

COVID-19:

Summary of
Emerging discussions in AST outstanding questions
&
AST town hall meetings

日本移植学会 COVID-19対策委員会
熊本赤十字病院 外科 山永成美

*未承認薬の議論が含まれ、全ての薬剤で確立したエビデンスは現時点ではありません。
また、日本移植学会が使用を推奨するものではありません。
上記ご留意の上、ご参照いただきますようお願いいたします。

2020年4月25日

COVID-19の移植患者での特徴

武漢での腎移植患者10例と、その家族10例の比較

Zhu L et al. Euro Urol 2020 <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.039>

重症化しやすい。

(Controlは1割, $p < 0.01$)

移植患者ではウイルス排泄長引く。

(28.4 vs 12.2 days, $p < 0.01$)

退院までが長い。

(35.3 vs 18.8 days, $p < 0.01$)

半分近くが発熱なく、15%は呼吸器症状がない。

移植者の検査陽性率は待機者より低い



COVID-19 PATIENTS 21/02/2020 -22/03/2020



ISS COVID-19 Task force collects **52796** cases of Covid-19+ patients

By crossing these data with the *Italian Transplant Information System* (SIT) we find COVID-19 infection in transplants and waiting list :

- **146** transplanted patients are Covid-19+ - prevalence in transplanted **0.37 %**

HEART	LIVER	PANCREAS	LUNG	KIDNEY	Total transplants
17	21	2	8	103	151

COVID19+ patients

Mean Age **62 year** ; Range (0-100)

Gender F 42% M 58%

Transplanted COVID19+ patients

Mean Age **61 year** ; Range (26-81)

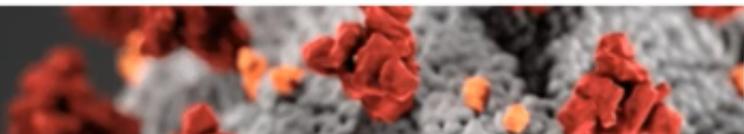
Gender F 23% M 77%

- **73** patients waiting for transplant on 22/03/2020 are Covid-19+ - prevalence in waiting patients **0.86 %**

移植者の陽性率

0.43倍

(待機リスト患者との比)



COVID-19 Town Hall

Massimo Cardillo, MD

Director General

National Transplant Agency, Rome, Italy

臓器移植患者のCOVID-19死亡率 **10-25%**

11% (23/210, multi organ) **World** (*7%)

Kate O et al. Outstanding question in transplantation.

10% (1/10, Kidney) **Wuhan** (*5.6%)

Zhu L et al. Euro Urol 2020 <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.039>

14.3% (1/7, Kidney) **UK** (*13.6%)

Banerjee D et al. Kidney International 2020 <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.018>

15% (10/90) (46K, 17Lu, 13Li, 9H, 5Dual) **NY** (*5.7%)

Pereira M et al. AST town hall meeting vol.2 unpublished <https://www.youtube.com/watch?v=2sGbpACkSBw>

25% (5/20, Kidney) **Italy** (*13.4%)

Alberici F et al. Kidney International 2020 <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.002>

*それぞれの国での死亡率 (worldometer, as of 24Apr2020)

Donor Derived infection

- 論文はないが、移植後早期に生体肝移植ドナー、レシピエントが共に術後3日目に陽性になったケースあり。

Pereira M. AST town hall vol.2

臓器ごとの特性は？

“肺移植患者の早期死亡率が他の臓器より高いかもしれない”

Kates O. AST town hall vol.2

COVID-19 : 3つのPhaseと治療戦略

Viremic Phase

IS調整、抗ウイルス薬

Inflammatory Phase

IL-6 inhibitor、ステロイド

Chronic Phase

合併症予防

二次感染、肺塞栓、出血合併症

**But COVID-19 is not
only a viral
pneumonia...**



COVID-19 Town Hall

Marta Farrero, MD, PhD

Cardiology, Heart failure / Heart transplant unit
(recently converted to COVID Intensivist)
Hospital Clínic, Barcelona, Spain

免疫抑制剤調整

MMF中止、CNI減量、ステロイド増量が多い(*臓器ごとで多少異なる)。

Evについては不明。

移植をする場合は、Depleting therapyを避けることが多い。

Pros

抗HIV薬と併用する際は、CNI offにした方が相互作用がないため良い。

ウイルス増殖抑制、抗体産生を誘導するためには、減らした方が良い。

Cons

免疫抑制剤減量により、サイトカインストームを助長するのでは？

腎移植患者が免疫抑制剤を減量しすぎると、AKIなのか拒絶なのかわかりにくい。

Treatments for transplant patients infected with SARS-CoV-2 (COVID-19)

Compiled by Sarah Hammond and Robin Avery, 4/13/20

AST Outstanding questions Apr 14, 2020 5:15 PM

Remdesivir

Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 (Gilead data)

- Inclusion: Adults with RT PCR+, need for supplemental O2 or O2 sat < 94%, CrCl > 30 ml/min and AST/ALT < x5 normal
 - Remdesivir x 10 days (loading dose of 200 mg IV x1-> 100 mg daily for the following 9 days)
 - Endpoint at Day 28
 - Outcome: Live discharge, 2-point reduction on a 6-point ordinal scale
- N=53
 - Baseline: Invasive ventilation, n=34
 - Noninvasive O2, n=19
 - Median duration of illness = 12 days

Grein et al. NEJM April 10, 2020

慎重に選ばれた患者群であり、ICUに入室した他の報告より死亡率が低い。Remdesivirは安全であるが、効果に関してはまだまだ議論の余地がある。

Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 (Gilead data)

		No. of Patients in Oxygen-Support Group at Baseline (%)			
		Invasive (N=34)	Noninvasive (N=7)	Low-flow oxygen (N=10)	Ambient air (N=2)
Category on ordinal scale →		5	4	3	2
	Death	6 (18)	1 (14)	0	0
	Invasive	9 (26)	1 (14)	0	0
	Noninvasive	3 (9)	0	0	0
	Low-flow oxygen	0	0	0	0
	Ambient air	8 (24)	0	0	0
	Discharged	8 (24)	5 (71)	10 (100)	2 (100)
	Improvement	19 (56)	5 (71)	10 (100)	2 (100)
Category on ordinal scale ↑					

13% mortality overall

Grein et al. NEJM April 10, 2020

Saima Aslam, MD, MS

Associate Professor

Director, Solid Organ Transplant Infectious Diseases
Division of Infectious Diseases and Global Public Health
University of California, San Diego

HCQ

Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: Double blinded RCT China *preprint

Inclusion: RT-PCR+, Chest CT pneumonia, not hypoxic -> MILD disease

Exclusion: Severe/Critical disease, retinopathy, ESLD/ RRT, conduction blocks

N=62 (1:1) [no sample size/power calculation]

Standard: O2+antiviral+antibiotic+Ig +/-steroid

HCQ dose 200 mg BID x 5 days

- 酸素不要なマイルドな患者が対象。
- QT延長などの副作用で休止することが多い。
- AZ+HCQもQT延長。
- High Dose HCQは死亡率高い。 24 Apr JAMA Open

Z Chen et al. www.medrxiv.org.

COVID-19 Town Hall

Saima Aslam, MD, MS

Associate Professor

Director, Solid Organ Transplant Infectious Diseases
Division of Infectious Diseases and Global Public Health
University of California, San Diego

IL-6 inhibitor

Tocilizumab

Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience

- Wuhan, China
- Retrospective, 1/27/20-3/5/20
- N=15
- Critically ill, 7 (others serious/mod)
- 4/7 critically ill survived
- All had elevated IL-6 levels pre-toci

One week follow-up
No clinical details (critical vs serious vs moderate)
No comparator

Luo et al, J Med Virol. 2020 Apr 6.

Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab *preprint abstract

- Wuhan, China
- Severe, critical COVID-19
- Feb 5-14, 2020 No duration of follow-up
- N=20 No details on severity of illness
- one time tocilizumab (?dose) No comparator
- CT scan lesions resorbed in 19/20 (?when?)
- 19/20 discharged home after average 13.5 days

Xu et al, <http://www.chinaxiv.org/abs>

- Tocilizumab 400mg 1回
あるいは12時間後にもう一回
- Cytokine stormが完成する前の
早期投与が最近の傾向
- IL-6 inhibitorを使う前の
High dose steroidは避ける傾向にある
(中国から副作用報告)。
Stress doseのみ。

Saima Aslam, MD, MS

Associate Professor

Director, Solid Organ Transplant Infectious Diseases
Division of Infectious Diseases and Global Public Health
University of California, San Diego

Johns HopkinsのTocilizumab Protocol

低酸素 (未挿管、あるいは挿管後24時間以内)

+

炎症マーカー上昇

(CRP > 10, D-dimer > 1, ferritin > 1000, IL-6 > 100 pg/mL or rapidly rising)

“We have now used tocilizumab in 4 SOT recipients who were hypoxemic, not yet intubated but heading that way, with very elevated inflammatory markers, therefore just on the upswing of the inflammatory phase, and all 4 have had really excellent responses – a couple of these quite amazing, rapid turnarounds in patients who were quickly going downhill. ”

Robin K. Avery MD, Johns Hopkins ID Apr 19, 2020 8:32 AM

使用後はanti-infective prophylaxisをAveryらは推奨(議論の余地あり)

Acyclovir or valacyclovir for HSV/VZV prophylaxis for 3 months

CMV PCR monitoring for 3 months

Check fungal biomarkers beta-d-glucan and serum galactomannan at baseline and repeat if any suggestion of new infection, given emerging reports of aspergillosis post-COVID.)

Antibacterials during hospitalization possible bacterial co-infection.

*日本ならATG後の感覚でVGCV投与、ST合剤投与か？

回復者血清

- ・ 治療として期待される。
- ・ 抗HLA抗体が混入している可能性があるため、感作歴のあるドナーの場合、DSAの有無を事前にチェックすることが重要。

*日本のFFPはTRALI予防でドナーは男性、IVIGは女性由来も入る。

Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts updated 20 March 2020

Page 24 of 27

Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister. No recommendation to use experimental therapy for COVID-19 is made. Drug interaction data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

Immunosuppressants

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

*9 April 2020に免疫抑制剤以外も記載したアップデートあり

<https://www.covid19-druginteractions.org/>

Grossi PA. AST town hall vol.1

vvECMO

Turin Italyからの報告 Dr Vito Fanelli Outstanding questions
Apr 20, 2020 1:10 PM

- 12例これまで施行
 - 54歳 (中央値)、90%以上が男性。EOLIA trial (NCT01470703)
 - 対象：挿管後もPaO₂/FiO₂ ratio<80 for 6 hours or <60 for 3 hours
 - 離脱 5例、継続中 5例、死亡 4例
-
- 抗凝固により多くの致死性の出血性合併症が発症しやすい。

(COVID-19の患者はECMO中に凝固しやすい NY Mai Colvin先生、若手移植医の会Zoom meeting議事録より)

ASTでの議論のまとめ

- ・ 先手必勝。“Do no harm”から“Do something”。
- ・ 免疫抑制剤減量はウイルス増殖抑制、抗体産生のために意義がありそう。拒絶とのバランスで各臓器ごとの調整必要。
- ・ 早期の抗ウイルス薬投与に期待がかかっている。HCQ<REV<<FAV
- ・ Tocilizumabも挿管前の早期使用がトレンド。高容量ステロイドは避け、使用するとしても低用量の傾向にある。