

DOI: 10.22141/2307-1257.9.2.2020.203411

Federico Alberici, Elisa Delbarba, Chiara Manenti, Laura Econimo, Francesca Valerio, Alessandra Pola, Camilla Maffei, Stefano Possenti, Paola Gaggia, Ezio Movilli, Sergio Bove, Fabio Malberti, Marco Farina, Martina Bracchi, Ester Maria Costantino, Nicola Bossini, Mario Gaggiotti, Francesco Scolari on behalf of the "Brescia Renal Covid Task Force"

Ведення пацієнтів, які отримують діаліз і мають трансплантовану нирку, при коронавірусній інфекції COVID-19

Пропозиція плану терапевтичного ведення пацієнтів, які отримують гемодіаліз і мають трансплантат, з інфекцією COVID-19

Management of patients on dialysis and with kidney transplant during COVID-19 coronavirus infection

Proposal for a therapeutic management plan for haemodialysis and transplant patients with COVID-19 infection

1. Безсимптомний/малосимптомний хворий на гемодіалізі (лихоманка > 37,5 °С, але < 38 °С, кашель БЕЗ задишки) і негативна рентгенографія грудної клітки

Пацієнт може знаходитись дома, повинен носити хірургічну маску постійно.

Антивірусна терапія (тривалість: 5–20 днів визначається на основі клінічного прогресування):

— лопінавір/ритонавір 200/50 мг 2 табл. двічі на добу, АБО

— дарунавір 800 мг 1 табл. на добу + ритонавір 100 мг 1 табл. на день, АБО

— дарунавір/кобіцистат 800/150 мг 1 табл. на добу.

Терапія для взаємодій (<http://www.covid19-druginteractions.org/>)

Гідроксихлорохінін

200 мг після кожного сеансу діалізу (тричі на тиждень у пацієнтів на діалізі або двічі на тиждень).

Емпірична антибіотикотерапія

Тільки за наявності бактеріальної суперінфекції.

Діалізна терапія

У пацієнтів, які проходять гемодіалізацію, продовжують існуючий метод діалізу. У пацієнтів, які проходять діаліз, рекомендується використовувати фільтр Theranova з метою збільшення ефективності видалення молекул середнього розміру і, отже, медіаторів запалення.

1. Asymptomatic/paucisymptomatic haemodialysis patients (fever > 37.5 °C but < 38°C, cough, cold WITHOUT dyspnoea) and negative chest X-ray

Possible home management, if compatible with transport-related logistic management. The patient must wear a surgical mask at all times.

Antiviral therapy (duration: 5-20 days to be determined based on clinical progression)

— Lopinavir/ritonavir 200/50 mg 2 tabs x2/day OR

— Darunavir 800 mg 1 tab/day + ritonavir 100 mg 1 tab/day OR

— Darunavir/cobicistat 800/150 mg 1 tab/day
No adjustment for renal function necessary in any circumstances. Screen ongoing therapy for interactions (<http://www.covid19-druginteractions.org/>)

Hydroxychloroquine

200 mg after each dialysis session (three times a week in patients on dialysis twice weekly).

Empirical antibiotic therapy

Only in the presence of bacterial superinfection.

Dialysis therapy

In patients undergoing hemodiafiltration, continue the existing dialysis method. In patients undergoing dialysis, the use of the Theranova filter is recommended with the aim of increasing the efficiency of removal of middle size molecules and, therefore, inflammation mediators.

2. Пацієнти з трансплантованою ниркою із безсимптомною/малосимптомною коронавірусною інфекцією (з легкими симптомами: лихоманка > 37,5 °C, але < 38 °C, кашель БЕЗ задишки) і негативною рентгенографією грудної клітки

Питання про госпіталізацію чи перебування дома вирішуються клінічно в кожному конкретному випадку. Вдома — щоденний моніторинг лихоманки й насичення O₂ (якщо можливо) шляхом щоденного телефонного відвідування трансплантаційного центру.

Імуносупресивна терапія:

- припинення прийому ММФ або азатиоприну;
- припинення прийому інгібітору кальциневрину;
- глюкокортикоїди: прийом метилпреднізолону 16 мг.

Примітка. Якщо прогресування сприятливе, терміни й методи відновлення імуносупресивної терапії ще не зрозумілі, їх слід оцінювати, ретельно зваживши коефіцієнт користі й ризику в кожного пацієнта.

Запропонований нами підхід полягає у відновленні інгібітору кальциневрину в половині попередньої дози, починаючи щонайменше через 15 днів після зникнення симптомів і негативізації мазків, з метою поступового досягнення в крові рівня 3–5 нг/мл такролімусу і 200–300 нг/мл циклоспорину на другу годину.

Подальше збільшення дози інгібітору кальциневрину слід розглянути принаймні ще через 15 днів без симптомів і при негативному тесті на коронавірус. У період повторного титрування інгібітору кальциневрину рекомендується підтримувати дозу метилпреднізолону 8–16 мг/добу, виходячи з клінічного судження.

Оцінка кожного конкретного випадку подальшого повторного ініціювання ММФ, азатиоприну та інгібіторів m-TOR.

Антивірусна терапія (тривалість: 5–20 днів визначається на основі клінічного прогресування):

- лопінавір/ритонавір 200/50 мг 2 табл. двічі на добу, АБО
- дарунавір 800 мг 1 табл. на добу + ритонавір 100 мг 1 табл. на день, АБО
- дарунавір/кобіцистат 800/150 мг 1 табл. на добу.

Терапія для взаємодій (<http://www.covid19-druginteractions.org/>)

Гідроксихлорохінін

- 200 мг двічі на добу, якщо рШКФ > 30 мл/хв;
- 200 мг/добу, якщо рШКФ > 15 мл/хв і < 30 мл/хв;
- 200 мг через день, якщо рШКФ < 15 мл/хв.

Емпірична антибіотикотерапія

Тільки за наявності бактеріальної суперінфекції.

3. Хворі на гемодіаліз із вираженими симптомами (лихоманка > 38 °C, кашель, задишка) і/або позитивними ознаками при рентгенографії грудної клітки

Госпіталізація

Антивірусна терапія (тривалість: 5–20 днів визначається на основі клінічного прогресування):

- лопінавір/ритонавір 200/50 мг 2 табл. двічі на добу, АБО

2. Asymptomatic/paucisymptomatic transplant patients (with mild symptoms: fever > 37.5 °C but < 38 °C, cough, cold WITHOUT dyspnoea) and negative chest X-ray

Hospitalization or home management, to be clinically decided on a case-by-case basis. Daily monitoring when at home, of fever and O₂ saturation (if possible) with daily telephone visit by the transplant centre.

Immunosuppressive therapy:

- Stop MMF or azathioprine
- Stop calcineurin inhibitor
- Glucocorticoids: initiation of methylprednisolone 16 mg

Note: If progression is favourable, the timing of and methods for immunosuppressive therapy resumption are not yet clear and should be evaluated by carefully weighing the benefit-risk ratio in the individual patient.

Our proposed approach is to resume the calcineurin inhibitor at half of the previous dosage, starting at least 15 days after disappearance of symptoms and swab negativization, with the aim of gradually reaching a blood level of 3–5 ng/ml of tacrolimus and 200–300 ng/ml of cyclosporine at the second hour.

Further increase in the calcineurin inhibitor dosage should be considered after at least another 15 days with no symptoms and an additional negative swab. In the calcineurin inhibitor re-titration period, it is recommended to maintain the dose of methylprednisolone at 8–16 mg/day, based on clinical judgement.

Case-by-case evaluation of subsequent re-initiation of MMF, azathioprine and m-TOR inhibitors

Antiviral therapy (duration: 5–20 days to be determined based on clinical progression)

- Lopinavir/ritonavir 200/50 mg 2 tabs x2/day OR
- Darunavir 800 mg 1 tab/day+ ritonavir 100 mg 1 tab/day OR
- Darunavir/cobicistat 800/150 mg 1 tab/day

No adjustment for renal function necessary in any circumstances. Screen ongoing therapy for interactions (<http://www.covid19-druginteractions.org/>)

Hydroxychloroquine

- 200 mg x2/day if GFR > 30 ml/min
- 200 mg/day if GFR > 15 ml/min and < 30 ml/min
- 200 mg every other day if GFR < 15 ml/min

Empirical antibiotic therapy

Only in the presence of bacterial superinfection

3. Haemodialysis patients with severe symptoms (fever > 38 °C, cough, dyspnoea) and/or positive chest X-ray

Hospitalization

Antiviral therapy (duration: 5–20 days to be determined based on clinical progression)

- Lopinavir/ritonavir 200/50 mg 2 tabs x2/day OR
- Darunavir 800 mg 1 tab/day + ritonavir 100 mg 1 tab/day OR

— дарунавір 800 мг 1 табл. на добу + ритонавір 100 мг 1 табл. на добу, АБО

— дарунавір/кобіцистат 800/150 мг 1 табл. на добу.

Терапія для взаємодій (<http://www.covid19-druginteractions.org/>)

Гідроксихлорохінін

200 мг через день (три рази на тиждень у пацієнтів на діалізі або двічі на тиждень).

Емпірична антибіотикотерапія

Тільки за наявності бактеріальної суперінфекції.

Діалізна терапія (карантинна зона)

У пацієнтів, які проходять гемодіалізацію, зберігають існуючий метод діалізу. У пацієнтів, які проходять діаліз, рекомендується використовувати фільтр Theranova з метою збільшення ефективності видалення молекул середнього розміру і, отже, медіаторів запалення.

4. Пацієнти з пересадженою ниркою і вираженими симптомами (підвищення температури > 38 °C, кашель, задишка) і/або позитивними ознаками при рентгенографії грудної клітки

Госпіталізація

Імуносупресивна терапія:

— припинення прийому ММФ або азатиоприну;

— припинення прийому інгібітору кальциневрину;

— глюкокортикоїди: прийом метилпреднізолону 16 мг.

Антивірусна терапія (тривалість: 5–20 днів визначається на основі клінічного прогресування):

— лопінавір/ритонавір 200/50 мг 2 табл. двічі на добу, АБО

— дарунавір 800 мг 1 табл. на добу + ритонавір 100 мг 1 табл. на добу, АБО

— дарунавір/кобіцистат 800/150 мг 1 табл. на добу.

Терапія для взаємодій (<http://www.covid19-druginteractions.org/>)

Гідроксихлорохінін

— 200 мг двічі на добу, якщо GFR > 30 мл/хв;

— 200 мг на добу, якщо GFR > 15 мл/хв і < 30 мл/хв;

— 200 мг через день, якщо GFR < 15 мл/хв.

Емпірична антибіотикотерапія

Тільки за наявності бактеріальної суперінфекції.

5. Госпіталізований (із пересадженою ниркою, діалізний) хворий із клінічним погіршенням стану

Якщо за шкалою тяжкості дихання Brescia-COVID ≥ 2 І ЯКЩО В ЦЕЙ ЧАС:

— фаза високого вірусного навантаження може вважатися закінченою (наприклад, температура не перевищує 72 год і/або принаймні 7 днів від появи симптомів);

— перебіг супербактеріальної інфекції може бути виключено клінічно;

— триває погіршення дихальних обмінів і/або значне погіршення даних рентгенографії грудної клітки.

Дексаметазон

20 мг/добу протягом 5 днів, після цього 10 мг/добу протягом 5 днів.

— Darunavir/cobicistat 800/150 mg 1 tab/day

No adjustment for renal function necessary in any circumstances. Screen ongoing therapy for interactions (<http://www.covid19-druginteractions.org/>)

Hydroxychloroquine

200 mg every other day (three times a week in patients under dialysis twice weekly)

Empirical antibiotic therapy

Only in the presence of bacterial superinfection

Dialysis therapy (quarantine area)

In patients undergoing hemodiafiltration, continue with the existing dialysis method. In patients undergoing dialysis, the use of the Theranova filter is recommended with the aim of increasing the efficiency of removal of middle size molecules and, therefore, inflammation mediators.

4. Transplanted patients with severe symptoms (fever >38 °C, cough, dyspnoea) and/or positive chest X-ray

Hospitalization

Immunosuppressive therapy:

— Stop MMF or azathioprine

— Stop calcineurin inhibitor

— Glucocorticoids: initiation of methylprednisolone 16 mg

Antiviral therapy (duration: 5-20 days to be determined based on clinical progression)

— Lopinavir/ritonavir 200/50 mg 2 tabs x2/day OR

— Darunavir 800 mg 1 tab/day + ritonavir 100 mg 1 tab/day OR

— Darunavir/cobicistat 800/150 mg 1 tab/day

No adjustment for renal function necessary in any circumstances. Screen ongoing therapy for interactions (<http://www.covid19-druginteractions.org/>)

Hydroxychloroquine

— 200 mg x2/day if GFR > 30 ml/min

— 200 mg/day if GFR > 15 ml/min and < 30 ml/min

— 200 mg every other day if GFR < 15 ml/min

Empirical antibiotic therapy

Only in the presence of bacterial superinfection

5. Hospitalised (transplanted, dialysis) patient with clinical deterioration

If Brescia-COVID respiratory severity scale ≥ 2 (see appendix) AND IF, AT THE SAME TIME:

— The high viral load phase can be considered to be finished (e.g. no fever for > 72h and/or at least 7 days from symptoms onset)

— Ongoing superbacterial infection can be ruled out clinically

— There is ongoing worsening of respiratory exchanges and/or significant worsening of chest X-ray

Dexamethasone

20 mg/day for 5 days, thereafter 10 mg/day for 5 days.

Розгляньте комбінацію з тоцилізумабом

У разі дефіциту ліків пріоритетними зробіть випадки зі швидким і значним підвищенням рівня D-димеру.

Вимагає в Італії підписання інформованої згоди.

Consider combination with Tocilizumab

In case of drug shortage, put cases with rapidly and significantly increasing of the D-Dimer levels first.

Requires in Italy signing of informed consent.

6. Пацієнти з COVID-19 із гострим ураженням нирок (ГУН), що потребує нирково-замісної терапії (НЗТ)

Показання: пацієнти з ГУН 3-ї стадії (визначається як 3-кратне підвищення рівня креатиніну від вихідного рівня, або креатинін $\geq 4,0$ мг/дл, або визначений з огляду на кількість діурезу: діурез $< 0,3$ мл/кг/год протягом ≥ 24 год або анурія для ≥ 12 год) госпіталізуються до відділення інтенсивної терапії.

Спосіб: двопросвітний катетер до і після розведення зі встановленою дозою > 25 мл/кг/год (для отримання введеної дози ≥ 25 мл/кг/год).

Антикоагуляція

Перший вибір: регіонарна цитратна антикоагуляція.

Другий вибір: системна гепаринізація з нефракціонованим гепарином.

Третій вибір: лікування без антикоагулянтів.

Примітка. Більшість пацієнтів, інфікованих COVID-19, потребують інтенсивної терапії з боку функції печінки, вторинно щодо індукованої препаратами гепатотоксичності, а також через можливе залучення печінки. Це пов'язано з підвищеним ризиком накопичення цитрату.

6. COVID-19 patients with Acute Kidney Injury (AKI) requiring continuous renal replacement therapy (CRRT)

Indication: patients with stage 3 AKI (defined as a 3-fold increase in creatinine levels from baseline or creatinine ≥ 4.0 mg/dl or defined based on amount of diuresis: diuresis < 0.3 ml/kg/h for ≥ 24 h or anuria for ≥ 12 h) hospitalized in ICU

Method: CVVH pre- and post-dilution with a prescribed dose > 25 ml/kg/h (to obtain an administered dose ≥ 25 ml/kg/h).

Anticoagulation

First choice: regional citrate anticoagulation (RCA).

Second choice: systemic heparinization with unfractionated heparin (UFH).

Third choice: treatment with no anticoagulants.

Note: most COVID-19-infected patients requiring intensive care management show altered liver function values secondary to drug-induced hepatotoxicity as well as due to possible liver involvement. This is associated with an increased risk for citrate accumulation.

7. Хворі на COVID-19 із ГУН, які потребують замісної терапії нирок гемодіалізом

Для пацієнтів з ГУН, які потребують періодичного гемодіалізу, радимо використовувати фільтр TheraNova для того, щоб збільшувати кліренс протизапальних молекул.

Для підвищення ефективності лікування необхідне використання двопросвітного катетера. ■

7. COVID-19 patients with AKI requiring renal replacement therapy with haemodialysis

For AKI patients requiring intermittent haemodialysis, we recommend using the TheraNova filter in order to increase the clearance of pro-inflammatory molecules.

Use of bilumen CVC is necessary to increase treatment efficiency. ■

Переклад: проф. Д. Іванов, к.м.н. М.Д. Іванова ■