

Gestione del paziente in dialisi e con trapianto di rene in corso di infezione da coronavirus Covid-19

L'epidemia Covid-19: diario di bordo di una emergenza

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"



Federico Alberici

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

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

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

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

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

6 ASST Franciacorta, Unità Operativa di Nefrologia, Chiari (BS), Italia

7 ASST del Garda, Unità Operativa di Nefrologia, Manerbio (BS), Italia

Corrispondenza a:

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

ABSTRACT

L'emergenza sanitaria che ci troviamo ad affrontare è qualcosa di nuovo per tutti noi e richiede l'identificazione di approcci condivisi, specialmente per quelle categorie di pazienti che definiscono la nostra specialità (emodializzati, trapiantati). Brescia rappresenta al momento della stesura di questo documento un focolaio infettivo molto attivo (2918 casi al 17/03/2020) e secondo solo a Bergamo. La logistica della nostra struttura ci ha consentito una riorganizzazione tale per cui i casi di pazienti trapiantati ed emodializzati Covid-19 positivi vengono ad essere gestiti direttamente nel nostro reparto; al momento della stesura di questo documento stiamo gestendo/abbiamo gestito su un'ampia rete territoriale 20 pazienti portatori di trapianto renale e 17 emodializzati. Questo ci ha posto di fronte alla necessità di un approccio organico, volto non solo alla gestione clinica dei pazienti ma anche all'organizzazione di un apparato di ricerca su questa malattia. Questo approccio è esitato nella stesura delle linee guida allegate, originariamente intese per un uso interno, ma che riteniamo possano rappresentare un punto di riflessione per altri colleghi che dovranno fronteggiare gli stessi problemi. Abbiamo inoltre avviato una raccolta dati su questi pazienti al fine di meglio comprendere la patologia, le sue dinamiche e le modalità di gestione; per chi fosse interessato chiediamo di contattarci per coordinare uno sforzo comune in tal senso.

PAROLE CHIAVE: Covid-19, Brescia, nefrologia, dialisi, trapianto, linee guida

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 sembrano 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]. Nella 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.

Al momento della prima stesura di questo documento (17/03/2020) abbiamo seguito presso la nostra struttura di Brescia e l'annessa rete territoriale 20 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 task force di Brescia. L'esperienza cinese suggerisce che la malattia abbia un andamento meno severo nei pazienti dializzati, non solo rispetto ai pazienti con trapianto renale, ma anche ai pazienti non nefropatici. Questa è anche l'esperienza iniziale di Brescia, ma 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 formulare riflessioni conclusive. Proprio 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 è 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 una buona ragione per l'utilizzo di antivirali, nonostante la mancanza di 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 17/03/2019). 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, del 12 marzo 2020. Mutuando in parte il background infettivologico ed intensivista del protocollo, abbiamo adattato questo approccio ai nostri pazienti in trattamento dialitico e con trapianto di rene, creando questa **Proposta di schema di gestione terapeutica di pazienti emodializzati e trapiantati affetti da Covid-19** (cliccando questo link è possibile scaricare il documento in questione). Di seguito, 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 e 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: evidenze aneddotiche supporterebbero un possibile ruolo di questo antiretrovirale di seconda generazione in corso di infezione da Covid-19.

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

Remdesivir: è un analogo nucleotidico il cui meccanismo d'azione consiste nell'incorporazione del farmaco nelle catene di RNA neosintetizzate. Viene proposto, in modelli animali e in vitro, un suo possibile ruolo nel ridurre la carica virale e nel migliorare i parametri di funzionalità polmonare [6,7]. Due trials clinici sono attualmente in corso 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 assolutamente necessaria un'adeguata pianificazione logistica nella gestione di questa emergenza sanitaria. Nel trattare questi pazienti si devono conciliare protocolli infettivologici (es. isolamento) con necessità intrinseche alla nostra specialità, come quella di movimentare i pazienti per l'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 il 27 e 28 febbraio abbiamo ricoverata la prima paziente portatrice di trapianto di rene e positiva al virus, 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 e il 4 marzo abbiamo ricoverato i primi pazienti positivi nell'area COVID; in questa fase, la necessità era rivolta quasi esclusivamente ai 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 positivi presso il nostro ospedale, unito alla necessità di accogliere pazienti emodializzati, ha quindi portato allo spostamento del reparto maschile e femminile al piano 2, alla chiusura del centro trapianti e alla rimodulazione degli spazi centrali del reparto in sale da emodialisi, in parte destinate a pazienti Covid positivi, in parte destinate a pazienti negativi.

Piano 1:

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

Piano 2:

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

In conclusione, ricordiamo nuovamente che le nostre linee guida per la gestione terapeutica dei pazienti emodializzati e trapiantati può essere scaricata [qui](#).

La “Brescia Renal Covid Task Force”

Federico Alberici, Università degli Studi di Brescia, Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica; ASST Spedali Civili di Brescia, Unità Operativa di Nefrologia, Brescia, Italia

Elisa Del Barba, ASST Spedali Civili di Brescia, Unità Operativa di Nefrologia, Brescia, Italia

Chiara Manenti, ASST Spedali Civili di Brescia, Unità Operativa di Nefrologia, Brescia, Italia

Laura Econimo, ASST Spedali Civili di Brescia, Unità Operativa di Nefrologia, Brescia, Italia

Francesca Valerio, ASST Spedali Civili di Brescia, Unità Operativa di Nefrologia, Brescia, Italia

Alessandra Pola, ASST Spedali Civili di Brescia, Unità Operativa di Nefrologia, Brescia, Italia

Camilla Maffei, ASST Spedali Civili di Brescia, Unità Operativa di Nefrologia, Brescia, Italia

Possenti Stefano, ASST Spedali Civili di Brescia, Unità Operativa di Nefrologia, Brescia, Italia

Nicole Zambetti, ASST Spedali Civili di Brescia, Unità Operativa di Nefrologia, Brescia, Italia

Margherita Venturini, ASST Spedali Civili di Brescia, Unità Operativa di Nefrologia, Brescia, Italia

Stefania Affatato, ASST Spedali Civili di Brescia, Unità Operativa di Nefrologia, Brescia, Italia

Paola Piarulli, ASST Spedali Civili di Brescia, Unità Operativa di Nefrologia, Brescia, Italia

Mattia Zappa, ASST Spedali Civili di Brescia, Unità Operativa di Nefrologia, Brescia, Italia

Guerini Alice, ASST Spedali Civili di Brescia, Unità Operativa di Nefrologia, Brescia, Italia

Fabio Viola, ASST Spedali Civili di Brescia, Unità Operativa di Nefrologia, Brescia, Italia

Ezio Movilli, ASST Spedali Civili di Brescia, Unità Operativa di Nefrologia, Brescia, Italia

Paola Gaggia, ASST Spedali Civili di Brescia, Unità Operativa di Nefrologia, Brescia, Italia

Sergio Bove, ASST Brescia, Unità Operativa di Nefrologia, Montichiari (BS), Italia

Marina Foramitti, ASST Cremona, Unità Operativa di Nefrologia, Cremona, Italia

Paola Pecchini, ASST Cremona, Unità Operativa di Nefrologia, Cremona, Italia

Raffaella Bucci, ASST Lodi, Unità Operativa di Nefrologia, Lodi, Italia

Marco Farina, ASST Lodi, Unità Operativa di Nefrologia, Lodi, Italia

Martina Bracchi, ASST Franciacorta, Unità Operativa di Nefrologia, Chiari (BS), Italia

Ester Maria Costantino, ASST del Garda, Unità Operativa di Nefrologia, Manerbio (BS), Italia

Fabio Malberti, ASST Cremona, Unità Operativa di Nefrologia, Cremona, Italia

Nicola Bossini, ASST Spedali Civili di Brescia, Unità Operativa di Nefrologia, Brescia, Italia

Mario Gaggiotti, ASST Spedali Civili di Brescia, Unità Operativa di Nefrologia, Brescia, Italia

Francesco Scolari, Università degli Studi di Brescia, Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica; ASST Spedali Civili di Brescia, Unità Operativa di Nefrologia, Brescia, Italia

BIBLIOGRAFIA

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; 2(8).
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, et al. 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. Naicker S, Yang C-W, Hwang S-J, Liu B-C, et al. The Novel Coronavirus 2019 Epidemic and Kidneys. *Kidney Int* 2020; in press. <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;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 USA* 2020; pii: 201922083.
8. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; online first. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>