microthrombusok és ischaemiás kollapszus kialakulásához vezethet [16, 17].

A COVID-19 során az akut vesekárosodás kialakulásáról szóló, legnagyobb betegszámú közlemény szerint New Yorkban egy szolgáltató 23 kórházában kezelt

5449 beteg 36,6%-ában fordult elő a KDIGO kritériumai szerinti akut vesekárosodás, ezen belül 31,1%-uk a legsúlyosabb, III. stádiumba tartozott, és közülük minden második beteg vesepótló kezelésre szorult. Az akut vesekárosodás a fatális kimenetel erős meghatározó tényezőjének bizonyult, a III. stádiumban 54%-os halálozással. Az angiotenzinkonvertálóenzim-gátló (ACEI) vagy angiotenzin-II-receptor-antagonista (ARB) szedése többváltozós elemzésben nem mutatott kapcsolatot a halálozással vagy az akut vesekárosodás kialakulásával [18].

Vesetranszplantált betegekre vonatkozóan először csak esettanulmányok jelentek meg, amelyek széles klinikai spektrumot mutattak be, az egészen enyhe kórképen át az igen súlyos, halálhoz vezető formáig [19–21]. Az első kisebb kohorszvizsgálat Bresciából közölték, ahol 20 veseátültetett és 21 hemodializált beteget kezlettek: ők egy, illetve négy kivétellel hidroxiklorokin- és lopinavir/ritonavir kezelésben részesültek. Mindkét betegcsoportból 5-5 beteget vesztettek el késői progresszív tüdőkárosodás következtében. A vesetranszplantált betegek kimenetele jobb volt, ha nefrológiai részlegen kezelték őket, mint ha általános COVID-osztályon nefrológuskonzílium bevonásával történt ellátásuk [22]. Hasonló kimenetelről számolt be egy madridi munkacsoport, 25 dializált és 26 veseátültetett beteg kezelése kapcsán [23]. A betegek immunsuppressziója mindkét közleményben takrolimusz és mikofenolsav kombinációjából állt, a madridi betegcsoportban néhányan mikofenolsav helyett mTOR- (mammalian target of rapamycin) gátlót kaptak [22, 23].

Az első, USA-ból közölt, 36 fős, 60 év medián életkorú (32–77 év) betegcsoport (39% afroamerikai, 41% hispán) szintén ugyanilyen immunsuppresszióban részesült. A csoport halálozása 28%-os volt, 21% szorult vesepótló kezelésre. A COVID-19 kezelésére a mikofenolsav elhagyása mellett 86% hidroxiklorokin-, 46% azitromicin-, 21% leronlimab- és 7% tocilizumabkezelést kapott. A szerzők véleménye szerint a COVID-19 lefolyása gyorsabb és agresszívebb volt a veseátültetett betegekben [24].

A Sociedad Española de Nefrología regiszterének 2020. április 7-éig bevitt 868 betege közül 33% veseátültetett és 63% dializált volt. A COVID-19 okozta halálozás 18,6% és 24,9% volt, ami magasabb volt az átlagpopulációénál [25]. Franciaországban 2020. május 4-ig a Société Francophone de Transplantation regisztere alapján a veseátültetettek 1%-a, 461 fő lett fertőzött, és a betegség 13%-ukban bizonyult halálosnak. Az első 243 beteg adatai alapján egyváltozós analízissel a 60 év feletti életkor, a 25 kg/m²-nél nagyobb BMI, a cukorbetegség és a korábbi cardiovascularis események bizonyultak kockázati tényezőnek, többváltozós elemzés alapján azonban csak az életkor és a BMI bizonyult független meghatározó tényezőnek [26].

Mi a teendő a vese- és májátültetettek immunszuppresszív terápiájával?

Általános tudnivalók

Az átültetett máj és vese stabil működésének biztosításához elengedhetetlen az alloreaktív immunválasz gátlása megfelelő gyógyszeres terápiával, ennek időleges elhagyása csak vitális indikáció, életveszélyes állapothoz vezető fertőzés esetén jön szóba.

Az *immunszuppresszív* készítmények vese- és májátültetés után azonosak, és többségük úgynevezett „szűk terápiás ablakú”, ezért a törzskönyvi előírásoknak megfelelően csak gyógyszervérszint-monitorozás mellett adhatók: ciklosporin, takrolimus, everolimus és szirolimusz. A lymphocytaproliferáció-gátlók (mikofenolsav, mikofenolsav, azatioprin) adásakor nem szükséges vérszintmérés. A transzplantáltak többsége ma már nem ciklosporint, hanem takrolimust kap, vagy mikofenolsavval, vagy mTOR-gátlóval kombinálva, kis dózisú kortikoszteroid (5 mg prednizolon vagy 4 mg metilprednizolon) kíséretében. Előfordul, hogy egy beteg nem kap kortikoszteroidot („szteroidmentes”), vagy ellenkezőleg, csak CNI és kortikoszteroid kombinációjában részesül. Igen ritkán előfordulhat mikofenolsav + mTOR-gátló + kortikoszteroid hármas vagy ezek közül egyet kihagyva kettős terápia is (1. táblázat).

Fontos: a szűk terápiás ablakú készítményeknek nagyon sok gyógyszerkölsönhatásuk van, amelyek a metabolizmus indukciójával akár elégtelen immunszuppresszív hatást, gátlásával pedig akár súlyos gyógszertoxicitást okozhatnak. (Később külön részletezzük.) Immunológiai alapbetegség talaján kialakult szerveleltelenség miatt végzett máj- vagy veseátültetést követően az immunszuppresszió változtatása kapcsán azt is mérlegelni kell, hogy ez milyen veszéllyel járhat az alapbetegség kiújulására nézve.

Az immunszuppresszió változtatásának szempontjai COVID-19 esetén

1. Klinikai szempontból *tünetmentes vírusinfekció* vagy enyhe tüneteket mutató, nem immunológiai alapbetegségű, stabil és egyéb rizikófaktorokkal nem rendelkező transzplantáltak esetén is az otthoni izoláció javasolt, szoros telemedicina-kapcsolattartással. Az *immunszuppresszió csökkentése nem szükséges*, célszerű azonban átgondolni a dózisok és a vérszintek nagyságát a túlzott immunszuppresszió elkerülésére. Egyéb esetekben kórházi felvétel indokolt.

2. *Szövődmény nélküli, tünetekkel járó felső légúti vagy gastrointestinalis infekció* esetén az immunszuppressziót a kockázati tényezők figyelembevételével kell csökkenteni. A transzplantáltak számára a COVID-osztályon belüli izoláció javasolt az egyéb bakteriális, gombás fertőzések elkerülése érdekében [27–30].

3. *Pulmonalis infiltrátum* diagnózisa esetén kortikoszteroid mellett, ha nincs egyéb kockázati tényező (például életkor >60 év, magas vérnyomás stb.), egyedül az alacsony vérszintű ciklosporin vagy takrolimus folytatható. Májátültetett beteg esetében a kortikoszteroid mellett az alacsony vérszintű ciklosporin vagy takrolimus minden esetben folytatandó.

4. *Légzési elégtelenség*, ITO-n történő kezelés során a vesetranszplantáltaknak csak kortikoszteroid adható. Májátültetett beteg esetében a kortikoszteroid mellett az alacsony vérszintű ciklosporin vagy takrolimus minden esetben folytatandó. Ha az ellátás szempontjából IL6-receptor-gátló tocilizumab vagy szarilumab, illetve IL1-receptor-antagonista anakinra monoklonális antitest adása indokolt, ezeknek nincs transzplantációs ellenjavallatuk.

Májátültetett betegnél az immunszuppresszió az igen ritkán előforduló mikofenolsav + mTOR-gátló + kortikoszteroid hármas vagy ezek közül egyet kihagyva

1. táblázat | A máj- és veseátültetettek immunszuppressziójának készítményei

Hatásmechanizmus	Törzskönyvi név	Forgalomban használt készítmények	Kiszerezések, mg	Az adagolás ideje
Kalcineurinhibitor	Ciklosporin	Sandimmun Neoral®	10; 25; 50; 100	Napi 2x
	Takrolimusz	Prograf®	0,5; 1; 5	Napi 2x
		Advagraf®*	0,5; 1; 3; 5	Napi 1x
		Envarsus®*	0,75; 1; 4	Napi 1x
Lymphocytaproliferáció-gátlók				
Szelektív	Mikofenolsav (morfolin-etil-észter, MMF)	CellCept®	250; 500	Napi 2x
		Myfenax®	250; 500	Napi 2x
	Mikofenolsav (nátriumsó, enteroszolvens)	Myfortic®	180; 360	Napi 2x
Nem szelektív	Azatioprin	Imuran®	25; 50	Napi 1x
mTOR-gátlók	Everolimusz	Certican®	0,25; 0,5; 0,75	Napi 2x
	Szirolimusz	Rapamune®	0,5; 1; 2	Napi 1x

*Megjegyzés: az Advagraf® és az Envarsus® nem dózisekvivalensek!

MMF = mikofenolat-mofetil; mTOR = a rapamicin célpontja emlősökben

kettős terápia is csak a transzplantációs centrummal történt egyeztetés alapján csökkenthető.

Az immunszuppresszió módosítására és a kívánt gyógyszer mélyszintekre részletes útmutató található a 2. táblázatban.

Szervezési szempontok

A fentebb felsorolt szűk terápiás ablakú szerek maradék vérszintjének (azaz a reggeli dózis bevétele előtt mért mélyszintnek) a mérése elengedhetetlen a megfelelő immunszuppresszív kezelés ellenőrzéséhez és fenntartásához. A COVID-19 kezelése során a gyógyszerek szintje megváltozhat az esetleges dóziscsökkentés következményeként, az antimikrobás kezelés gyógyszerkölcsonhatásai miatt, továbbá az esetlegesen megváltozott máj- vagy vesefunkció, lélegeztetés stb. miatt.

Az immunszuppresszív gyógyszer maradék vérszintjének méréséhez 1 darab EDTA-s (lila kupakos, vérképes) csőbe vett vérminta szükséges, amely 72 órán át tárolható +4 °C-on hűtőben (tehát **NEM lefagyaszta**). Így külső intézményben vagy területen ambulanter levett és klinikára szállított vérminta is alkalmas lehet a gyógyszer szint meghatározására. A mérést a vese- vagy májtranszplantált beteget gondozó egyetemi centrumban végzik, cél-

szerűen előzetes egyeztetést követően, és az adott klinika az eredmény értékelésében is segít.

Az immunszuppresszió miatt a *CMV-fertőzés* a vese-transzplantált betegek körében súlyosabb formában, akár szisztémás, több szervrendszert is érintő megbetegedésként fordulhat elő, mely többek között a máj- vagy vesegraft funkcióját is ronthatja. A *CMV-fertőzésen át nem esett betegek kockázata fokozott a primer infekcióra CMV-szeropozitív donor esetén*, de a betegségen már korábban átesett transzplantáltakban *szekunder módon CMV-reaktiváció is kialakulhat*. Ennek megelőzésére ezeket a nagy, illetve közepes rizikójú betegeket valgan-ciklovir profilaxisban részesítjük a vesetranszplantációt követő 100 napban. A CMV diagnosztikájában és kezelése eredményességének megítélésében a *PCR-meghatározás* segít. Ehhez is 1 darab EDTA-s (lila kupakos) csőbe levett vérmintára van szükség, a csövet +4 °C-on hűtőben (tehát **NEM lefagyaszta**) tárolva a vírusmeghatározás 24 órán belül történhet. Amennyiben ez 24 órán belül nem oldható meg, centrifugálás után a plazmát le kell fagyasztani. A mérést előzetes egyeztetés alapján a vesetranszplantált beteget gondozó centrumban lehet elvégezteni, illetve a centrum ennek értékelésében is segít. (Az egyes központok elérhetősége a 3. táblázatban található.)

2. táblázat | Javaslat az immunszuppresszió módosítására tünetekkel járó COVID-19 során vese- és májátültetett betegek esetében

	Életkor<60 év	Életkor>60 év
Tünetek tüdőérintettség nélkül	<ul style="list-style-type: none"> Nem szükséges változtatni CNI- és mTOR-dózis optimalizálása vérszint alapján: <ul style="list-style-type: none"> takrolimusz: 4–6 ng/ml ciklosporin: 60–80 ng/ml sziirolimusz és everolimusz: 2,5–4 ng/ml Vérszintellenőrzés heti 2–3x Kortikoszteroid változatlan 	<ul style="list-style-type: none"> Mikofenolsav elhagyása Azatioprin elhagyása, ha nincs immunológiai alapbetegség Szirolimusz és everolimusz elhagyása, kivéve, ha CNI-mentes terápia van (vérszint 2,5–4 ng/ml) CNI-dózis optimalizálása vérszint alapján: <ul style="list-style-type: none"> takrolimusz: 4–6 ng/ml ciklosporin: 60–80 ng/ml Vérszintellenőrzés heti 2–3x Kortikoszteroid változatlan
Tünetek radiológiailag igazolt tüdőérintettséggel		
<i>Nincs hypoxia, tartós láz</i>	<ul style="list-style-type: none"> Mikofenolsav elhagyása Azatioprin elhagyása Szirolimusz és everolimusz elhagyása CNI-dózis optimalizálása vérszint alapján: <ul style="list-style-type: none"> takrolimusz: 3–5 ng/ml ciklosporin: 50–60 ng/ml Kortikoszteroid változatlan 	<ul style="list-style-type: none"> Mikofenolsav elhagyása Azatioprin elhagyása Szirolimusz és everolimusz elhagyása Vesetranszplantáltaknál CNI elhagyása Májtranszplantáltaknál CNI-dózis optimalizálása vérszint alapján: <ul style="list-style-type: none"> takrolimusz: 3–5 ng/ml ciklosporin: 50–60 ng/ml Kortikoszteroidnövelés: 2 × 10 mg prednizolon vagy azzal ekvivalens metilprednizolon, hidrokortizon
<i>Hypoxia esetén</i>	<ul style="list-style-type: none"> Vesetranszplantáltaknál CNI elhagyása Májtranszplantáltaknál CNI-dózis optimalizálása vérszint alapján: <ul style="list-style-type: none"> takrolimusz: 3–5 ng/ml ciklosporin: 50–60 ng/ml Kortikoszteroid: 2 × 10 mg prednizolon vagy azzal ekvivalens metilprednizolon, hidrokortizon 	<ul style="list-style-type: none"> Vesetranszplantáltaknál CNI elhagyása Májtranszplantáltaknál CNI-dózis optimalizálása vérszint alapján: <ul style="list-style-type: none"> takrolimusz: 3–5 ng/ml ciklosporin: 50–60 ng/ml Kortikoszteroid: 2 × 10 mg prednizolon vagy azzal ekvivalens metilprednizolon, hidrokortizon

CNI = kalcineurininhibitor; COVID-19 = koronavírus-betegség 2019; mTOR = a rapamicin célpontja emlősökben

3. táblázat | A vesetranszplantációt végző és a veseátültetett betegeket gondozó centrumok elérhetősége. A beteget gondozó orvos munkaidőben elérhető, illetve ügyeleti időben az **ügyeletet ellátó** kolléga tud segítséget nyújtani

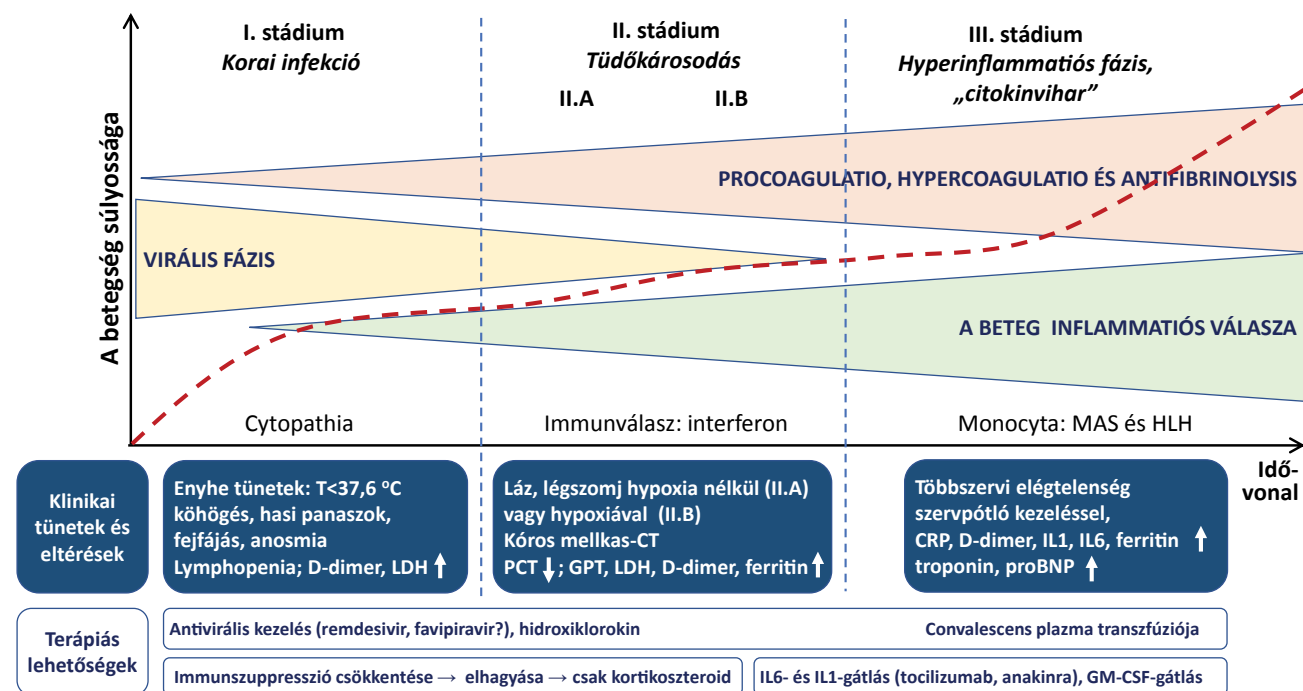
Transzplantációs központ	Cím	Telefonszám	Internetes elérhetőség
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Transzplantációs és Sebészeti Klinika (Máj- és vesetranszplantációs központ)	1082 Budapest, Baross u. 23.	Telefon: +36-1-267-6000 (Az ügyeletet nefrológust lehet kérni.) Fax: +36-1-317-0964	http://semmelweis.hu/transzplant/ http://semmelweis.hu/transzplant/a-klínika-bemutatasa/klínikank-munka-tarsai/
Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Sebészeti Klinika, Vesetranszplantációs Központ	4012 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22.	Telefon: +36-52-255-770 Fax: +36-52-255-098	https://klinikaikozpont.unideb.hu/bemutakozas-sebeszeti-klínika https://klinikaikozpont.unideb.hu/szakrendeles-kereso#d149
Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Klinikai Központ, Sebészeti Klinika, Transzplantációs Osztály	7624 Pécs, Ifjúság útja 13.	Telefon: +36-72-536-128 Fax: +36-72-503-678	https://aok.pte.hu/hu/egyseg/index/280 https://aok.pte.hu/hu/egyseg/280/betegellatas
Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Sebészeti Klinika, Transzplantációs Osztály	6720 Szeged, Semmelweis u. 8.	Telefon: +36-62-545-476 Fax: +36-62-545-702	http://www.surg.szote.u-szeged.hu/ http://www.surg.szote.u-szeged.hu/ambulanciak/

ÁOK = Általános Orvostudományi Kar

Máj- és vesetranszplantáltak COVID-19-megbetegedésének kezelése

A betegek kezelésének körülményeit meghatározzák a mindenkor aktuális és hatályos rendelkezések, mindazonáltal ismét felhívjuk a figyelmet arra, hogy a COVID-osztályon belül a transzplantáltak izolációja javasolt az egyéb bakteriális, gombás fertőzések elkerülése érdekében.

A folyamatosan növekvő klinikai tapasztalatok alapján a COVID-19 lefolyásának három fázisát különíthetjük el [31]. Az első, korai fázisban a meglehetősen változatos tünettan és szervi megjelenés háttérében a vírus cytopathiás hatása dominál, a második fázisban megjelenik az interferonvezérelt antivirális immunválasz, annak hátrányos, járulékos szövetkárosító hatásával. A betegség harmadik fázisaként a macrophag-monocyta rendszer speciális, elhúzódó interferon-túlprodukcója beindítja az



1. ábra | A COVID-19 egyes stádiumainak és klinikai lefolyásának áttekintése ([31] alapján, módosítva)

COVID-19 = koronavírus-betegség 2019; CRP = C-reaktív protein; CT = számítógépes tomográfia; GM-CSF = granulocytá-macrophag kolónia stimuló faktor; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; HLH = haemophagocytás lymphohistiocytosis; IL1 = interleukin-1; IL6 = interleukin-6; LDH = laktát-dehidrogenáz; MAS = macrophagaktivációs szindróma; PCT = prokalcitonin; proBNP = pro-B natriureticus peptid; T = testhőmérséklet

irodalomban „citokinvihar”-nak is nevezett hyperinflammációs szindrómát (HIS), amely szoros klinikai hasonlóságot mutat a macrophagaktivációs szindrómával (MAS) és a reaktív, másodlagos haemophagocytás lymphohistocytosisal (HLH). A kialakuló súlyos diffúz tüdőkárosodás, valamint a microthrombusok képződéséhez vezető véralvadási zavar általában fatális következményekkel jár [32–34]. Az első két fázisban a megfelelő antivirális készítmények és az optimális tüneti terápia, míg a harmadik fázisban a „citokinvihar” terápia kap nagyobb hang-

súlyt a többnyire kialakuló többszervi elégtelenség szupportív terápia mellett (1. ábra).

A COVID-19-terápiában használt készítmények jellemzőit és gyógyszerköölcsönhatásait a 4. táblázatban mutatjuk be.

A kedvező kimenetelt segítheti a megfelelő tüneti terápia választása. Lázcsillapításra és analgetikumként a paracetamol preferált, bár az ibuprofén és más, nemszteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) készítmények hátrányos hatását későbbi vizsgálatok nem igazolták. Az újabb is-

4. táblázat | A máj- és vesetranszplantált betegek COVID-19-megbetegedésének kezelésére szóba jövő készítmények

	Hatásmechanizmus	Az eGFR alapján dózismódosítás	Mellékhatás, kontraindikáció	Elérhetőség, klinikai alkalmazás
Törzskönyvezett, „off-label” használt szerek				
Klorokin <i>Delagi®</i> 1g p.o telítés, majd 1 × 500 mg/nap <i>per os</i> 5–10 napig	Lizomotrop aktiváció, <i>enzimek szulfhidril csoportjával kapcsolat; endosomal pH-emelkedés, receptor „recycling”; citokin és egyéb mediátorok csökkent termelődése; TLR gátlása gátolja az ACE2-receptor-vírus kölcsönhatást és a vírus sejtbe jutását</i>	Vesekárosodás esetén a plazmakoncentráció nő. Súlyos vesekárosodás esetén <i>dóziscsökkentés</i> szükséges eGFR<10 ml/min esetén 50%-kal	<i>Akut cardiotoxicitás (arrhythmia, hosszú QT), emiatt takrolimuszal kerülendő – idegrendszeri hatások (epilepszia), hasi görcsök, hasmenés, hányinger, hányás, retinopathia, keratopathia, myopathia, viszketés, porphyrogen, psoriasis aktiválódása, vakcinák immunogenitását befolyásolhatja</i>	„Off-label” OGYÉI-gyógyszertörzs [#]
Hidroxiklorokin <i>Plaquenil®</i> 2 × 400 mg/első nap <i>per os</i> , majd 2 × 200 mg/nap <i>per os</i> 5–7 napig	Ugyanaz, mint a klorokin	Vesekárosodás esetén a plazmakoncentráció nő. Súlyos vesekárosodás esetén <i>dóziscsökkentés</i> szükséges	A hypoglykaemia gyakoribb, <i>akut cardiotoxicitás (arrhythmia, hosszú QT)</i> , krónikus cardiomyopathia	„Off-label” OGYÉI-gyógyszertörzs [#]
Vizsgálati készítmény antivirális terápia				
Remdesivir 200 mg iv., majd 9 napig 100 mg iv.	RNS-polimeráz-gátló	Nem ürül renalisán, dózismódosítás eGFR>30 ml nem kell	<i>emelkedett májenzimek (GPT), hasmenés, hányás, kiütés, hypotonia, eGFR<30 ml/min alatt nem vizsgált – kontraindikált</i>	A gyártótól, klinikai vizsgálatban igényelhető. Az FDA 2020. 05. 01-jén engedélyezte
Favipiravir <i>T-705, Avigan®</i> első napon 2 × 1600 mg <i>per os</i> , utána 2 × 600 mg <i>per os</i> , összesen 5 napig	Pirazinderivátum, RNS-polimeráz-gátló	Nem szükséges	<i>Emelkedett transzaminázok, hasmenés, hyperurikaemia, fehérvérsejtszám-csökkenés, a teofillin a vérszintjét növeli, CYP2C8-gátló, repaglinid vérszintet növel</i>	Magyarországon fejlesztés alatt (R-G), klinikailag nem elérhető; ChiC-TR2000030254
Hyperinflammációs szindróma kezelésére „off-label” készítmény				
Tocilizumab <i>RoActemra® (EU)</i> <i>Actemra® (US)</i> 8 mg/ttkg iv. 1×, majd 12 óra múlva ismételtető 1–3×	IL6-receptor-gátló monoklonális antitest	Nem szükséges	Fokozott hajlam másodlagos infekcióra, thrombocytopenia, <i>tünetmentes májenzim-emelkedés</i>	A gyártótól „compassionate need” kérhető OGYÉI-gyógyszertörzs [#] Folyamatban: ChiC-TR2000029765
Anakinra <i>Kineret®</i> 5 mg/ttkg iv., 12 óránként infúzióban	Humán IL1-receptor-gátló-antagonista	eGFR<30 ml/min esetén 50% dóziscsökkentés	Kontraindikált, ha a neutrophil<1,5 × 10 ⁹ /l. Fokozott hajlam másodlagos infekcióra, tünetmentes májenzim-emelkedés	„Off-label” OGYÉI-gyógyszertörzs [#]

[#]<https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/>

ACE2 = angiotenzin-konvertálóenzim-2; COVID-19 = koronavírus-betegség 2019; eGFR = becsült glomerulusfiltrációs ráta; FDA = az Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; OGYÉI = Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet; RNS = ribonukleinsav

meretek és a még publikáció alatt álló saját adatok alapján már érdemes a betegség első stádiumában, a klinikai tünetek megjelenését követően LMWH-val thromboprofilaxist kezdeni, és ezt napi 1×100 mg acetilszalicilsav adásával kiegészíteni. A beteg állapotának romlása, kórházi felvétele esetén a már otthonában megkezdett LMWH-profilaxist terápiás dózisúra kell módosítani [35]. A betegség kezdetétől fogva előnyösnek látszik a sztatin-származékok használata, endothelstabilizáló és immunmoduláns hatásuk miatt. A szimvasztatinnal elért korábbi eredmények alapján a jelenlegi nemzetközi protokollok napi 40 mg atorvasztatin adását preferálják [30], de arra vigyázni kell, hogy ennek együtt adása ciklosporinnal ellenjavallt.

Itt kell utalni arra, hogy amíg a szervátültetett a betegség I. és II. stádiumában immunszuppresszióban részesül, addig szigorúan *figyelni kell a szűk terápiás ablakú szerek és a többi gyógyszer esetleges interakcióira*. Ezek a ciklosporin, a takrolimus, az everolimus és a szirolimusz törzskönyvi előírataiban részletesen szerepelnek, néhányra azonban itt is érdemes utalni. Az azitromicin kivételével a makrolid antibiotikumok, mint például a klaritromicin, mindegyik gyógyszer vérszintjét erősen megemelik a metabolizmusuk gátlásával. Hasonló a helyzet az „azol” származék gombaellenes készítményekkel, mint a flukonazol, itraconazol, vorikonazol. Ezek használata esetén a gyógyszerdózisokat akár 60–80%-kal csökkenteni kell, lehetőleg vérszintkontroll mellett. Hasonló jelentős gyógyszerexponáció-növekedéshez vezethet a CYP3A4 (cytochrome P450 family 3 subfamily A member 4) gátlásával a verapamil és a diltiazem adása és a bélfal enterocytáinak ABCB1- (ATP-binding cassette sub-family B member 1) gátlásával a karvedilol is. A vérszinteket viszont jelentősen csökkenthetik a CYP3A4-enzim-induktorok, mint például a rifampicin, a karbamazepin, a fenitoin és a ma már nemigen használt fenobarbitál. Alkalmazásuk esetén szintén szükséges a vérszint-meghatározás a megfelelő dózisznövelésekhez [36].

Az ACEI- és ARB-készítmények alkalmazhatóságát kezdetben számos vita övezte, mivel ismertté vált, hogy a SARS-CoV-2 a sejtbe jutásához specifikusan a sejtmembrán ACE2-receptorát használja. A cikk megírásának idejére konszenzus alakult ki: minden érintett nemzetközi tudományos társaság és a Magyar Hypertonia Társaság jelenlegi ajánlása alapján is a RAAS-ra ható antihipertenzív szerek módosítása vagy elhagyása a COVID-19 kapcsán evidencia hiányában nem javasolt [37, 38]. Akut vesekárosodás esetén a RAAS-gátlók átmeneti felfüggesztése a betegség második és harmadik fázisában továbbra is javasolt a vese vérátáramlásának megőrzésére [29, 30].

Tüdőinfiltrátum esetén korábban közölt eredmények alapján később sok esetben kombináltak azitromicint hidroxiklorokinnal, ezeket a jó tapasztalatokat azonban nem sikerült megismételni [30, 39].

A COVID-19 kezelésére a transzplantáltaknak is adhatók a betegség első két fázisában antivirális készítmények, amíg a harmadik fázisban ezek jelentősége kérdéses, a kimenetel elsősorban a HIS kontroll alatt tartásától függ. Jelenleg minden, a COVID-19 kezelésére szóba jövő készítmény csak „off-label” (indikáción túl) alkalmazható [40]. A folyamatban levő vizsgálatok tárháza (<https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis>; <https://clinicaltrials.gov/>) gyorsan változik, a bemutatott adatok a közlemény beadásának napjáig vannak összefoglalva.

Az antivirális készítmények egy része más indikációval forgalmazott gyógyszer, ide tartozik a malária kezelésében használt klorokin és a hidroxiklorokin, illetve idesorolható volt a frissebb ajánlásokból már kikerült oszeltamivir és lopinavir/ritonavir (Kaletra®). Az utóbbi kivétele a terápiából megoldotta azt a problémát, hogy a ritonavir az összes, szűk terápiás ablakú készítmény metabolizmusának igen erős gátlója, ezért együttes adásuk ellenjavallt [30].

Több vizsgálat is folyik az RNS (ribonukleinsav)-polimeráz-gátló favipiravirral (Avigan®), amelyet korábban Japánban az influenza kezelésére törzskönyveztek, később az Ebola-vírus és más RNS-vírusok ellen is hatékony volt preklinikai vizsgálatokban [41]. Kínában indítottak egy nem placebokontrollált, nyílt végű klinikai vizsgálatot, melyben favipiravirt adtak inhalációs interferonnal kombinálva, míg a történelmi kontrollcsoport 14 napos lopinavir/ritonavir kezelésben részesült. A favipiravir ágban 4 napos víruselimináció és 91,43%-os javulás volt észlelhető szemben a kontrollcsoport 62,22%-os eredményeivel, tekintettel azonban a vizsgálat felépítésére, a randomizáció hiányára, historikus jellegére és az alacsony esetszámmra, a statisztikai torzítások miatt ezeket az eredményeket egyelőre csak iránymutatásként értékelik [30, 42].

A kezdetben HCV kezelésére sikertelenül fejlesztett remdesivir intracellulárisan adenoazin-trifoszfát-analóggá metabolizálódik, és így válik az RNS-polimeráz enzim inhibitorává. A későbbiekben Ebola-vírus-fertőzött és egészséges egyéneknek adva kedvező klinikai biztonságossági profil igazolódott, de regisztrációjára nem került sor [43]. SARS-CoV-2-vel fertőzött sejtekben profilaktikus és terápiás hatását is igazolták. A COVID-19 kezelésére 65%-ban lélegeztetett vagy ECMO-val kezelt 53 betegnél „engedélyezés előtti használat” alkalmazva 36 esetben tapasztaltak klinikai javulást, megalapozva ezzel a készítmény iránti reményeket [44]. Az USA-ban 2020 februárjában elkezdett, a National Institutes of Health által szponzorált, placebokontrollt alkalmazó, „Adaptive COVID-19 Treatment Trial” (ACTT) időközi analízise során a független bizottság (Data and Safety Monitoring Board) megállapította, hogy a placeboághoz képest a remdesivir 31%-kal gyorsabb gyógyulást eredményezett ($p < 0,001$) 8% halálzási ráta mellett, ami trendjelleggel jobb volt a placeboágnál (11,6%, $p = 0,059$) [45]. Ezek alapján a remdesivirt az USA-ban az

FDA (U.S. Food and Drug Administration) „Emergency Use Authorization”, azaz „szükséges helyzetben használható” alapon engedélyezte a súlyos állapotú betegek kezelésére [46].

A COVID-19 okozta halálozás szempontjából lényeges a betegek 2–5%-ában kialakuló HIS megelőzése az antivirális terápia időben történő elkezdésével, majd fellépése esetén a szupportív terápia mellett a megfelelő gyógyszeres kezelés bevezetése. Ebben a fázisban van létjogosultsága a nagy dózisu kortikoszteroidkezelésnek, és a friss adatok alapján a HIS kialakulásában jelentős szerepet játszó IL6, IL1 és GM-CSF (granulocyt-macrophag kolónia stimuláló faktor) gátlásának [33, 47].

A legtöbb adat az IL6-receptor-gátló monoklonális antitest, a *tocilizumab* adásáról áll rendelkezésre. Kedvező hatásáról sok esettanulmány látott napvilágot, többek között szervátültetett betegekkel kapcsolatosan is. Az első, 21 fős betegkohorsz 2020 februárjában, Kínában részesült két, 12 óra különbséggel adott 8 mg/ttkg intravénás *tocilizumab*terápiában, és az összes – 2 lélegeztetett, 18 oxigénterápiát kapó – beteg kedvezően reagált, beteget nem vesztek el [48]. A Lombardiában zajló járvány egyik gócpontjában, Bresciában 100, HIS-nek megfelelő állapotú beteg részesült *tocilizumab*terápiában két dózis alkalmazásával, és 77%-uk állapota javult vagy stabilizálódott. A korábban is sok beteget ellátó orvoscsoport a HIS kezelésére a *tocilizumab* használatát egyértelműen eredményesnek tartotta [49].

A HIS komplex patomechanizmusában az IL1-nek is fontos szerep jut; ennek alapján egy 36 főből álló, igazoltan HIS-nek megfelelő betegcsoport részesült IL1-alfa és -béta-receptor-gátló *anakinra*kezelésben, közülük 7 beteg hagyományos napi 2 × 100 mg subcutan adagot, 29 fertőzött napi egyszeri 5 mg/ttkg intravénás emelt dózist kapott. Az eredményeket korábbi standard hidroxiklorokin- és lopinavir/ritonavir kezelésben részesült 16 beteg eredményeivel hasonlították össze. A hagyományos subcutan adagolással szemben az intenzifikált intravénás kezelést kapó csoport 21 napos túlélése 90% lett a kontrollcsoport 56%-os túlélésével szemben ($p < 0,009$). A szerzők további nagy betegszámú vizsgálat lefolytatását támogatják [50].

Következtetések

Bár a COVID-19 kezelési lehetőségeinek irodalma exponenciálisan nő, a más célra kifejlesztett és rendelkezésre álló antivirális készítményektől, úgy tűnik, nem várható átütő definitív hatékonyság. Egyelőre a máj- és veseátültetettek számára is a betegség megelőzésére törekvés a legfontosabb, amíg célzott és hatékony készítmény vagy jó eredményt adó vakcina forgalomba nem kerül. A COVID-19-ben szenvedő transzplantált beteg esetében a transzplantációs centrummal történt egyeztetés, valamint egyedi mérlegelés alapján csökkentett immunosuppressziós kezelés mellett a szupportív terápia részeként a korai thrombosisprofilaxis és thrombocyt-

aggregáció-gátlás, majd a terápiás antikoagulálás elősegítheti a SARS-CoV-2-fertőzés talaján kialakuló procoagulatio, hypercoagulatio és fibrinolysis „shut down” következtében létrejövő másodlagos graft- és szervkárosodások, egyben a fatális kimenetel megelőzését.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása és a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Minden szerző részt vett az irodalomkutatásban és a publikáció szövegezésében. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóvá hagyta.

Érdekltség: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Korsós A, Kupcsulik S, Lovas A, et al. Diagnostic consideration and bedside estimation of the prognosis in COVID-19 patients. [Diagnosztikus lépések és a betegség prognózisának becslése COVID-19-fertőzött betegeken.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 667–671. [Hungarian]
- [2] Cho HJ, Koo JW, Roh SK, et al. COVID-19 transmission and blood transfusion: a case report. *J Infect Public Health* 2020 May 13. Doi: 10.1016/j.jiph.2020.05.001. [Epub ahead of print]
- [3] Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2020; 369: m1443.
- [4] Ministry of Human Capacities. Handbook of prevention and management of the new coronavirus (SARS-CoV-2) disease (COVID-19). [A 2020. évben azonosított új koronavírus (SARS-CoV-2) okozta fertőzések (COVID-19) megelőzésének és terápiájának kézikönyve.] Emberi Erőforrások Minisztériuma, Budapest, 2020. március 25. Available from: https://mok.hu/public/media/source/kepek/Koronav%20ADrus/Magyar%20Koronav%20K%20C%20A9zik%20B%20nyv_0328_emmi.pdf [accessed: April 11, 2020]. [Hungarian]
- [5] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–1062.
- [6] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1708–1720.
- [7] Lovas A, Hankovszky P, Korsós A, et al. Importance of the imaging techniques in the management of COVID-19-infected patients. [A képalkotó diagnosztika jelentősége a COVID-19-fertőzött betegek ellátásában.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 672–677. [Hungarian]
- [8] Bhoori S, Rossi RE, Citterio D, et al. COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from an Italian transplant centre in Lombardy. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5: 532–533.
- [9] D’Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients: the facts during the third epidemic. *Liver Transpl.* 2020; 26: 832–834.
- [10] Webb GJ, Moon AM, Barnes E, et al. Determining risk factors for mortality in liver transplant patients with COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5: 643–644.
- [11] Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5: 428–430.

- [12] Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8: 475–481. [Correction: *Lancet Respir Med.* 2020; 8: e26.]
- [13] Piroola CJ, Sookoian S. SARS-CoV-2 virus and liver expression of host receptors: putative mechanisms of liver involvement in COVID-19. *Liver Int.* 2020 Apr 30. Doi: 10.1111/liv.14500. [Epub ahead of print]
- [14] Chau TN, Lee KC, Yao H, et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases. *Hepatology* 2004; 39: 302–310.
- [15] Battle D, Soler MJ, Sparks MA, et al. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. *J Am Soc Nephrol.* 2020 May 4. Doi: 10.1681/ASN.2020040419. [Epub ahead of print]
- [16] Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020; 98: 219–227.
- [17] Farkash EA, Wilson AM, Jentzen JM. Ultrastructural evidence for direct renal infection with SARS-CoV-2. *J Am Soc Nephrol.* 2020 May 5. Doi: 10.1681/ASN.2020040432. [Epub ahead of print]
- [18] Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al., on behalf of the Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 98: 209–218.
- [19] Gandolfini I, Delsante M, Fiaccadori E, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2020 Mar 31. Doi: 10.1111/ajt.15891. [Epub ahead of print]
- [20] Wang J, Li X, Cao G, et al. COVID-19 in a kidney transplant patient. *Eur Urol.* 2020; 77: 769–770.
- [21] Huang J, Lin H, Wu Y, et al. COVID-19 in posttransplant patients – report of 2 cases. *Am J Transplant.* 2020 Apr 3. Doi: 10.1111/ajt.15896. [Epub ahead of print]
- [22] Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. Management of patients on dialysis and with kidney transplantation during the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in Brescia, Italy. *Kidney Int Rep.* 2020; 5: 580–585.
- [23] Trujillo H, Caravaca-Fontán F, Sevillano Á, et al. SARS-CoV-2 infection in hospitalized patients with kidney disease. *Kidney Int Rep.* 2020; 5: 905–909.
- [24] Akalin E, Azzi Y, Bartash R, et al. Covid-19 and kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2020; 382: 2475–2477.
- [25] Sánchez-Álvarez JE, Pérez Fontán M, Jiménez Martín C, et al. Status of SARS-CoV-2 infection in patients on renal replacement therapy. Report of the COVID-19 Registry of the Spanish Society of Nephrology (SEN). [Situación de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes en tratamiento renal sustitutivo. Informe del Registro COVID-19 de la Sociedad Española de Nefrología (SEN).] *Nefrología* 2020; 40: 272–278. [Spanish]
- [26] Société Francophone de Transplantation; Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation; Association Française d'Urologie. Reprise de l'activité de greffe rénale adulte en période épidémique de SARS-CoV-2 (Covid-19). Recommendation des sociétés savantes SFT/SFNDT/AFU. Available from: https://www.transplantation-francophone.org/images/public/Reprise_de_lactivite_de_transplantation_renale_adulte_argumentaire_SFT_SFNDT.pdf [accessed: May 14, 2020]. [French]
- [27] American Association for the Study of Liver Diseases. Clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: AASLD expert panel consensus statement. Available from: <https://www.aasld.org/sites/default/files/2020-05/AASLD-COVID19-ClinicalInsights-May142020-FINAL-v2.pdf> [accessed: May 14, 2020].
- [28] British Transplantation Society; The Renal Association. Guidance on the management of transplant recipients diagnosed with or suspected of having COVID19. Updated 24th April 2020. Available from: <https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2020/04/Clinical-management-of-transplants-and-immunosuppression-updated-24th-April-FINAL.pdf> [accessed: April 24, 2020].
- [29] López V, Vázquez T, Alonso-Titos J, et al. Recommendations on management of the SARS-CoV-2 coronavirus pandemic (Covid-19) in kidney transplant patients. *Nefrología* 2020 Apr 3. Doi: 10.1016/j.nefro.2020.03.002. [Epub ahead of print]
- [30] Massachusetts General Hospital COVID-19 Treatment Guidance. May 19, 2020 update. (Version 4.0 5/19/2020 6:00PM.) Available from: <https://www.massgeneral.org/assets/MGH/pdf/news/coronavirus/mass-general-COVID-19-treatment-guidance.pdf> [accessed: May 19, 2020].
- [31] Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020; 39: 405–407.
- [32] Ingraham NE, Lotfi-Emran S, Thielen BK, et al. Immunomodulation in COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020; 8: 544–546.
- [33] Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20: 355–362. [Correction: *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun 2.]
- [34] Henry BM, Vikse J, Benoit S, et al. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: a novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta* 2020; 507: 167–173.
- [35] Zátroch I, Smudla A, Babik B, et al. Procoagulation, hypercoagulation and fibrinolytic “shut down” detected with ClotPro® viscoelastic tests in COVID-19 patients. [Procoagulatio, hypercoagulatio és fibrinolysis „shut down” kimutatása ClotPro® viszkoelasztikus tesztek segítségével COVID-19-betegekben.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 899–907. [Hungarian]
- [36] BC Transplant. Clinical guidelines for transplant medications. Revised Jan 2019. AMB.03.007 Rev11. Available from: <http://www.transplant.bc.ca/Documents/Health%20Professionals/Clinical%20guidelines/Clinical%20Guidelines%20for%20TRANSPLANT%20MEDICATIONS.pdf> [accessed: January 8, 2019].
- [37] Kékes E, Nagy J, Kovács T. COVID-19 infection and RAAS inhibitors. [COVID-19-fertőzés és RAAS-gátlók]. *Hyperton Nephrol.* 2020; 24(1 Klsz): 5–9. [Hungarian]
- [38] Statement of the European Society of Hypertension (ESH) on hypertension, renin-angiotensin system (RAS) blockers and COVID-19. April 15th 2020. Available from: <https://www.eshonline.org/esh-content/uploads/2020/06/Statement-ESH-on-Hypertension-RAS-Blockers-and-COVID-19-Update-April-15-2020.pdf> [accessed: April 15, 2020].
- [39] Fábán Á, László I, Juhász M, et al. Pharmacological options in treating SARS-CoV-2 infection/COVID-19. [Farmakoterápiás lehetőségek SARS-CoV-2-fertőzés/COVID-19-betegség esetén.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 685–688. [Hungarian]
- [40] Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 2020; 323: 1824–1836.
- [41] Scavone C, Brusco S, Bertini M, et al. Current pharmacological treatments for COVID-19: what's next? *Br J Pharmacol.* 2020 Apr 24. Doi: 10.1111/bph.15072. [Epub ahead of print]
- [42] Du YX, Chen XP. Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Apr 4. Doi: 10.1002/cpt.1844. [Epub ahead of print]
- [43] Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med.* 2019; 381: 2293–2303.

- [44] Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382: 2327–2336.
- [45] National Institutes of Health. NIH clinical trial shows remdesivir accelerates recovery from advanced COVID-19. Available from: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19> [accessed: April 29, 2020].
- [46] U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) update: FDA issues emergency use authorization for potential COVID-19 treatment. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment> [accessed: May 1, 2020].
- [47] Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020; 368: 473–474.
- [48] Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 10970–10975.
- [49] Toniati P, Piva S, Cattalini M, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: a single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev.* 2020; 19: 102568.
- [50] Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al, Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2: e325–e331.

(Rempört Ádám dr.,
Budapest, Baross u. 23–25., 1083
e-mail: remportadam@hotmail.com)

„Necessitas ab homine quae vult impetrat.”
(A szükség mindenkitől kieszközli, amit akar.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)