

Gestione del paziente trapiantato e dializzato COVID-19

Il 17 Marzo 2020

Care Socie e cari Soci,

trasmettiamo a tutti Voi la proposta operativa che ci viene fornita dal gruppo di Brescia del Prof Scolari
([link cover letter](#), [link documento](#)).

Come tutti gli altri materiali, anche questi potrete sempre reperirli nella casella dedicata del sito.

Buon lavoro a tutti

Il Segretario SIN
Filippo Aucella

CORONAVIRUS

**GESTIONE DEL PAZIENTE IN DIALISI E CON TRAPIANTO DI RENE
IN CORSO DI INFEZIONE DA CORONAVIRUS COVID-19**

Federico Alberici^{1,2}, Elisa Del Barba², Chiara Manenti², Laura Econimo², Francesca Valerio², Alessandra Pola²,
Camilla Maffei², Stefano Possenti², Paola Gaggia², Ezio Movilli², Sergio Bove³, Fabio Malberti⁴, Marco
Farina⁵, Martina Bracchi⁶, Ester Maria Costantino⁷, Nicola Bossini², Mario Gaggiotti², Francesco Scolari^{1,2}
a nome della

“Brescia Renal Covid Task Force”

¹Università degli Studi di Brescia, Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Brescia, Italia

²ASST Spedali Civili di Brescia, Unità Operativa di Nefrologia, Brescia, Italia

³ASST Spedali Civili di Brescia, Unità Operativa di Nefrologia, Montichiari, Italia

⁴ASST Cremona, Unità Operativa di Nefrologia, Cremona, Italia

⁵ASST Lodi, Unità Operativa di Nefrologia, Lodi, Italia

⁶ASST Franciacorta, Unità Operativa di Nefrologia, Chiari, Italia

⁷ASST del Garda, Unità Operativa di Nefrologia, Manerbio, Italia

Corrispondenza:

Federico Alberici

Professore Associato - Dirigente Medico di I livello

Università di Brescia - ASST Spedali Civili

Piazzale Spedali Civili 1

25125 Brescia

Tel 0303996880

Tel 0303995621

Tel 0303995626

Fax 0303996024

e-mail: federico.alberici@unibs.it

SOMMARIO

| | |
|--|----|
| Introduzione..... | 3 |
| Trattamento farmacologico..... | 4 |
| Considerazioni logistiche..... | 5 |
| Proposta di schema di gestione terapeutica di pazienti emodializzati e trapiantati affetti da infezione da COVID-19..... | 8 |
| 1. Pazienti in Emodialisi asintomatici/paucisintomatici (febbre >37.5°C ma <38°C, tosse, sindrome da raffreddamento SENZA dispnea) e RX torace negativo..... | 8 |
| 2. Pazienti trapiantati asintomatici/paucisintomatici (febbre >37.5°C ma <38°C, tosse, sindrome da raffreddamento SENZA dispnea) e RX torace negativo..... | 8 |
| 3. Pazienti in Emodialisi con sintomi severi (febbre >38°C, tosse, dispnea) e RX torace positivo..... | 9 |
| 4. Pazienti trapiantati con sintomi severi (febbre >38°C, tosse, dispnea) e RX torace positivo..... | 9 |
| 5. Paziente ricoverato (trapiantato, dializzato) con deterioramento clinico..... | 10 |
| 6. Pazienti COVID19 con Insufficienza Renale Acuta richiedente terapia sostitutiva extrarenale continua (CRRT) | 11 |
| 7. Pazienti COVID19 con Insufficienza Renale Acuta richiedente terapia sostitutiva della funzione renale mediante emodialisi..... | 11 |
| Appendice..... | 12 |
| Bibliografia..... | 14 |
| The Brescia Renal Covid Task Force..... | 15 |

Introduzione

L'epidemia da COVID-19 in Lombardia richiede la messa a punto di un protocollo nei pazienti nefropatici, in particolare nei pazienti in trattamento dialitico e in quelli portatori di trapianto renale.

Recentemente, il China CDC ha pubblicato la più ampia casistica di COVID-19 che includeva 44672 casi; da questo studio emerge una mortalità totale del 2.3%. I fattori di rischio principali sono risultati essere, oltre all'età (mortalità dell'1.3% nella fascia 50-59, 3.6% nella fascia 60-69, 8% nella fascia 70-79 e 14.8% nella fascia ≥80 anni), la presenza di malattie cardiovascolari (mortalità 10.5%), diabete (mortalità 7.3%), malattie respiratorie croniche (mortalità 6.3%), ipertensione arteriosa (mortalità 6%) e neoplasie (mortalità 5.6%) (1,2). In regione Lombardia, tuttavia, la malattia sembra avere una mortalità decisamente maggiore di quella riportata in Cina, e questo deve indurci a studiare con attenzione tutti i fattori potenzialmente responsabili di questo andamento.

Le comorbidità associate ad aumentata mortalità in corso d'infezione da COVID-19 sono molto frequenti nei pazienti affetti da Insufficienza Renale Cronica (IRC) e nei pazienti in corso di terapia sostitutiva della funzione renale mediante emodialisi. Non esistono inoltre al momento dati solidi sui pazienti COVID-19 positivi in trattamento dialitico e nei portatori di trapianto di rene in cui, oltre ai vari fattori di rischio cardiovascolare, esiste una condizione di ridotta immunocompetenza.

In queste settimane abbiamo seguito presso la nostra struttura di Brescia 21 pazienti trapiantati e 17 pazienti dializzati; la nostra preliminare esperienza suggerisce che la malattia ha un decorso severo, con outcome potenzialmente fatale, soprattutto nel sottogruppo di pazienti portatore di trapianto renale. Inoltre, un numero consistente di pazienti nefropatici con COVID-19 sono stati seguiti presso i centri di Lodi, Cremona, Manerbio, Montichiari e Chiari che aderiscono alla Brescia task force. L'esperienza cinese suggerisce che la malattia abbia un andamento meno severo nei pazienti dializzati, non solo nei confronti dei pazienti con trapianto renale ma anche dei pazienti non nefropatici. Questa è anche la nostra iniziale esperienza a Brescia, ma questa non è confermata da tutti i centri partecipanti alla nostra task force. Ovviamente, in assenza di dati adeguati sia nella popolazione generale (percentuale di asintomatici) che nei pazienti nefropatici, non è possibile avere dati per formulare riflessioni conclusive.

Per questo stiamo raccogliendo in dettaglio dati clinici e di laboratorio nei nostri pazienti per poter condividere con la comunità nefrologica le caratteristiche cliniche e di outcome della malattia nei nefropatici. In generale, l'ottimale gestione della patologia è ancora dibattuta e l'approccio terapeutico privo di significative evidenze. L'indicazione alla terapia anti-retrovirale è dubbia e ad oggi non esiste alcun farmaco registrato per il trattamento di infezioni da COVID-19 (3). Tuttavia, ci si può avvalere dell'esperienza derivante dall'uso di agenti anti-virali su virus appartenenti alla medesima famiglia di Beta-coronavirus (SARS e MERS); bisogna comunque considerare come la condizione di emergenza fornisca il rationale per l'utilizzo di antivirali nonostante le evidenze scientifiche preliminari. Nei pazienti affetti da IRC avanzata si pone inoltre la problematica dell'aggiustamento della terapia per il grado di funzione renale e nei pazienti portatori di trapianto renale la necessità di un'attenta modulazione della terapia immunosoppressiva; al momento non esistono chiare linee guida per la gestione di questi pazienti (4).

Al momento Brescia rappresenta il secondo focolaio in Italia dopo Bergamo (2918 casi al 17/03/2020). Un gruppo di lavoro formato da infettivologi e intensivisti lombardi ha messo a punto un protocollo di terapia nei pazienti con COVID-19, sulla base della severità di malattia (Linee guida sulla gestione terapeutica e di supporto per pazienti con infezione da coronavirus COVID-19. Edizione 2.0, 12 marzo 2020). In parte mutuando il background infettivologico ed intensivista del protocollo, abbiamo adattato questo approccio ai nostri pazienti in trattamento dialitico e con trapianto di rene. Forniremo inoltre alcune considerazioni logistiche derivanti dalla nostra esperienza diretta sulla gestione dei flussi di pazienti in corso di epidemia da COVID-19.

Trattamento farmacologico

Cloroquina – Idrossicloroquina: evidenze sperimentali supporterebbero un ruolo anti-virale in vitro e nel modello animale per la cloroquina nei confronti del virus SARS e dell'influenza aviaria. Un panel di esperti cinesi supporta l'utilizzo del farmaco in ragione di un beneficio in termini di ospedalizzazione e outcome generale del paziente (5).

Lopinavir/ritonavir: antiretrovirale di seconda generazione, evidenze aneddotiche sarebbero in supporto di un suo possibile ruolo in corso di infezione da COVID-19

Darunavir ritonavir e darunavir/cobicistat: potenziali alternative al Lopinavir/ritonavir in ragione di meccanismo d'azione analogo

Remdesivir: analogo nucleotidico il cui meccanismo d'azione consiste nell'incorporazione del farmaco nelle catene di RNA neosintetizzate. Proposto in modelli animali e in vitro un ruolo nel ridurre la carica virale e nel miglioramento dei parametri di funzionalità polmonare (6,7). In corso due trial clinici in Cina.

Corticosteroidi: l'utilizzo dei corticosteroidi sarebbe controindicato nelle fasi iniziali della patologia. Dati suggeriscono tuttavia un loro ruolo nella gestione della sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) con un impatto significativo sulle curve di sopravvivenza dei pazienti trattati (8).

Tocilizumab: sulla scorta del ruolo centrale che l'IL6, in associazione ad altre citochine pro-infiammatorie, sembrerebbe avere nello sviluppo di ARDS indotta da COVID-19, il Tocilizumab potrebbe aver un ruolo nella gestione di casi selezionati in assenza di controindicazioni maggiori.

Considerazioni logistiche

Riteniamo necessaria un'adeguata pianificazione logistica nella gestione di questa emergenza sanitaria. La gestione di questi pazienti richiede la necessità di conciliare protocolli infettivologici (es. isolamento) con necessità intrinseche alla nostra specialità (es. necessità di movimentazione pazienti per emodialisi). La nostra esperienza, se pur ancora limitata, sembra suggerire un outcome migliore nei pazienti trapiantati gestiti direttamente in un reparto nefrologico rispetto al gruppo gestito in altre aree COVID generali e valutati dal nefrologo solo in consulenza.

La peculiare organizzazione logistica della nostra struttura ci ha in questo senso consentito un modello organizzativo efficiente. Riportiamo qui uno schema della nostra struttura:

Piano 1:

| | | |
|------------------|---|-------------------|
| Reparto maschile | Emodialisi, dialisi peritoneale, ambulatori | Reparto Femminile |
|------------------|---|-------------------|

Piano 2:

| | |
|---------|--------------------------------|
| Dialisi | Reparto e ambulatori trapianto |
|---------|--------------------------------|

A partire dal 27-28 febbraio abbiamo impostato una riduzione dei posti letto del Reparto femminile e un aumento delle dimissioni nel reparto maschile con successivo trasferimento delle pazienti donna non dimissibili nel lato maschile. Nella notte tra 27 e 28 febbraio abbiamo avuto ricoverata la prima paziente (portatrice di trapianto di rene) positiva successivamente trasferita in terapia intensiva per deterioramento clinico. Al 28 febbraio la situazione logistica era la seguente; da notare che nell'area COVID erano disponibili attrezzature ed impianti per l'eventuale effettuazione di emodialisi.

Piano 1:

| | | |
|------------------------------|---|-------|
| Reparto maschile e femminile | Emodialisi, dialisi peritoneale, ambulatori | COVID |
|------------------------------|---|-------|

Piano 2:

| | |
|---------|--------------------------------|
| Dialisi | Reparto e ambulatori trapianto |
|---------|--------------------------------|

Tra il 2-4 marzo abbiamo ricoverato i primi pazienti positivi nell'area COVID, in questa fase la necessità era rivolta quasi esclusivamente a pazienti trapiantati avendo il nostro centro un grosso bacino d'utenza che include anche le aree di Lodi e Codogno. Il progressivo afflusso di pazienti COVID+ presso il nostro ospedale, unito alla necessità di accogliere pazienti emodializzati, ha quindi portato allo spostamento del reparto maschile e femminile al piano 2, la chiusura del centro trapianto e la rimodulazione degli spazi centrali del reparto in sale da emodialisi in parte destinate a pazienti COVID positivi, in parte destinate a pazienti COVID negativi.

Piano 1:

| | | | | | | |
|---------------------|------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------|-----------|
| COVID RICOVERATI | EMODIALISI | EMODIALISI COVID RICOVERATI | EMODIALISI COVID NEGATIVI | EMODIALISI COVID TRAPIANTO | COVID RICOVERATI | TRAPIANTO |
|---------------------|------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------|-----------|

Piano 2:

| | |
|---------|-----------------------------------|
| Dialisi | Reparto nefrologia COVID negativo |
|---------|-----------------------------------|

PROPOSTA DI SCHEMA DI GESTIONE TERAPEUTICA DI PAZIENTI EMODIALIZZATI E TRAPIANTATI AFFETTI DA INFEZIONE DA COVID-19

1. Pazienti in Emodialisi asintomatici/paucisintomatici (febbre >37.5°C ma <38°C, tosse, sindrome da raffreddamento SENZA dispnea) e RX torace negativo

Gestione potenzialmente domiciliare se compatibile con la situazione logistica relativa ai trasporti. Il paziente dovrà indossare sempre mascherina chirurgica.

Terapia anti-virale (durata 5-20 giorni da stabilire secondo evoluzione clinica) *

- Lopinavir/ritonavir 200/50 mg 2 cp x2/die **OPPURE**
- Darunavir 800 mg 1 cp/die + ritonavir 100 mg 1 cp/die **OPPURE**
- Darunavir/cobicistat 800/150 mg 1 cp/die

IN NESSUN CASO NECESSARIO AGGIUSTAMENTO PER FUNZIONE RENALE

SCREENARE TERAPIA IN ATTO PER INTERAZIONI (<http://www.covid19-druginteractions.org/>)

Idrossiclorochina

200 mg dopo ogni seduta di dialitica (tre volte alla settimana in pazienti in dialisi bisettimanale)

Terapia antibiotica empirica

Solo in presenza di sovra-infezione batterica

Terapia dialitica

In pazienti sottoposti ad emo-diafiltrazione, proseguire la metodica dialitica in atto. In pazienti sottoposti ad emodialisi, si raccomanda utilizzo del filtro **Theranova** a scopo di incremento dell'efficienza di rimozione delle medio-molecole e quindi dei mediatori dell'infiammazione.

2. Pazienti trapiantati asintomatici/paucisintomatici (con sintomi lievi: febbre >37.5°C ma <38°C, tosse, sindrome da raffreddamento SENZA dispnea) e RX torace negativo

Ricovero o gestione domiciliare, da decidere clinicamente caso per caso. Controllo quotidiano, anche a domicilio, di febbre e saturazione O₂ (se possibile).

Se domiciliare, visita telefonica quotidiana da parte del centro trapianti.

Terapia immunosoppressiva:

- Stop MMF o azatioprina
- Stop inibitore della calcineurina
- Glucocorticoidi: introduzione di metilprednisolone 16 mg

NOTA: In caso di evoluzione favorevole, tempistiche e modalità di ripresa della terapia immunosoppressiva non sono ancora chiare e dovranno essere valutate soppesando attentamente il rapporto rischi-benefici nel singolo paziente.

Proponiamo come approccio ripresa di inibitore della calcineurina a posologia dimezzata rispetto a quella precedentemente assunta, a partire da almeno 15 giorni dopo la scomparsa dei sintomi e dopo negativizzazione del tampone, avendo come obiettivo il graduale raggiungimento di una tacrolemia 3-5 ng/ml e di una ciclosporinemia alla seconda ora di 200-300 ng/ml.

Ulteriore incremento della posologia dell'inibitore della calcineurina andrà considerato dopo almeno altri 15 giorni di assenza di sintomi e ulteriore tampone negativo; nel periodo di rititolazione dell'inibitore della calcineurina si consiglia il mantenimento della dose di metilprednisolone a 8-16 mg/die, a giudizio clinico.

Valutazione caso per caso di successiva reintroduzione di MMF, azatioprina e inibitori m-TOR.

Terapia anti-virale (durata 5-20 giorni da stabilire secondo evoluzione clinica) *

- Lopinavir/ritonavir 200/50 mg 2 cp x2/die **OPPURE**
- Darunavir 800 mg 1 cp/die + ritonavir 100 mg 1 cp/die **OPPURE**
- Darunavir/cobicistat 800/150 mg 1 cp/die

**IN NESSUN CASO NECESSARIO AGGIUSTAMENTO PER FUNZIONE RENALE
SCREENARE TERAPIA IN ATTO PER INTERAZIONI (<http://www.covid19-druginteractions.org/>)**

Idrossiclorochina

- 200 mg x2/die se GFR >30 ml/min
- 200 mg/die se GFR >15 ml/min e <30 ml/min
- 200 mg a giorni alterni se GFR<15 ml/min

Terapia antibiotica empirica

Solo in presenza di sovra-infezione batterica

3. Pazienti in Emodialisi con sintomi severi (febbre >38°C, tosse, dispnea) e/o RX torace positivo

Ricovero

Terapia anti-virale (durata 5-20 giorni da stabilire secondo evoluzione clinica) *

- Lopinavir/ritonavir 200/50 mg 2 cp x2/die **OPPURE**
- Darunavir 800 mg 1 cp/die + ritonavir 100 mg 1 cp/die **OPPURE**
- Darunavir/cobicistat 800/150 mg 1 cp/die

IN NESSUN CASO NECESSARIO AGGIUSTAMENTO PER FUNZIONE RENALE

SCREENARE TERAPIA IN ATTO PER INTERAZIONI (<http://www.covid19-druginteractions.org/>)

Idrossiclorochina

200 mg a giorni alterni (tre volte alla settimana in pazienti in dialisi bisettimanale)

Terapia antibiotica empirica

Solo in presenza di sovra-infezione batterica

Terapia dialitica (area contumaciale)

In pazienti sottoposti ad emodiafiltrazione, proseguire la metodica dialitica in atto. In pazienti sottoposti ad emodialisi, si raccomanda utilizzo del filtro **Theranova** a scopo di incremento dell'efficienza di rimozione delle medio-molecole e quindi dei mediatori dell'inflammazione.

4. Pazienti trapiantati con sintomi severi (febbre >38°C, tosse, dispnea) e/o RX torace positivo

Ricovero

Terapia immunosoppressiva:

- Stop MMF o azatioprina
- Stop inibitore della calcineurina
- Glucocorticoidi: introduzione di metilprednisolone 16 mg

Terapia anti-virale (durata 5-20 giorni da stabilire secondo evoluzione clinica) *

- Lopinavir/ritonavir 200/50 mg 2 cp x2/die **OPPURE**
- Darunavir 800 mg 1 cp/die + ritonavir 100 mg 1 cp/die **OPPURE**
- Darunavir/cobicistat 800/150 mg 1 cp/die

IN NESSUN CASO NECESSARIO AGGIUSTAMENTO PER FUNZIONE RENALE

SCREENARE TERAPIA IN ATTO PER INTERAZIONI (<http://www.covid19-druginteractions.org/>)

Idrossiclorochina

200 mg x2/die se GFR >30 ml/min
200 mg/die se GFR >15 ml/min e <30 ml/min
200 mg a giorni alterni se GFR<15 ml/min

Terapia antibiotica empirica

Solo in presenza di sovra-infezione batterica

NOTA: In caso di evoluzione favorevole, tempistiche e modalità di ripresa della terapia immunosoppressiva non sono ancora chiare e dovranno essere valutate soppesando attentamente il rapporto rischi-benefici nel singolo paziente.

Proponiamo come approccio ripresa di inibitore della calcineurina a posologia dimezzata rispetto a quella precedentemente assunta, a partire da 30 giorni dalla risoluzione clinica (paziente apiretico, assenza di necessità di ossigenoterapia, negatività dell’RX torace) e dopo due tamponi negativi (uno alla dimissione ed uno a 30 gg), avendo come obiettivo il graduale raggiungimento di una tacrolemia 3-5 ng/ml e di una ciclosporinemia alla seconda ora di 200-300 ng/ml.

Ripresa della posologia a dose piena di inibitore della calcineurina e mantenimento della dose di metilprednisolone a 8-16 mg/die (a giudizio clinico) dopo altri 15 giorni di assenza di sintomi e ulteriore tampone negativo.

Valutazione caso per caso di reintroduzione di MMF, azatioprina e inibitori m-TOR.

*: in linea teorica il Remdesivir dovrebbe essere considerato come prima linea in tutti i pazienti o almeno in pazienti con rapido deterioramento clinico o pazienti con polmonite grave, ARDS o insufficienza respiratoria globale, scompenso emodinamico, necessità di ventilazione meccanica (o non invasiva). Farmaco al momento non disponibile.

Dose: 200 mg ev come dose di carico in 30 minuti il giorno 1, quindi 100 mg/die e.v. (giorni 2-10).

5. Paziente ricoverato (trapiantato, dializzato) con deterioramento clinico

In caso di **Brescia-COVID respiratory severity scale ≥ 2 (vedi appendice) E CONTEMPORANEAMENTE:**

- Si possa considerare terminata la fase di elevata carica virale (es. apiretico da >72h e/o trascorsi almeno 7 giorni dall’esordio dei sintomi)
- Si possa escludere clinicamente che sia in atto una superinfezione batterica
- In corso di peggioramento degli scambi respiratori e/o peggioramento significativo di RX torace

Desametasone

20 mg/die per 5 giorni, poi 10 mg/die per 5 giorni

CONSIDERARE IN ASSOCIAZIONE

Tocilizumab

In caso di shortage del farmaco, privilegiare quadri con D-Dimero in rapido e significativo incremento.

Necessaria firma del consenso informato.

Eseguire dosaggio di quantiferon e markers virali per la diagnosi di epatite occulta da HBV.

Criteri di esclusione:

- AST/ALT con valori superiori a 5 volte i livelli di normalità.
- Valore di neutrofili inferiore a 500 cell/mmc.
- Valore di PLT inferiore a 50.000 cell/mmc.
- Documentata sepsi da altri patogeni che non siano COVID-19.
- Presenza di co-morbilità correlate, secondo giudizio clinico, ad un outcome sfavorevole
- Diverticolite complicata o perforazione intestinale
- Infezione cutanea in atto (es. dermo-ipodermite non controllata da terapia antibiotica)
- Terapia immunosoppressiva anti-rigetto

Dosaggi Tocilizumab in COVID-19 per peso corporeo

Massimo 3 infusioni al dosaggio di 8 mg/Kg di peso corporeo (dosaggio massimo per infusione 800 mg).

Seconda infusione a distanza di 12-24 ore

| PESO PAZIENTE | DOSAGGIO TOCILIZUMAB | Range di dose mg/Kg |
|----------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 35-45 kg | 320 mg (4 fl da 80 mg) | 9,1-7,1 |
| 46-55 kg | 400 mg (1 fl da 400 mg) | 8,7- 7,3 |

| | | |
|----------|--|---------|
| 56-65 kg | 480 mg (1 fl da 400 mg + 1 fl da 80 mg) | 8,6-7,4 |
| 66-75 kg | 560 mg (1 fl da 400 mg + 2 fl da 80 mg) | 8,5-7,5 |
| 76-85 kg | 600 mg (1 fl da 400 mg + 1 fl da 200 mg) | 7,9-7,0 |
| >86 kg | 800 mg (2 fl da 400 mg) | 9,3 |

6. Pazienti COVID19 con Acute Kidney Injury (AKI) richiedente terapia sostitutiva extrarenale continua (CRRT)

Indicazione: pazienti con AKI stadio 3 (definita sulla base di incremento della creatininemia di 3 volte il valore basale o con valori ≥ 4.0 mg/dl o definita sulla base della entità della diuresi: diuresi < 0.3 ml/Kg/h per ≥ 24 h o anuria per ≥ 12 h) ricoverati in terapia intensiva

Metodica: CVVH pre e post-diluizione con una dose prescritta > 25 ml/Kg/h (per ottenere una dose somministrata ≥ 25 ml/Kg/h).

Anticoagulazione:

Prima scelta: anticoagulazione regionale con citrato (RCA).

Seconda scelta: eparinizzazione sistemica con eparina non frazionata (UFH).

Terza scelta: trattamento senza alcun anticoagulante.

NOTA: pazienti affetti da infezione da COVID-19 necessitanti di gestione in terapia intensiva presentano nella maggior parte dei casi alterazione degli indici di funzionalità epatica secondaria ad epatotossicità indotta da farmaci oltre che per possibile coinvolgimento epatico della malattia. Questo si associa ad aumentato rischio di accumulo di citrato.

Monitoraggio: Vedere appendice per dettagli riguardo il monitoraggio suggerito in tali pazienti.

CytoSorb: in ragione del ruolo già citato svolto dalle citochine pro-infiammatorie nella patogenesi della ARDS, raccomandiamo l'utilizzo di cartuccia adsorbente CytoSorb qualora il paziente non sia già stato trattato con Tocilizumab per ineleggibilità o per motivi organizzativi/tecnici.

In caso di pazienti non eleggibili a Tocilizumab, consigliamo utilizzo delle cartucce come da utilizzo routinario (durata 48 ore, necessaria sostituzione del set e della cartuccia dopo le prime 24 ore).

In caso di pazienti destinati a terapia con Tocilizumab, tuttavia non ancora effettuata al momento dell'avvio della CVVH, riteniamo comunque indicato l'utilizzo del CytoSorb da proseguire per 24 ore dopo la somministrazione del Tocilizumab o comunque a completamento delle 48 ore complessive.

La cartuccia CytoSorb richiede un trattamento con anticoagulazione regionale o sistemica per elevato rischio di coagulazione del circuito.

La cartuccia Cytosorb potrebbe determinare una riduzione dei livelli ematici degli antibiotici, vedere appendice per eventuali aggiustamenti posologici.

7. Pazienti COVID19 con AKI richiedente terapia sostitutiva della funzione renale mediante emodialisi

Per pazienti affetti da AKI necessitante emodialisi intermittente, si consiglia l'utilizzo del filtro Theranova con metodica di emodialisi allo scopo di aumentare la clearance delle molecole pro-infiammatorie. Necessario l'utilizzo di CVC bi-lume per aumentare l'efficienza del trattamento.

APPENDICE

| Brescia-COVID respiratory severity scale | |
|---|--|
| 0 | Aria ambiente |
| 1 | Ossigeno terapia |
| 2 | Ossigeno terapia più 1 dei seguenti criteri: a) Il paziente ha dispnea o STACCATO SPEECH (incapace di contare rapidamente fino a 20 dopo un respiro profondo) a riposo o dopo un'attività minima (mettersi seduto nel letto, alzarsi in piedi, parlare, deglutire, tossire) b) Frequenza respiratoria > 22 con >6L/minuto di O ₂ c) PaO ₂ <65mmHg con >6L/minuto di O ₂ d) Peggioramento significativo RX torace (aumento in compattezza ed estensione degli infiltrati) |
| 3 | Il paziente richiede high-frequency nasal ventilation (HFNC), CPAP o NIV |
| 4 | Il paziente è intubato in CPAP o pressure support |
| 5 | Il paziente è in ventilazione meccanica controllata; PaO ₂ /FiO ₂ >150 mmHg |
| 6 | Il paziente è in ventilazione meccanica controllata; PaO ₂ /FiO ₂ ≤150 mmHg |
| 7 | Il paziente è in ventilazione meccanica controllata; PaO ₂ /FiO ₂ ≤150 mmHg più infusione endovenosa continua di bloccanti neuromuscolari |
| 8 | Il paziente è in ventilazione meccanica controllata; PaO ₂ /FiO ₂ ≤150 mmHg più uno dei seguenti: a) Posizione prona b) ECMO |

Farmaci Off Label: per lopinavir/ritonavir, idrossiclorochina compilare il modulo di utilizzo off-label del farmaco e far firmare al paziente il consenso informato.

Monitoraggio suggerito nel paziente affetto da AKI e sottoposto a CVVH:

Anticoagulazione regionale con citrato (RCA): necessario monitorare strettamente i parametri di rischio di accumulo di citrato.

| |
|---|
| Monitorare ogni 12 ore il rapporto Calcio totale sistemico/Ca ⁺⁺ sistemico che deve essere inferiore a 2.5 |
| Valutare i valori di lattacidemia (in caso di incremento dei valori di lattati non imputabile a peggioramento dell'emodinamica/peggioremento dello stato settico considerare accumulo di citrato) |
| Valutare variazioni del pH arterioso. |

Eparinizzazione sistemica con eparina non frazionata (UFH): monitorare aPTT con l'obiettivo di mantenerlo nel range terapeutico di 1-1.4 volte il normale. Il dosaggio va effettuato dopo 2 ore dall'inizio del trattamento e ogni 4 ore fino a raggiungimento del target, quindi ogni 8 ore (se non diversa indicazione medica). Monitoraggio dei livelli di antitrombina-III ogni 48 ore.

Monitoraggio generale:

Ogni 24/h: peso corporeo, bilancio entrate/uscite, funzione renale, quadro elettrolitico, equilibrio acido-base, calcio ionizzato, indici di citolisi e funzionalità epatica.
Ogni 48/h: calcio totale, fosforo sierico, magnesio

Gestione della terapia antibiotica in corso di utilizzo di cartuccia CytoSorb

Quando possibile, si raccomanda dosaggio dei livelli ematici degli antibiotici in uso.

Secondo i dati in letteratura gli antibiotici più comunemente utilizzati (es. imipenem, meropenem, piperacillina/tazobactam e linezolid) presentano minima riduzione durante il trattamento.

Gli antibiotici che subiscono maggiore rimozione sono gli aminoglicosidi.

Dosaggi raccomandati dei principali antibiotici:

- Piperacillina/tazobactam (rimozione irrilevante): 4.5 gr ogni 8 ore
- Cefalosporine (rimozione irrilevante): dosi prossime al limite massimo del range di dosaggio raccomandato.
- Linezolid: 600 mg ogni 12 ore.
- Meropenem: meropenem 1 gr ogni 8 ore per la durata del CytoSorb.
- Imipenem/cilastatina (rimozione irrilevante): 500 mg ogni 8 ore (dosi prossime al limite massimo del range di dosaggio raccomandato).
- Fluorochinoloni (rimozione irrilevante): dosi prossime al limite massimo del range di dosaggio raccomandato.
- Aminoglicosidi e vancomicina: effettuare dose di carico (es per amikacina 15 mg/kg seguito da 7.5 mg/Kg/die; per vancomicina 15mg/Kg/die seguito da 7.5 mg/Kg/die) e monitoraggio quotidiano della TDM.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. The Novel Coronavirus Pneumoniae emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19) – China. 2020. Chinese Center for Disease control and Prevention 2020; Vol.2/No.8
2. Chaolin Huang*, Yeming Wang*, Xingwang Li*, Lili Ren*, Jianping Zhao*, Yi Hu*, Li Zhang, Guohui Fan, Jiuyang Xu, Xiaoying Gu, Zhenshun Cheng, Ting Yu, Jiaan Xia, Yuan Wei, Wenjuan Wu, Xuelei Xie, Wen Yin, Hui Li, Min Liu, Yan Xiao, Hong Gao, Li Guo, Jungang Xie, Guangfa Wang, Rongmeng Jiang, Zhancheng Gao, Qi Jin, Jianwei Wang†, Bin Cao†. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *Lancet* 2020; 395: 497–506
3. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/clinical/2020.4. 13 March 2020
4. Saraladevi Naicker, Chih-Wei Yang, Shang-Jyh Hwang, Bi-Cheng Liu, Jiang-Hua Chen, Vivekanand Jha. The Novel Coronavirus 2019 Epidemic and Kidneys. *Kidney Int*, 3 March, 2020
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.001>.
5. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Feb 20;43(0):E019
6. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020;11:222.
7. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Feb 13. pii: 201922083.
8. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Mar 13. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. [Epub ahead of print]

The Brescia Renal Covid Task Force

Federico Alberici^{1,2}, Elisa Del Barba², Chiara Manenti², Laura Econimo², Francesca Valerio², Alessandra Pola², Camilla Maffei², Possenti Stefano², Nicole Zambetti², Margherita Venturini², Stefania Affatato², Paola Piarulli², Mattia Zappa², Guerini Alice², Fabio Viola², Ezio Movilli², Paola Gaggia², Sergio Bove³, Marina Foramitti⁴, Paola Pecchini⁴, Raffaella Bucci⁵, Marco Farina⁵, Martina Bracchi⁶, Ester Maria Costantino⁷, Fabio Malberti⁴, Nicola Bossini², Mario Gaggiotti², Francesco Scolari^{1,2}

¹Università degli Studi di Brescia, Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Brescia, Italia

²ASST Spedali Civili di Brescia, Unità Operativa di Nefrologia, Brescia, Italia

³ASST Brescia, Unità Operativa di Nefrologia, Montichiari

⁴ASST Cremona, Unità Operativa di Nefrologia, Cremona, Italia

⁵ASST Lodi, Unità Operativa di Nefrologia, Lodi, Italia

⁶ASST Franciacorta, Unità Operativa di Nefrologia, Chiari

⁷ASST del Garda, Unità Operativa di Nefrologia, Manerbio