

PHÒNG BỆNH VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN GHÉP THẬN NHIỄM COVID-19

Lê Việt Thắng¹, Đỗ Như Bình¹, Trần Việt Tiến¹, Đỗ Quyết¹

TÓM TẮT

Bệnh nhân (BN) ghép thận dễ nhiễm SARS-CoV-2 do suy giảm hệ thống miễn dịch và phải dùng thuốc ức chế miễn dịch hàng ngày. Bệnh thường tiến triển nặng dẫn đến khó khăn trong việc sử dụng thuốc kháng virus, thuốc kháng viêm và điều chỉnh các thuốc chống thải ghép khi BN nhiễm bệnh. Phòng bệnh bằng các biện pháp thông thường, kết hợp tiêm vaccine là cần thiết để giảm tỷ lệ nhiễm và mức độ nặng của bệnh. Khi BN nhiễm bệnh, cần đánh giá tình trạng bệnh, tùy từng BN sẽ đưa ra biện pháp điều trị cụ thể. Sau khi điều trị khỏi bệnh, BN cần được làm xét nghiệm xác định virus hằng tuần, thời gian cách ly dài hơn để đảm bảo an toàn cho BN và cộng đồng.

* Từ khóa : Ghép thận; COVID-19; Hệ miễn dịch.

Prevention and Treatment of Kidney Transplant Recipients infected COVID-19

Summary

Kidney transplant patients are susceptible to SARS-CoV-2 infection because their immune systems are weakened, and they have to take immunosuppressive drugs daily. The disease is often advanced, making it difficult to use antiviral and anti-inflammatory drugs and control anti-rejection drugs when the patient is infected. Common preventive measures, combined with vaccination, are necessary to reduce the infection rate and severity of the disease. When the patient is infected, it is necessary to assess the patient's condition, depending on each patient, specific treatment methods can be given. After being cured, the patients need to be tested to identify the virus weekly, with a longer isolation period to ensure the safety of the patient and the community.

* *Keywords: Kidney transplant; COVID-19; Immune systems.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Coronavirus 2019 (COVID-19) là một bệnh lý có đặc trưng tổn thương phổi kể lan toả, tiến triển nhanh ở cả hai phổi.

Bệnh do virus Corona-2 gây ra hội chứng hô hấp cấp tính nặng (severe acute respiratory syndrome coronavirus - SARS-CoV-2) trên lâm sàng. Tùy theo mức độ tổn thương, đáp ứng của từng cá thể,

¹Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

Người phản hồi: Lê Việt Thắng (lehangviet@yahoo.co.uk)

Ngày nhận bài: 4/6/2021

Ngày bài báo được đăng: 14/6/2021

bệnh có thể có diễn biến từ nhẹ đến nặng, nhẹ nhất là nhiễm virus không triệu chứng, hoặc có thể chỉ biểu hiện triệu chứng đường hô hấp trên, nặng là hội chứng suy hô hấp cấp tính, BN có thể suy đa tạng, nhiễm khuẩn cơ hội và tử vong. Ở BN có hội chứng suy hô hấp cấp do nhiễm COVID-19, có tới 40% xuất hiện protein niệu bất thường khi nhập viện, có thể kèm theo tổn thương thận cấp. Tổn thương thận cấp là yếu tố tiên lượng nặng và cũng là yếu tố tiên lượng tử vong của bệnh. Nhiễm COVID-19 ở người mắc bệnh thận mạn tính có hoặc chưa có giảm chức năng thận làm tiến triển bệnh thận mạn tính nặng hơn. Ở người mắc bệnh thận mạn tính giai đoạn cuối, tỷ lệ tử vong cao hơn BN không có bệnh thận mắc COVID-19. Trên đối tượng BN sau ghép thận, do phải sử dụng thuốc chống thải ghép, hệ thống đáp ứng miễn dịch suy giảm nên nhóm BN này dễ nhiễm COVID-19 hơn và diễn biến bệnh thường nặng hơn. COVID-19 cũng là nguyên nhân khởi động cho một loại phản ứng cơ thể gây tổn thương thận cấp, nên trên đối tượng BN ghép thận nhiễm COVID-19 có thể mất chức năng thận ghép hoặc diễn biến bệnh nhanh và nặng hơn, cơ thể giảm đáp ứng miễn dịch dẫn đến nguy cơ tử vong cao hơn. Việc phòng nhiễm COVID-19 cho BN sau ghép thận cần được chú ý, khi BN ghép thận mắc COVID-19 cần được điều chỉnh thuốc chống thải ghép và điều trị tích cực, toàn diện. Chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm: *Đề cập đến một số vấn đề cần chú ý trong phòng lây nhiễm, điều chỉnh thuốc chống thải ghép, sử dụng các thuốc kháng virus, cũng như thuốc tăng cường miễn dịch khác khi BN ghép thận mắc COVID-19.*

PHÒNG CHỐNG LÂY NHIỄM COVID-19 Ở BỆNH NHÂN GHÉP THẬN

1. Bệnh nhân ghép thận và nhiễm SARS-CoV-2

Việc sử dụng thuốc ức chế miễn dịch để bảo vệ thận ghép khỏi nguy cơ thải ghép là yếu tố nguy cơ chính của các bệnh nhiễm trùng cơ hội, trong đó có nhiễm COVID-19. Ngoài ra, tuổi cao, đái tháo đường, tăng huyết áp... là những vấn đề tồn tại với tỷ lệ đáng kể, góp phần tăng nguy cơ mắc cũng như tiên lượng tử vong của bệnh. Ở BN ghép tạng nói chung, ghép thận nói riêng, phản ứng miễn dịch suy giảm khi dùng thuốc chống thải ghép nhưng khi đo lượng kháng thể kháng SARS-CoV-2 ở những người nhiễm bệnh không phát hiện ra bất thường lớn. Tuy nhiên, đáp ứng của tế bào T chống SARS-CoV-2 ở BN ghép thận chưa được nghiên cứu rộng rãi.

Tỷ lệ BN tử vong sau ghép thận nhiễm COVID-19 dao động từ 25 - 35%, trong dân số nói chung tỷ lệ này chỉ từ 10 - 20%. Tuy nhiên, cũng có những nghiên cứu cho thấy tỷ lệ BN tử vong ghép thận không khác biệt so với tỷ lệ tử vong nói chung. Điều này cho thấy, tỷ lệ tử vong ở BN ghép thận có thể giảm nếu được phát hiện, điều trị sớm và toàn diện. Hiện nay, chưa có phương pháp điều trị đặc hiệu cho BN nhiễm COVID-19 bao gồm cả nhóm BN ghép thận, do vậy vấn đề phòng nhiễm được đặt lên hàng đầu.

2. Biện pháp phòng ngừa

- Biện pháp chung: Tương tự như đối với dân số chung, việc xác định yếu tố nguy cơ lây nhiễm cụ thể có thể cho phép

tăng cường sự nghiêm ngặt ở một số BN, nhóm BN này cần tuân thủ tuyệt đối các khuyến cáo về dịch tễ.

- Sàng lọc huyết thanh: BN ghép thận nên được đo nồng độ kháng thể chống SARS-CoV-2. Việc đo nồng độ kháng thể cho phép phân tầng nguy cơ lây nhiễm, từ đó có thái độ đúng trong phòng bệnh theo cá thể hoá. Theo một nghiên cứu tại Anh, 855 người ghép thận được đo lượng kháng thể trong máu, kết quả cho thấy có 10,4% BN có kết quả xét nghiệm dương tính với kháng thể SARS-CoV-2, trong khi tỷ lệ này ở dân số chung cùng thời điểm là 13%. Như vậy, nhóm BN ghép thận phải dùng thuốc ức chế miễn dịch liều cao nhưng cũng có nguy cơ lây nhiễm tương tự so với dân số chung và đáp ứng cơ thể sinh kháng thể vẫn tốt.

3. Sử dụng vaccine cho bệnh nhân ghép thận

Ngoài các biện pháp y tế chung, cải thiện khả năng tiếp cận xét nghiệm và phát triển điều trị, tiêm chủng được coi như một công cụ chính để kiểm soát bệnh COVID-19. Một số loại vaccine đã được thử nghiệm trên các đối tượng khác nhau, tuy nhiên chưa được thực hiện trên BN ghép tạng nói chung và ghép thận nói riêng. Do đó, cần có những nghiên cứu cấp thiết để mô tả tính an toàn, khả năng sinh miễn dịch và cuối cùng là hiệu quả của vaccine SARS-CoV-2 đối với những BN này. Vaccine không chỉ bảo vệ cho người được tiêm chủng mà còn có tác dụng với cả cộng đồng khi hạn chế tỷ lệ mắc và lây nhiễm. Do vậy, hướng dẫn hiện hành của nhiều tổ chức chuyên môn khuyến nghị tiêm chủng cho tất cả BN ghép tạng đủ điều kiện sức khoẻ.

Bảng 1: Đặc điểm và tính an toàn của các loại vaccine.

Cấu hình gốc	Tên vaccine (Nhà sản xuất)	Giá thể (Khung bọc)	Giai đoạn phát triển	Chất bổ trợ	An toàn và hiệu quả trong dân số chung	Người ghép thận
mRNA	BNTb162b2 (Pfizer/BioNTech) mRNA-1273 (Moderna)	mRNA được đóng gói trong các hạt nano lipid	Được phép sử dụng khẩn cấp ở Hoa Kỳ và các quốc gia khác	Không có chất bổ trợ, các hạt nano lipid có hoạt tính bổ trợ tự nhiên	- Hiệu quả 95% trong các thử nghiệm pha 3 - Sốc phản vệ đã được báo cáo - Tránh tiêm cho BN dị ứng với thành phần vaccine (polyethylene glycol) - Theo dõi chặt chẽ sau khi dùng thuốc đối với BN có tiền sử sốc phản vệ với bất kỳ loại thực phẩm hoặc thuốc nào	- Không chứa virus sống - Không có bằng chứng về đáp ứng miễn dịch khác ngoài mục tiêu sinh kháng thể trong các thử nghiệm lâm sàng lớn ở giai đoạn 3

TẠP CHÍ Y DƯỢC HỌC QUÂN SỰ SỐ ĐẶC BIỆT CHUYÊN ĐỀ VỀ COVID-19

Cấu hình gốc	Tên vaccine (Nhà sản xuất)	Giá thể (Khung bọc)	Giai đoạn phát triển	Chất bổ trợ	An toàn và hiệu quả trong dân số chung	Người ghép thận
Các vector virus lõi sao chép	AZD122 (Oxford/Astra Zeneca)	Adenovirus người - tinh tinh (ChAdOx1)	Pha 3	Không chất bổ trợ	- Hiệu quả 70 - 90% tùy thuộc vào liều lượng trong các thử nghiệm pha 3 - Biến cố viêm tủy ngang được báo cáo	- Loại bỏ các gen cần thiết để sao chép làm giảm nguy cơ mắc bệnh AdV liên quan đến vaccine - Nguy cơ lý thuyết về sự xuất hiện của loại AdV mới với tiềm năng sao chép thông qua tái tổ hợp tương đồng, mặc dù điều này chưa bao giờ được chứng minh là xảy ra với vaccine AdV-vector
	JNJ7843673 5/Ad26.COV 2.S (Janssen)	Adenovirus người (Ad26)	Pha 3	Không chất bổ trợ	Không biết	
	Convidecia (Ad5-nCov)	Adenovirus người (Ad5)	Được chấp thuận, sử dụng hạn chế ở Trung Quốc	Không chất bổ trợ	Không biết	
	Sputnik V (Gamaleya)	Adenovirus ở người (Ad5 và Ad26 với liều lượng liên tiếp)	Sử dụng sớm ở Nga, Belarus và Argentina	Không chất bổ trợ	Không biết	
Tiểu đơn vị protein	NVX-CoV2373 (Novavax)	Glycoprotein tăng đột biến tái tổ hợp	Pha 3	Hệ thống Matrix-M1 cộng với một chất bổ trợ bổ sung, chưa được đặt tên.	Không biết	Không chứa virus sống. Matrix-M1 chứa saponin QS21 tương tự hệ thống bổ trợ AS01B có trong vaccine Varicella zoster tái tổ hợp
	Công thức protein tái tổ hợp SARS-CoV-2 (GSK/Sanofi)	Protein tăng đột biến tái tổ hợp	Pha 2	Chất bổ trợ AS03	Không biết	Tỷ lệ kháng thể kháng HLA cao ở người ghép thận được chủng ngừa bằng vaccine cúm bổ trợ AS03, nhưng không có mối liên quan giữa phơi nhiễm và thải ghép do AS03
	EpiVacCorona (Vector Institute)	Peptide epitope	Sử dụng ở Nga	Không biết		Dữ liệu hạn chế
Bất hoạt toàn bộ	BBIBP-CoV (Sinopharm) CoronaVac (SinoVac)	Các hạt virus SARS-CoV-2 bất hoạt toàn bộ	Sử dụng hạn chế ở Trung Quốc và các nước khác	Không biết	Không biết	Không chứa virus sống. Dữ liệu hạn chế có sẵn trong tài liệu được đánh giá

Mỗi loại cấu hình gốc (bản chất) của vaccine đều liên quan đến tính an toàn cho người ghép thận.

- Vaccine có thể sử dụng cho BN ghép thận:

+ Vaccine không chứa virus SARS-CoV-2 có khả năng sao chép, được khuyến cáo dùng cho BN suy giảm miễn dịch nói chung, BN ghép thận nói riêng, bởi vì khi tiêm sẽ không mang nguy cơ lây nhiễm SARS-CoV-2 (bảng 1).

+ Vaccine khác đang trong giai đoạn phát triển nâng cao, bao gồm mRNA, tiểu đơn vị protein hoặc vaccine SARS-CoV-2 bất hoạt toàn bộ virus, không chứa virus nguyên vẹn, do đó không mang nguy cơ nhiễm trùng do vaccine cho BN ghép thận.

- Vaccine không nên sử dụng cho BN ghép thận: Vaccine sống (có khả năng sao chép) thường chống chỉ định cho người suy giảm miễn dịch.

- Vaccine cần thận trọng đối với BN ghép thận:

+ Vaccine dựa trên vector virus kết hợp các virus khác ngoài SARS-CoV-2 đang được nghiên cứu ở giai đoạn nâng cao, bao gồm vaccine dựa trên vector adenovirus (AdV) đã được cấp phép ở châu Âu. Các vaccine này bao gồm virion nguyên vẹn, gen mã hóa protein đột biến SARS-CoV-2, một kỹ thuật thúc đẩy khả năng lây nhiễm hiệu quả của vector virus và tăng cường phân phối gen đột biến. Vaccine sử dụng vector virus có chứa virus thiếu khả năng sao chép hoặc virus có khả năng sao chép (bảng 1). Phần lớn các vaccine vector virus trong giai đoạn phát triển tiên tiến nhất bị thiếu hụt khả năng sao chép thông qua việc xóa các gen cần thiết để sao chép. Bằng cách hạn

chế sự sao chép của vector, khả năng mắc bệnh AdV liên quan đến vaccine giảm đi đáng kể. Tuy nhiên, có những cơ chế lý thuyết mà theo đó vaccine dựa trên vector virus thiếu khả năng sao chép có thể trở nên có khả năng sao chép và gây bệnh, đặc biệt ở BN suy giảm miễn dịch. Như vậy, nếu dùng loại vaccine này người bệnh có thể nhiễm AdV, tuy nhiên chưa có báo cáo về tình trạng này.

+ Ngoài ra, có những giả thuyết về nhân bản virus gây bệnh khi sử dụng vaccine dựa trên vector virus thiếu hụt nhân bản được công bố. Tuy nhiên, người bệnh suy giảm miễn dịch vẫn không có chống chỉ định sử dụng loại vaccine này, khi sử dụng BN cần được kiểm soát cẩn thận.

- Một số điểm cần lưu ý khi tiêm:

+ Các chất bổ trợ được sử dụng để tăng cường tính sinh miễn dịch của vaccine cũng gây ra phản ứng viêm không đặc hiệu, do đó có khả năng gây ra đào thải thận ghép cấp tính.

+ Ước chế miễn dịch ở BN ghép thận được dự đoán sẽ làm giảm khả năng sinh miễn dịch của vaccine SARS-CoV-2 và có thể khác nhau tùy theo loại nền vaccine.

+ Bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính giai đoạn cuối có thể có phản ứng mạnh hơn với vaccine trước đó mà không phải sau khi ghép thận, vì vậy, nên tiêm vaccine SARS-CoV-2 trước khi cấy ghép.

+ Nhìn chung, các loại vaccine không được khuyến khích sử dụng ngay sau khi ghép thận do làm giảm khả năng sinh miễn dịch bởi khi ghép BN phải dùng thuốc ức chế miễn dịch liều cao.

+ Nên trì hoãn việc tiêm chủng SARS-CoV-2 cho BN ghép tạng chưa tiêm vaccine

cho đến 3 tháng sau khi cấy ghép hoặc nhận được liệu pháp triệt tiêu tế bào T hoặc tế bào B phù hợp.

+ Đối với BN đã dùng liệu đầu tiên trước khi cấy ghép, nên trì hoãn việc dùng liệu thứ hai cho đến ít nhất 4 tuần sau khi cấy ghép.

Vì phản ứng của người nhận cấy ghép với vaccine có thể chưa tối ưu, do đó cần tuân thủ các biện pháp phòng ngừa không dùng vaccine như sử dụng khẩu trang, vệ sinh tay và giữ khoảng cách ngay cả sau khi tiêm chủng.

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN GHEP THẬN NHIỄM COVID-19

1. Chẩn đoán

- Chẩn đoán xác định nhiễm COVID-19 bằng xét nghiệm PCR. Xét nghiệm này cần được thực hiện trên tất cả BN sau ghép thận có yếu tố dịch tễ, ngay cả khi không có triệu chứng lâm sàng. Cần chú ý lấy mẫu xét nghiệm PCR đúng quy chuẩn.

- Đo lường kháng thể kháng virus trong máu BN cũng có giá trị, vì các kháng thể tồn tại trong máu BN trong nhiều tháng sau nhiễm. Tuy nhiên, phương pháp chẩn đoán này có một số hạn chế: Kết quả đo kháng thể không xác định được virus có đang tồn tại trong BN hay không; một số trường hợp không cho kết quả thực sự chính xác bởi những người ghép thận có thể không sinh kháng thể mặc dù nhiễm bệnh hoặc kháng thể kháng SARS-CoV-2 không tồn tại bền vững và có thể biến mất vài tuần sau khi nhiễm bệnh do bản thân người bệnh ghép thận có hệ miễn dịch yếu.

2. Điều chỉnh thuốc ức chế miễn dịch cho BN ghép thận nhiễm COVID-19

Nhóm phát triển giáo dục, chăm sóc người bệnh ghép thận châu Âu (DESCARTES) đưa ra khuyến cáo về việc điều chỉnh liều thuốc ức chế miễn dịch ở BN ghép thận như sau:

- Thuốc ức chế miễn dịch ở người ghép tạng với COVID-19: Sử dụng thuốc ức chế calcineurin (CNI) có trong phác đồ khuyến cáo điều trị BN sau ghép thận. Thuốc CNI có 2 đặc điểm:

+ Có tiềm năng ức chế SARS-CoV-2, CNI ức chế sự nhân lên của SARS-CoV-2 trong ống nghiệm.

+ CNI có thể hữu ích trong giai đoạn đầu viêm cấp của COVID-19 hoặc trong hội chứng giải phóng cytokine.

Chính vì vậy, khuyến cáo được đưa ra là: “CNI có thể không có hại trong giai đoạn viêm cấp của nhiễm trùng SARS-CoV-2, điều này cũng có thể hiểu tiếp tục sử dụng chúng ở những người ghép tạng”.

- Chỉnh thuốc ức chế miễn dịch khi BN ghép thận nhiễm COVID-19: Những BN có thời gian ghép thận > 3 tháng, không có tiền sử thải ghép cấp có thể gặp và cần được xử trí theo các tình huống sau:

+ Với BN không triệu chứng, không có bằng chứng hoặc nguy cơ nhiễm COVID-19: Không thay đổi loại và liều thuốc ức chế miễn dịch đang sử dụng.

+ Với BN có xét nghiệm COVID-19 (+) không triệu chứng lâm sàng: Cân nhắc giảm/ngừng AZA/MPA/mTORi nếu đang trong liệu trình điều trị 3 thuốc.

+ Với BN nhiễm COVID-19 có biểu hiện nhẹ: BN tỉnh táo, chỉ có các triệu chứng hô hấp trên và/hoặc rối loạn tiêu

hóa nhẹ, nhiệt độ < 38°C, không có các triệu chứng gợi ý viêm phổi COVID-19; nếu có biểu hiện viêm phổi nhưng độ bão hòa oxy vẫn > 95% khi thở không khí phòng, nhịp thở < 25 lần/phút; không có bằng chứng về viêm phổi trên X-quang hoặc cắt lớp vi tính ngực, không cần nhập viện, thuốc ức chế miễn dịch cần điều chỉnh theo các tình huống sau:

. Nếu BN đang dùng phác đồ 3 thuốc: Dừng AZA/MPA/mTORi, duy trì CNI + steroid.

. Nếu BN dùng 2 thuốc (CNI + steroid): Tiếp tục phác đồ này.

. Nếu BN đang dùng CNI + MPA/mTORi: Cân nhắc thay MPA/mTORi bằng steroid liều thấp.

. Nếu BN chỉ dùng MPA/mTORi: Cân nhắc thay MPA hoặc mTORi bằng steroid liều thấp.

Chú ý: Cân nhắc giảm liều CNI nếu không có cải thiện rõ ràng trong 3 - 5 ngày đầu; thận trọng khởi động lại sử dụng thuốc ức chế miễn dịch trước đó 3 - 7 ngày sau khi các triệu chứng đã hết.

+ Với BN viêm phổi nhẹ do COVID-19: BN tỉnh, độ bão hòa oxy 94 - 95% khi thở không khí phòng, nhịp thở 25 - 29 lần/phút; hoặc nghi ngờ tổn thương trên X-quang hoặc cắt lớp vi tính ngực, thuốc ức chế miễn dịch cần được điều chỉnh theo các tình huống sau:

. Bệnh nhân có nguy cơ cao: Tuổi ≥ 70 hoặc mắc các bệnh mạn tính đi kèm hoặc các yếu tố nguy cơ (đái tháo đường, bệnh tim hoặc phổi, hút thuốc nhiều, BMI > 30 kg/m², eGFR < 30 ml/phút/1,73m², điều trị suy giảm tế bào lympho trong vòng 3 đến trước đó 6 tháng), hoặc mắc

các bệnh cấp tính khác: Dừng AZA/MPA/mTORi, dùng CNI và tăng (hoặc bắt đầu steroid) liều 15 - 25 mg/24 giờ. Thận trọng khởi động lại quá trình ức chế miễn dịch trước đó (loại CNI trước đó đã sử dụng) 5 - 10 ngày sau khi các triệu chứng đã hết.

. Bệnh nhân không có nguy cơ cao: Dừng AZA/MPA/mTORi, duy trì liệu pháp CNI + steroid (giảm liều CNI: đạt C0 của CsA: 50 ± 15 ng/ml, của Tac 3 ± 1 ng/ml, tiếp tục steroid liều duy trì).

Chú ý: Những BN bắt đầu điều trị ARV: Ngừng CNI và theo dõi toàn trạng cũng như chức năng thận; thận trọng khởi động lại quá trình ức chế miễn dịch trước đó 5 - 10 ngày sau khi các triệu chứng đã hết.

+ Với BN viêm phổi vừa và nặng: Độ bão hòa oxy < 94% trong không khí phòng, nhịp thở ≥ 30 lần/phút, diễn biến không ổn định hoặc xấu hoặc cần thông khí không xâm nhập hoặc chuyển đến đơn vị chăm sóc đặc biệt (có hoặc không thở máy): Ngừng tất cả các loại thuốc ức chế miễn dịch; tăng hoặc bắt đầu dùng steroid ở mức 15 - 25 mg/24 giờ (hoặc cao hơn tùy theo tình trạng BN).

Chú ý: Cân nhắc tiếp tục CNI liều thấp ở BN có nguy cơ bị đào thải cao hơn (< 1 năm sau khi cấy ghép và/hoặc có nguy cơ miễn dịch cao trước ghép); thận trọng khởi động lại quá trình sử dụng thuốc ức chế miễn dịch trước đó (loại CNI đã dùng trước) 5 - 10 ngày sau khi các triệu chứng đã hết. BN nhiễm COVID-19 có biểu hiện viêm phổi, ngoài hướng dẫn sử dụng phác đồ ức chế miễn dịch cần điều trị toàn diện tùy theo từng BN cụ thể.

3. Một số gợi ý sử dụng thuốc kháng virus và tăng cường miễn dịch

- Điều trị COVID-19 dựa trên thuốc kháng virus ức chế sự sinh sôi của SARS-CoV-2 và thuốc điều hòa miễn dịch ức chế hội chứng viêm cấp có thể gây ra hội chứng suy hô hấp cấp và suy hô hấp đe dọa tính mạng. Về lý thuyết, thuốc kháng virus có thể hiệu quả trong việc hạn chế nhiễm virus nếu được sử dụng trong giai đoạn đầu của bệnh nhiễm trùng, trong khi thuốc điều hòa miễn dịch có thể cho thấy lợi ích khi sử dụng trong giai đoạn sau của nhiễm SARS-CoV-2. Tuy nhiên, khi sử dụng các loại thuốc này cần tuân theo hướng dẫn điều trị của mỗi quốc gia.

- Thuốc kháng COVID-19: Một số loại thuốc được dùng trên BN ghép tạng:

+ Remdesivir: Được tiêm tĩnh mạch, chưa ghi nhận tương tác hại với các thuốc khác, bao gồm cả thuốc ức chế miễn dịch. Thuốc chống chỉ định với BN có MLCT < 30 ml/phút/1,73 m².

+ Hydroxycloquine: Thuốc làm tăng hoạt tính của cyclosporin, tacrolimus và thuốc ức chế mTOR. Vì chloroquine/hydroxycloquine có thời gian bán hủy dài, chỉ được sử dụng từ 5 - 7 ngày nên tốt hơn nhưng không bắt buộc phải tuân theo nồng độ đáy của cyclosporin, tacrolimus và thuốc ức chế mTOR. Mặc dù không có chống chỉ định với BN có MLCT < 30 ml/phút/1,73 m², tuy nhiên cần theo dõi chức năng thận khi sử dụng.

+ Lopinavir - ritonavir và darunavir - cobicistat: Khi điều trị kháng virus bằng thuốc này, cần xem xét giảm liều hay ngừng hoàn toàn CNI và ức chế mTOR.

. Có thể giảm tacrolimus còn 1/20 - 1/50 liều nạp khi BN dùng ritonavir hoặc giảm

xuống 1/10 khi BN dùng cobicistat để duy trì nồng độ đáy ổn định.

. Nếu kế hoạch điều trị ritonavir/cobicistat chỉ trong 5 - 7 ngày, nên ngừng hoàn toàn CNI và mTORis và bắt đầu lại với liều thấp không sớm hơn 24 - 48 giờ sau khi ngừng ritonavir/cobicistat.

. Đối với BN có chỉ định điều trị ritonavir/cobicistat dài hơn (2 tuần), nồng độ tacrolimus trong máu nên được theo dõi hằng ngày và tacrolimus đường uống chỉ với liều 0,5 mg/ngày nếu C0 giảm xuống dưới giới hạn mong muốn (< 5 ng/ml).

. Cần cân nhắc giảm liều hoặc ngừng sử dụng CNI ở BN nhiễm COVID-19 có suy gan.

. Tương tác thuốc với cyclosporin A nhẹ hơn tacrolimus, do vậy việc giảm liều thường là 1/5 để duy trì nồng độ thuốc trong máu hằng định.

. Không cần điều chỉnh liều của lopinavir - ritonavir, darunavir -cobicistat cho người suy thận.

. Mặc dù có những điểm lợi, tuy nhiên theo khuyến cáo của nhóm DESCARTES không nên sử dụng thường xuyên đối với BN ghép thận.

- Thuốc chống viêm: Bên cạnh việc chống lại tình trạng viêm nặng gây tổn thương phổi do viêm và biến chứng huyết khối trong COVID-19, thuốc chống viêm cho người ghép tạng có thể có lợi ích bổ sung là bảo vệ tạng ghép chống lại sự đào thải ở BN đã cắt CNI do bệnh nặng. Tuy nhiên, cần sử dụng một cách thận trọng vì việc ức chế các phản ứng viêm trong trường hợp không có liệu pháp kháng virus hiệu quả có thể gây nhiễm trùng không kiểm soát.

+ Steroid liều cao: Một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng đang kiểm tra tính an toàn/hiệu quả của steroid, tuy nhiên chưa kết thúc nghiên cứu nên không khuyến khích sử dụng rộng rãi. Ngoài ra, để điều trị tình trạng quá viêm gây tổn thương đường hô hấp cấp tính và trường hợp không có giải pháp thay thế khả thi, việc sử dụng steroid liều cao có thể được xem xét tùy từng trường hợp cụ thể, bao gồm cả trên BN ghép thận.

+ Tocilizumab và các kháng thể đơn dòng kháng interleukin (IL)-6/IL-6R khác như sarilumab: Từ kinh nghiệm sử dụng thành công ban đầu tại Trung Quốc và kết quả đang chờ xử lý từ các thử nghiệm lâm sàng khác nhau, tocilizumab hiện là phương pháp điều trị phổ biến nhất được sử dụng để chống lại hội chứng viêm gây tổn thương đường hô hấp sắp xảy ra hoặc đang diễn ra. Trong tình huống này, BN cần cắt mycophenolate/azathioprine/mTORi cùng với CNI trước khi sử dụng tocilizumab. Nên thận trọng khi sử dụng tocilizumab nếu số lượng bạch cầu $< 1.000/mm^3$. Không cần điều chỉnh liều với người suy thận.

+ Globulin miễn dịch: Globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch liều cao được đề xuất sử dụng cho BN ghép thận nhiễm COVID-19 nặng để chống lại tình trạng viêm và kích hoạt nội mô.

- Chiến lược điều trị: Hiện chưa có hướng dẫn cụ thể nào từ các hiệp hội ghép tạng thế giới về phác đồ chuẩn điều trị BN sau ghép nhiễm COVID-19. Có rất nhiều nghiên cứu đang được tiến hành về việc sử dụng các thuốc kháng virus cũng như kháng viêm nhưng chưa đi đến hồi kết. Trong khi đó, chiến lược liệu pháp huyết tương hồi phục và globulin tăng

cường miễn dịch là phương pháp điều trị hứa hẹn nhất trên BN ghép thận nhiễm COVID-19.

THEO DÕI, QUẢN LÝ BỆNH NHÂN GHÉP THẬN SAU NHIỄM COVID-19

1. Thời gian cách ly

Ở BN ghép thận nhiễm COVID-19, trạng thái ức chế miễn dịch có thể liên quan đến nguy cơ nhiễm trùng dai dẳng và lây lan virus cao hơn so với người bình thường. Do vậy, thời gian cách ly ở nhóm BN ghép tạng nên lâu hơn, kết hợp với xét nghiệm virus âm tính cần được lặp lại ít nhất 3 lần, mỗi lần cách nhau 7 ngày. Đặc biệt, việc theo dõi RNA bộ gen và bộ gen phụ được khuyến cáo để loại trừ sự tồn tại của nhiễm SARS-CoV-2, do đã có minh chứng: Tình trạng suy giảm miễn dịch có thể đẩy nhanh quá trình tiến hóa của virus SARS-CoV-2 trong vật chủ và hình thành các biến thể virus mới.

2. Hình thức chăm sóc sức khỏe

Các giải pháp chăm sóc sức khỏe từ xa đã xuất hiện cho phép chăm sóc BN ngoại trú an toàn và hiệu quả nhằm đảm bảo an toàn cho BN. Khi đại dịch tiếp tục và các biến thể lây nhiễm mới của virus xuất hiện nhiều hơn, việc xác định các yếu tố nguy cơ lây nhiễm có thể cho phép phân tầng nguy cơ BN và điều chỉnh các chiến lược phòng ngừa và ưu tiên tiêm chủng ở BN có nguy cơ cao nhất.

Cung cấp thuốc tận nhà, kết hợp với thực hiện triệt để các biện pháp phòng ngừa phổ thông sẽ làm giảm nguy cơ lây nhiễm.

Nhu cầu theo dõi từ xa chức năng thận ghép đã làm nổi bật tầm quan trọng của các dấu ấn sinh học không xâm lấn để chẩn đoán thải ghép cấp tính. Ở BN ghép

thận, biến đổi số lượng nước tiểu là chỉ tiêu cần được theo dõi thường xuyên. Sử dụng mẫu nước tiểu để định lượng các dấu ấn sinh học gián tiếp đánh giá tổn thương thận ghép như: NGAL, KIM-1... hoặc xác định chức năng thận như cystatin C, creatinine niệu... có thể giúp đánh giá thái ghép, từ đó điều chỉnh liều thuốc nạp và đảm bảo liều đầy của các thuốc CNI.

Bảo vệ tối ưu những người được ghép thận trong thời gian bùng phát COVID-19 là một khái niệm đang được sử dụng rộng rãi trên các quốc gia có ghép tạng và cần có nhiều nghiên cứu hơn nữa để hiểu nhu cầu đặc biệt của nhóm dân số này. Trải qua một chặng đường vô cùng thử thách, đại dịch này đã buộc cộng đồng cấy ghép phải xem xét lại các chiến lược và ưu tiên. Cần điều chỉnh số lượng ghép trong thời gian đại dịch để giảm nguy cơ lây nhiễm, thực hiện chăm sóc BN sau cấy ghép tốt hơn.

KẾT LUẬN

Việc sử dụng thuốc ức chế miễn dịch nhằm bảo vệ tạng ghép là yếu tố nguy cơ chính nhiễm COVID-19 ở BN ghép thận.

Phòng chống nhiễm COVID-19 là biện pháp cần thiết cho BN ghép thận: Thực hiện các quy tắc phòng chống chung, kết hợp tiêm vaccine để giảm tỷ lệ nhiễm và mức độ nặng của bệnh nếu có.

Khi BN ghép thận nhiễm COVID-19 (được chẩn đoán xác định bởi xét nghiệm PCR), dựa vào tình trạng, mức độ bệnh có thể thay đổi các phác đồ thuốc chống thải ghép phù hợp, đảm bảo chức phận sống của cơ thể và bảo tồn thận ghép. Cần kết hợp với thuốc kháng virus, kháng viêm và thuốc tăng cường miễn dịch cho người bệnh.

Cần có chương trình quản lý từ xa, theo dõi cách ly dài hơn kết hợp tăng tần suất xét nghiệm COVID-19 đảm bảo người bệnh âm tính được lặp lại nhiều lần với người bệnh mắc COVID-19 đã điều trị khỏi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Heldman MR, Limaye AP. SARS-CoV-2 caccines in kidney transplant recipients: Will they be safe and effective and how will we know? *J Am Soc Nephrol* 2021; 32(5):1021-1024.
2. Johnson KM, Belfer JJ, Peterson GR, et al. Managing COVID-19 in renal transplant recipients: A review of recent literature and case supporting corticosteroid-sparing immunosuppression. *Pharmacotherapy* 2020; 40(6):517-524.
3. Lai Q, Spoletini G, Bianco G, et al. SARS-CoV-2 and immunosuppression: A double-edged sword. *Transpl Infect Dis* 2020; 22(6):e13404.
4. Lum E, Bunnapradist S, Multani A, et al. Spectrum of coronavirus disease 2019 outcomes in kidney transplant recipients: A single-center experience. *Transplant Proc* 2020; 52(9):2654-2658.
5. Maggiore U, Abramowicz D, Crespo M, et al. How should I manage immunosuppression in a kidney transplant patient with COVID-19? An ERA-EDTA DESCARTES expert opinion. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(6):899-904.
6. Riella LV, Azzi JR, Cravedi P. Preventing coronavirus disease 2019 in kidney transplant recipients: Where should we begin? *Nephron* 2021; 145(3):280-284.
7. Willicombe M, Gleeson S, Clarke C, et al. (2020). Identification of patient characteristics associated with SARS-CoV-2 infection and outcome in kidney transplant patients using serological screening. *Transplantation* 2021; 105(1):151-157.