

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'infiammazione.

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 creatinemia 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.