

Marian Klinger

Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii, Uniwersytet Opolski i Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Opolu, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką we Wrocławiu

Przeszczepy narządowe w okresie epidemii COVID-19

Solid-organ transplantation in the period of COVID-19 epidemic

ABSTRACT

COVID-19 significantly changed the approach to the donors and recipients selection for solid-organ transplantation, introducing obligatory lung CT and RT-PCR for virus presence. In a more distant period from transplantation, the prognosis is affected stronger by advanced age and co-morbidities than by immunosuppression. The first step in the modification of the immunosuppressive regimen is the withdrawal of the antipro-

liferative agent and maintenance of calcineurin inhibitor and steroids. Immunosuppressive therapy prolongs virus shedding time but may diminish inflammation intensity, decreasing a frequency the severe manifestations. In life-threatening situations, the immunosuppressive treatment is restricted to glucocorticosteroids.

Forum Nefrol 2020, vol 13, no 2, 93–97

Key words: COVID-19, solid-organ transplantation, donors and recipients selection, prognostic factors, immunosuppressive treatment

WSTĘP

Epidemia gruntownie zmieniła warunki prowadzenia działalności transplantacyjnej, powodując wprowadzenie licznych restrykcji w zakresie organizacji pobierania i przeszczepiania narządów. Zasady obowiązujące w naszym kraju zawarte są w aktualizowanych komunikatach Poltransplantu, z których ostatni pochodzi z 5 maja 2020 roku [1]. Warto zacytować w tym miejscu punkt 9, określający warunki, których spełnienie umożliwia pobranie narządów od dawcy: „Ujemny wynik testu RT-PCR (wykonanego nie dawniej niż przed upływem 72 godzin) oraz ujemny wynik TK klatki piersiowej u dawców z zachowanym krążeniem umożliwia dawstwo i przeszczepienie narządów i tkanek. Obowiązuje ocena innych czynników ryzyka zachorowania i badań w związku z koronawirusem i COVID-19, np. CRP, limfopenia”. Główne kryteria obowiązujące przy kwalifikacji biorcy sformułowano punkcie 18: „Zaleca się wykonanie testów RT-PCR u wszystkich potencjalnych biorców bezpośrednio przed przeszczepieniem. Ich wynik

w przypadku biorców narządów innych niż nerkę będzie najpewniej znany po przeszczepieniu, ale pozwoli prędko wprowadzić leczenie i czynności epidemiologiczne. W przypadku biorców nerek, o ile to możliwe, należy odczekać z zabiegiem do czasu uzyskania wyniku badania. Zaleca się wykonanie badania TK klatki piersiowej u wszystkich biorców bezpośrednio przed przeszczepieniem”. Ponadto przyzywała się na zmiany w zasadach alokacji z preferowaniem biorców z listy regionalnej ośrodka, jednak przy utrzymaniu priorytetu tzw. przeszczepów obowiązkowych. W tym miejscu występuje pewne niedopowiedzenie, ponieważ zalecenie unikania indukcji deplecyjnej wyłącza z kategorii przeszczepów obowiązkowych biorców wysoko immunizowanych (PRA, *panel reactive antibodies* $\geq 80\%$). Statystyki Poltransplantu pokazują, że dynamika przeszczepiania narządów po kwietniowym spadku wraca do normy. W przypadku nerek w styczniu br. wykonano 69 przeszczepów, w kwietniu 32, ale w maju już 44. Sumarycznie dla całości przeszczepów narządowych liczby te wynoszą, odpowiednio, 111, 54 i 69. Bezwzględny wymóg wykonywa-

▶▶ Bezwzględny wymóg wykonywania badania TK klatki piersiowej u dawcy i biorcy opiera się na publikacjach, zgodnie z którymi ponad połowa zakażonych wirusem SARS-CoV-2, jeszcze bez objawów klinicznych, wykazywała zmiany w TK (zagęszczenia typu matowej szyby lub mieszane typu matowej szyby i pęcherzykowe — skonsolidowane) przed wystąpieniem dodatniego wyniku testu RT-PCR◀◀

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Marian Klinger
Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Opolu
al. Witosy 26, 45–401 Opole
tel.: 77 45 20 811
e-mail: klinger@wp.pl
marian.klinger@uni.opole.pl

▶▶ Biorców przeszczepów powszechnie uznaje się za populację podwyższonego ryzyka rozwoju objawowego zakażenia SARS-CoV-2 ze względu na osłabienie odporności przez leczenie immunosupresyjne i występujące współchorobowości: nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, chorobę niedokrwienną serca, zespół metaboliczny ◀◀

▶▶ Wytyczne międzynarodowe umieszczają biorców wysoko immunizowanych w grupie biorców przeszczepów priorytetowych również w erze COVID-19, ale w piśmiennictwie nie można znaleźć żadnego doniesienia o takim przeszczepie z użyciem surowicy antylimfocytarnej. Należy więc rozumieć, że ostateczna decyzja — jak zresztą wszystkie odnoszące się do kwalifikacji/odrzućcia dawcy i biorcy — pozostaje w gestii zespołu transplantacyjnego na podstawie analizy korzyści i zagrożeń w konkretnym przypadku ◀◀

nia badania tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej u dawcy i biorcy opiera się na publikacjach, zgodnie z którymi ponad połowa zakażonych wirusem SARS-CoV-2, jeszcze bez objawów klinicznych, wykazywała zmiany w TK (zagęszczenia typu matowej szyby lub mieszane typu matowej szyby i pęcherzykowe — skonsolidowane) przed wystąpieniem dodatniego wyniku testu reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RT-PCR, *real time polymerase chain reaction*). Zmiany te, choć niespecyficzne, cechują się wysoką czułością, sięgającą 97%, podczas gdy testy RT-PCR mają czułość 70–80%. Tak więc prawidłowy wynik TK ma wysoką negatywną wartość predykcyjną [2, 3]. Kwestią niedookreśloną w przywoływanym już stanowisku Poltransplantu [1] i światowych wytycznych [2] jest postępowanie w odniesieniu do wysoko immunizowanych biorców nerki, tworzących jedną z kategorii przeszczepu obligatoryjnego. Konsultant krajowy w dziedzinie transplantologii zaleca unikanie indukcji deplecyjnej, nie wydał jednak zakazu jej stosowania. Wytyczne międzynarodowe umieszczają biorców wysoko immunizowanych w grupie biorców przeszczepów priorytetowych również w erze COVID-19, ale w piśmiennictwie nie można znaleźć żadnego doniesienia o takim przeszczepie z użyciem surowicy antylimfocytarnej. Należy więc rozumieć, że ostateczna decyzja — jak zresztą wszystkie odnoszące się do kwalifikacji/odrzućcia dawcy i biorcy — pozostaje w gestii zespołu transplantacyjnego na podstawie analizy korzyści i zagrożeń w konkretnym przypadku. Z jednej strony jest to sytuacja kliniczna przykładowego biorcy nerki z PRA ≥ 80 , z historią > 10 dodatnich prób krzyżowych, z ponad 3-letnim czasem oczekiwania i pytanie, czy i kiedy pojawi się dla niego ponowna szansa. Na drugiej szali znajduje się natomiast aktualne ryzyko zakażenia w regionie biorcy. Za niepodważalną należy uznać rekomendację Poltransplantu dotyczącą przekazywania nerki do przeszczepu obligatoryjnego do ośrodka, który zakwalifikował biorcę.

OBRAZ KLINICZNY I PRZEBIEG ZAKAŻENIA SARS-CoV-2 U BIORCÓW PRZESZCZEPÓW NARZĄDOWYCH

Biorców przeszczepów powszechnie uznaje się za populację podwyższonego ryzyka rozwoju objawowego zakażenia SARS-CoV-2 ze względu na osłabienie odporności przez leczenie immunosupresyjne i występują-

ce współchorobowości: nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, chorobę niedokrwienną serca, zespół metaboliczny. Objawy są zbliżone do tych, które charakteryzują populację ogólną: gorączka, duszność, nieproduktywny kaszel. W grupie biorców przeszczepów częściej niż w populacji ogólnej dominuje zajęcie przewodu pokarmowego z ciężką, wywołującą odwodnienie biegunką. W sposób typowy dla zakażeń wirusowych umiarkowanie rośnie stężenie białka ostrej fazy (CRP, *C-reactive protein*) (w jednej z serii przypadków 30–80 mg/l), przy prawidłowym stężeniu prokalcytoniny. Czynniki negatywnego rokowania są: głęboka limfopenia, ostry wzrost stężenia troponiny (marker zajęcia mięśnia sercowego), ferrytyny (wskaźnik rozpadu komórek w reakcji zapalnej), d-dimerów (wskaźnik wykrzepiania we włósniczkach). Te ogólne stwierdzenia wywodzą się ze szczegółowych obserwacji. Autorzy amerykańscy przedstawili 4 chorych z funkcjonującymi ponad 20 lat przeszczepami nerki, wątroby, płuc i serca [4]. Pacjentka po przeszczepie płuca chorowała dodatkowo na niewydolność serca i była w programie dializ otrzewnowych z powodu schyłkowej niewydolności nerek. Wszyscy przeżyli zakażenie SARS-CoV-2 mimo ciężkich współchorobowości i dojrzałego wieku w przedziale 53–74 lat. U 2 spośród nich obok typowej manifestacji oddechowej miało miejsce zajęcie przewodu pokarmowego z wymiotami i biegunką. 53-letnia biorczyni płuc i 74-letni biorca serca nie byli hospitalizowani. U żadnego z pacjentów nie zaszła konieczność intubacji. U żadnego z biorców nie odstawiono inhibitora kalcyneuryny (takrolimus/cyklosporyna). U biorcy przeszczepu nerki odstawiono mykofenolan mofetylu i wprowadzono prednizon w dawce 10 mg. Tylko biorca wątroby otrzymał eksperymentalną terapię hydroksychlorochiną. Warto podkreślić, że biorców nerki i wątroby wypisywano do leczenia ambulatoryjnego przy poprawie klinicznej, ale bez negatywizacji testów PCR na obecność SARS-CoV-2. U biorcy nerki eliminację wirusa stwierdzono ambulatoryjnie dopiero w 39. dniu od wystąpienia pierwszych objawów zakażenia. W dyskusji autorzy wysuwają przypuszczenie, że wieloletnia podtrzymująca immunosupresja z użyciem inhibitora kalcyneuryny z jednej strony, osłabiając układ odpornościowy, wydłużała czas eliminacji wirusa, ale z drugiej zmniejszała natężenie reakcji zapalnej, wskutek czego nie rozwijała się najcięższa postać ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, *acute respiratory distress syn-*

drome), wymagająca intubacji i zastosowania respiratora. Zespół brytyjski opublikował bieżące obserwacje 7 biorców przeszczepu nerki w wieku 45–69 lat [5]. Spostrzeżenia z tej pracy potwierdzają, że im dłuższy czas minął od przeszczepienia, tym łagodniejszy jest przebieg zakażenia SARS-CoV-2: 2 biorców z wieloletnim przeszczepem (30 i 7 lat) nie wymagało hospitalizacji, pozostałych 5 było leczonych w szpitalu, w tym 4 w warunkach oddziału intensywnej terapii. Byli to biorcy 3 lata, 17 miesięcy, 12 miesięcy, 4 miesiące i 14 dni od zabiegu przeszczepienia nerki. Wystąpił 1 zgon — u biorczynie będącej 12 miesięcy po przeszczepie nerki, obciążonej cukrzycą — którego bezpośrednią przyczynę stanowiło powikłanie septyczne w stanie oddechowej stabilizacji. W postępowaniu terapeutycznym u biorców hospitalizowanych zmniejszono dawki takrolimusu w sytuacji ostrego spadku filtracji kłębuszkowej, odstawiano mykofenolan mofetylu i zwiększano dawki glikokortykosteroidów, a więc podejmowano działania zgodne z podejściem w przypadku biorców z ciężkimi zakażeniami o etiologii innej niż SARS-CoV-2. Przy takim podejściu biorczynie będąca 14 dni po przeszczepieniu uzyskała poprawę oddechową dzięki tlenoterapii, bez konieczności wentylacji mechanicznej. Dwie biorczynie nerki w 4 miesiące i w 14 dni od zabiegu otrzymało narząd już w okresie trwania pandemii. W tym czasie wykonano 32 zabiegi przeszczepienia nerki. Daje to pewien wgląd w skalę zagrożenia epidemiologicznego.

Podobną charakterystykę kliniczną miała grupa 10 biorców przeszczepu nerki pochodząca z pierwotnego centrum epidemii w Wuhan. Biorcy od 6 miesięcy do 12 lat po przeszczepieniu cechowali się zmiennie dłuższym czasem zakaźności niż osoby z populacji ogólnej ($28,4 \pm 9,3$ dnia wobec $12,2 \pm 4,6$ dnia), ale rokowanie okazało się dobre: 9 biorców wyzdrowiało z zapalenia płuc bez ubytku filtracji, 1 zmarł [6].

Zdecydowanie mniej pomyślny przebieg obserwowano u 18 hiszpańskich biorców przeszczepów narządowych, 8 po przeszczepieniu nerki, 6 po przeszczepieniu wątroby i 4 po przeszczepieniu serca w wieku $71,0 \pm 12,8$ roku, z medianą czasu od transplantacji 9,3 roku. Mediana czasu obserwacji od początkowych objawów w chwili oddania materiałów do druku wynosiła 18 dni. W tym okresie 5 biorców (27,8%) zmarło, a spośród 13 żyjących u 4 rozwinęła się progresywna niewydolność oddechowa, 1 znajdował się w sta-

nie poprawy, a 8 (61,5%) zostało wypisanych do domu. Biorcy o niepomyślnym przebiegu zakażenia odznaczali się wyższymi stężeniami CRP w porównaniu z pacjentami, których stan uległ poprawie [7].

W leczeniu zakażenia SARS-CoV-2 podejmowane są próby terapii eksperymentalnych lekami przeciwwirusowymi, głównie znanymi ze skuteczności w zakażeniu ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), oraz hydroksychlorochiną i chlorochiną. Leki te mogą wchodzić w istotne interakcje z takrolimusem i innymi preparatami immunosupresyjnymi. Przegląd tych interakcji, które muszą być uwzględniane przy podejmowaniu leczenia, prezentują w swoim opracowaniu przeglądowym Elens i wsp. [8]. Dla przykładu, przy podawaniu lopinawiru/rytonawiru oraz darunawiru dawkę takrolimusu należy zmniejszyć do 0,5–1 mg raz w tygodniu i ściśle monitorować jego stężenie. Wynika to z faktu, że wymienione inhibitory proteaz wirusowych jednocześnie silnie hamują cytochrom 450. W połączeniu z preparatami chlorochiny takrolimus może zwiększyć wydłużenie odcinka QT, skutkujące niebezpiecznymi komorowymi zaburzeniami akcji serca. W odniesieniu do innych leków, takich jak: fawipirawir, remdesiwir, tocilizumab, brak jest informacji o zakresie interakcji z takrolimusem i w przypadku ich stosowania pozostaje skrupulatne kontrolowanie jego stężenia.

Wcześniej wspomniano o zasadzie niestawiania inhibitora kalcyneuryny u biorców przeszczepów — z wyjątkiem stanów krytycznych. W tym kontekście warta uwagi jest informacja, że SARS-CoV-2 wykorzystuje podczas rozprzestrzeniania się w organizmie szlaki wewnątrzkomórkowe hamowane przez inhibitory kalcyneuryny, rodzinę cyklofilin hamowaną przez cyklosporynę i białka wiążące FK506 — takrolimus. Oba inhibitory kalcyneuryny mogą więc wywierać działanie przeciwwirusowe, choć na razie jest to wyłącznie hipoteza pochodząca z badań doświadczalnych [9].

OSTRE POGORSZENIE FILTRACJI KŁĘBUSZKOWEJ W PRZEBIEGU ZAKAŻENIA SARS-CoV-2

Częstym zjawiskiem jest występowanie u biorców przeszczepu nerki i innych narządów przewlekłej choroby nerek. Sprawia to, że są oni szczególnie podatni na ostre uszkodzenie nerek w przebiegu ciężkiego zakażenia SARS-CoV-2, które może się nakładać

▶▶W postępowaniu terapeutycznym u biorców hospitalizowanych zmniejszono dawki takrolimusu w sytuacji ostrego spadku filtracji kłębuszkowej, odstawiano mykofenolan mofetylu i zwiększano dawki glikokortykosteroidów, a więc podejmowano działania zgodne z podejściem w przypadku biorców z ciężkimi zakażeniami o etiologii innej niż SARS-CoV-2◀◀

▶▶W leczeniu zakażenia SARS-CoV-2 podejmowane są próby terapii eksperymentalnych lekami przeciwwirusowymi, głównie znanymi ze skuteczności w zakażeniu HIV oraz hydroksychlorochiną i chlorochiną. Leki te mogą wchodzić w istotne interakcje z takrolimusem i innymi preparatami immunosupresyjnymi◀◀

▶▶ SARS-CoV-2 wykorzystuje podczas rozprzestrzeniania się w organizmie szlaki wewnątrzkomórkowe hamowane przez inhibitory kalcyneuryny, rodzinę cyklofilin hamowaną przez cyklosporynę i białka wiążące FK506 — takrolimus◀◀

▶▶ W bardziej odległym okresie od transplantacji (powyżej roku) na ciężkość objawów w większym stopniu niż leczenie immunosupresyjne wpływają zaawansowany wiek i współchorobowość. Pierwszym krokiem w modyfikacji leczenia immunosupresyjnego u biorców przeszczepów narządowych jest odstawienie leku antyproliferacyjnego z pozostawieniem inhibitora kalcyneuryny i steroidów◀◀

na przewlekły ubytek filtracji. Opublikowane dane wskazują, że ostre uszkodzenie nerek rozwija się u 5–23% chorych z ciężkim zakażeniem SARS-CoV-2. Występuje zwykle w 2. tygodniu od zakażenia i może być efektem wielu mechanizmów: hipoperfuzji spowodowanej wstrząsem i podtrzymywaniem ciśnienia noradrenaliną, tzw. burzy cytokinowej pojawiającej się w niekontrolowanym procesie zapalnym, wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, co jednak szczególnie ważne — może stanowić skutek bezpośredniego cytotypicznego działania wirusa na cewki nerkowe poprzez występujący na ich powierzchni enzym konwertujący typu 2 dla angiotensyny II. Stanowi on receptor nerkowy dla wirusa. W badaniach autopsyjnych wykrywano obecność SARS-CoV-2 w nerkach [10].

PODSUMOWANIE

Z wciąż nielicznych doniesień z piśmiennictwa wyłania się coraz bardziej klarowny obraz przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 u biorców przeszczepów narządowych. W bardziej odległym okresie od transplantacji (powyżej roku) na ciężkość objawów w większym stopniu niż leczenie immunosupresyjne wpływają zaawansowany wiek i współchorobowość [11]. Pierwszym krokiem w modyfikacji leczenia

immunosupresyjnego u biorców przeszczepów narządowych jest odstawienie leku antyproliferacyjnego z pozostawieniem inhibitora kalcyneuryny i steroidów. Terapia immunosupresyjna znamienne wydłuża czas eliminacji wirusa, ale może zmniejszać ciężkość objawów, ograniczając natężenie reakcji zapalnej. W najcięższych postaciach zakażenia SARS-CoV-2, wymagających sztucznej wentylacji, leczenie immunosupresyjne zawęży się do podawania glikokortykosteroidów. Jeszcze nieopublikowane, ale dostępne w internecie i szeroko komentowane wyniki *Recovery Trial* wskazują, że podawany przez 10 dni doustnie/dożylnie deksametazon w dawce 6 mg znamienne zmniejszał śmiertelność: o 30% u chorych w stanie krytycznym poddawanych respiratoroterapii i o 20% u chorych wymagających tlenoterapii. Nie wpływał natomiast na przebieg zakażenia u pacjentów niepotrzebujących tlenoterapii [12]. Można przypuszczać, że jest to efekt klasy, obejmujący wszystkie glikokortykosteroidy. Powszechną praktyką transplantacyjną jest kontynuowanie u biorców przeszczepów narządowych będących w stanie zagrożenia życia z powodu zakażeń innych niż SARS-CoV-2 monoterapii wlewami metyloprednizolonu w dawce 20–40 mg; 6 mg deksametazonu odpowiada 32 mg metyloprednizolonu.

STRESZCZENIE

Epidemia COVID-19 zmieniła podejście do kwalifikacji dawców i biorców przeszczepów narządowych. Kwalifikacja następuje po obowiązkowym wykonaniu tomografii komputerowej płuc i testu RT-PCR na obecność wirusa, w wyniku indywidualnej oceny korzyści i ryzyka zakażenia. W bardziej odległym okresie od transplantacji na ciężkość objawów w większym stopniu niż leczenie immunosupresyjne wpływają zaawansowany wiek i współchorobowość. Pierwszym krokiem w redukcji leczenia immunosupresyjnego u biorców przeszczepów

narządowych jest odstawienie leku antyproliferacyjnego z pozostawieniem inhibitora kalcyneuryny i steroidów. Terapia immunosupresyjna znamienne wydłuża czas eliminacji wirusa, ale może ograniczać natężenie reakcji zapalnej, zmniejszając w ten sposób częstość występowania najcięższych postaci. W zagrażających życiu przypadkach zakażenia SARS-CoV-2 leczenie immunosupresyjne zawęży się do podawania glikokortykosteroidów.

Forum Nefrol 2020, tom 13, nr 2, 93–97

Słowa kluczowe: COVID-19, przeszczepy narządowe, kwalifikacja dawcy i biorcy, czynniki rokownicze, leczenie immunosupresyjne

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Poltransplantu dotyczące wykorzystania narządów, tkanek i komórek innych niż komórki krwiotwórcze do przeszczepienia w związku z zakażeniem koronawirusem SARS-CoV-2 (2020.05.05); https://poltransplant.pl/Download/covid/2020_05_05_Stalowisko_Poltransplantu_ws_Covid_19.pdf.
2. Galvan N.T.N., Moreno N.F., Garza J.E. i wsp. Donor and transplant candidate selection for solid organ transplantation during the COVID-19 pandemic. *Am. J. Transplant.* 2020. DOI: 10.1111/ajt.16138.
3. Ai T., Yang Z., Hou H. i wsp. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19)

- in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020; 200642. DOI: 10.1148/radiol.20200642.
4. Kates O.S., Fisher C.E., Stankiewicz-Karita H.C. i wsp. Earliest cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) identified in solid organ transplant recipients in the United States. *Am. J. Transplant.* 2020; 10.1111/ajt.15944. DOI: 10.1111/ajt.15944.
 5. Banerjee D., Popoola J., Shah S. i wsp. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2020; 97: 1076–1082.
 6. Zhu L., Gong N., Liu B. i wsp. Coronavirus disease 2019 pneumonia in immunosuppressed renal transplant recipients: a summary of 10 confirmed cases in Wuhan, China. *Eur. Urol.* 2020; 77: 748–754.
 7. Fernández-Ruiz M., Andrés A., Loinaz C. i wsp. COVID-19 in solid organ transplant recipients: a single-center case series from Spain. *Am. J. Transplant.* 2020; 10.1111/ajt.15929. DOI: 10.1111/ajt.15929.
 8. Elens L., Langman L.J., Hesselink D.A. i wsp. Pharmacologic treatment of transplant recipients infected with SARS-CoV-2: considerations regarding therapeutic drug monitoring and drug-drug interactions. *Ther. Drug Monit.* 2020; 42: 360–368.
 9. Willicombe M., Thomas D., McAdoo S. COVID-19 and calcineurin inhibitors: should they get left out in the storm? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020; 31: 1145–1146.
 10. Sise M.E., Baggett M.V., Shepard J.O., Stevens J.S., Rhee E.P. Case 17-2020: a 68-year-old man with COVID-19 and acute kidney injury. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 2147–2156.
 11. Nacif L.S., Zanini L.Y., Waisberg D.R. i wsp. COVID-19 in solid organ transplantation patients: a systematic review. *Clinics (Sao Paulo)* 2020; 75: e1983
 12. Ledford H. Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives. *Nature* 2020; 10.1038/d41586-020-01824-5. DOI: 10.1038/d41586-020-01824-5.