

Impatto del Covid-19 nei pazienti con danno renale

Per i pazienti con patologie renali l'infezione da SARS-CoV-2 è particolarmente pericolosa. Vaccinazioni, antivirali e anticorpi monoclonali sono considerati gli strumenti più efficaci per prevenirla o gestirla, oltre ad accorgimenti organizzativi

A cura di **Mario Salomone**

Membro Consiglio Direttivo Società Italiana di Nefrologia (SIN)

La pandemia da SARS-CoV-2 (Covid-19) ha avuto (e in parte ancora ha) pesanti ripercussioni in vari ambiti della società. La pandemia ha causato un grande stress sui sistemi sanitari e molte morti soprattutto nelle fasce di popolazione più anziane e nei pazienti con comorbidità cliniche. Tra questi, i pazienti con vari tipi di danno renale e insufficienza renale cronica sono una delle categorie che ha pagato il prezzo più alto in termini di morbilità e mortalità.

I pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) sono più spesso anziani e con elevata frequenza di fattori comorbidi (spesso causa, ma anche conseguenza del danno renale). Ad esempio, il rischio cardiovascolare è almeno 10 volte superiore nel paziente in dialisi rispetto alla popolazione generale; i pazienti con IRC sviluppano spesso complicanze di tipo cardiovascolare come conseguenza dell'insufficienza d'organo.

Il virus ha anche determinato un incremento dei casi di insufficienza renale acuta (danno tubulare diretto causato dal virus e danno secondario alla "tempesta citochini-

ca" legata alla risposta immunitaria all'infezione virale) ed alcuni autori ipotizzano un incremento del numero dei pazienti che giungeranno con quadri di IRC avanzata e necessità di trattamento sostitutivo nei prossimi anni⁽¹⁾.

Oggi, le vaccinazioni, la possibilità di utilizzare terapie antivirali e la comparsa di varianti del SARS-CoV-2 a più bassa virulenza hanno mitigato morbilità e mortalità non solo per la popolazione generale ma anche per i pazienti con danno renale. Attualmente l'indice RO ("di trasmissibilità") è costantemente inferiore a 0,75; la pandemia è finita dal punto di vista epidemiologico. Ma il virus è ancora attivo (ultimo report governativo del 6-12 giugno scorso: 1802 nuovi casi; 17 decessi; indice di positività 1.9%, esecuzione tamponi diagnostici, soprattutto in alcune regioni, in riduzione). È teoricamente possibile che, anche per l'elevata frequenza di varianti virali, possano nuovamente comparire e svilupparsi forme gravi di malattia.

► Alcuni dati epidemiologici

L'incidenza di Covid-19 nei "pazienti in dialisi" è stata mediamen-

te di 105 casi per 10000 settimane-paziente (st/pz); di 16/10000 st/pz nei "pazienti con IRC non in dialisi"; nei pazienti portatori di "trapianto renale" è stata mediamente di 23/10000 st/pz. L'incidenza in media è stata 6 volte superiore nei pazienti in emodialisi (HD) rispetto ai pazienti con IRC non in dialisi e mediamente di 1 volta e mezzo nei pazienti portatori di trapianto renale. In altri termini un rischio di malattia tra le 2 e le 5 volte superiore a quello della popolazione generale⁽²⁾.

Una rilevazione condotta dalla Società Italiana di Nefrologia (SIN) fra febbraio ed aprile 2020 ha riportato una mortalità "Covid-correlata" nei pazienti in emodialisi ospedaliera 14 volte superiore a quella stimata nella popolazione generale. Il paziente in emodialisi ospedaliera ha un rischio tre volte maggiore di contrarre l'infezione rispetto a chi fa la dialisi a casa (emodialisi domiciliare e dialisi peritoneale domiciliare, DP)⁽³⁾.

Il rischio di morte nei pazienti Covid-positivi in dialisi è riportato essere maggiore di 8 volte rispetto alla mortalità dei pazienti in dialisi non infetti. Analogamente il ri-

schio di morte nei pazienti trapiantati di rene, con infezione Covid-19 è stata di 42 volte maggiore rispetto a pazienti trapiantati senza infezione.

La SIN già nei primi mesi del 2020 ha raccolto dati e stimolato tutti i centri nefrologici alla adozione di linee di "prevenzione generica". Per i pazienti in emodialisi regolare: triage al check-in al centro (temperatura corporea/valutazione possibili contatti e/o provenienza da aree ad elevato contagio; obbligo di mantenimento di mascherina per tutta la durata della permanenza presso il centro dialisi, distanziamento/frequenti lavaggi mani ed applicazione di gel a base alcolica; accesso temporizzato alle sale dialisi con chiusura delle sale di attesa; trasporti singoli per tutti i pazienti; trasporti protetti per pazienti potenzialmente infetti; obbligo per il personale operante di utilizzo di mascherina, guanti e altri DPI; isolamento in "area grigia" di pazienti con sintomatologia in attesa del risultato del tampone; isolamento contumaciale per i pazienti positivi, con strette norme di assistenza per questi pazienti).

Purtroppo, in molti casi, nella fase iniziale la carenza di DPI, Centri Dialisi strutturalmente vecchi, ma anche la contraddittorietà di informazioni, hanno condizionato la messa in atto di efficaci norme preventive. I nefrologi si sono dovuti reinventare architetti per la creazione/espansione di sale dialisi contumaciali: i centri dialisi (e più in generale gli ospedali) avevano (ed hanno, nonostante i buoni propositi) problematiche strutturali e risultano non facilmente "adattabili" a nuove esigenze (ad esempio la possibilità di creare zone contu-

maciali con percorsi separati).

In questa prima fase per i pazienti in dialisi non vi erano indicazioni all'utilizzo di farmaci antivirali o a forme di trattamento più invasivo (ventilazione assistita) ed erano state applicate terapie senza valide evidenze di efficacia (idrossiclorochina) o addirittura controindicate nelle fasi precoci di malattia (cortisonici) (si rimanda alle linee guida dell'OMS)⁽⁴⁾.

La obbligata riduzione di molte attività ambulatoriali ha di conseguenza determinato problemi clinici e complicanze anche gravi, soprattutto nei pazienti con quadri più avanzati di danno renale.

► I vaccini anti-Covid-19

I nefrologi conoscono bene (anche per le passate esperienze con virus come quello dell'epatite B) come lo stato di uremia renda la popolazione con danno renale più "recettiva" all'infezione con una risposta anticorpale inferiore del 20-30% rispetto alla popolazione generale. Ma la vaccinazione (gli epidemiologi lo insegnano) è l'arma più potente per ridurre il rischio di complicanze gravi e di morte in caso di malattie virali trasmissibili. La SIN nel gennaio 2021 aveva inviato varie sollecitazioni alle autorità competenti per rendere prioritaria la vaccinazione anti-Covid nei pazienti in dialisi, con trapianto renale e con IRC. La nota del ministero della Salute dell'8 febbraio 2021 inseriva i pazienti con IRC/patologia renale/in dialisi e i portatori di trapianto di organo solido in terapia immunodepressiva nella Categoria 1. Nello stesso periodo, su invito dell'AIFA ed in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), la SIN ha promosso uno studio per una va-

lutazione dell'efficacia e della sicurezza della vaccinazione anti-Covid-19 nei pazienti in dialisi.

Lo studio ha coinvolto 118 centri nefrologici di 18 Regioni (6051 pazienti in HD e 504 pazienti in DP) tra il marzo 2021 ed il maggio 2022. I principali risultati possono essere così riassunti: netto miglioramento dell'outcome clinico dei pazienti vaccinati; modesta efficacia, dopo il completamento della terza dose vaccinale (riduzione del 14% rispetto alla popolazione generale) nel prevenire l'infezione (anche per la diffusione delle varianti omicron); una riduzione dell'efficacia tempo-dipendente; nessuna complicazione di rilievo legata alla vaccinazione rispetto alla popolazione generale⁽⁵⁾.

Studi osservazionali su pazienti in dialisi in USA hanno riportato risultati analoghi, concludendo per minor rischio di infezione, di ospedalizzazione e di morte⁽⁶⁾.

Riduzione del rischio di infezione, di mortalità e di ospedalizzazione sono stati descritti (sempre in studi osservazionali) sui pazienti trapiantati, sottolineando l'importanza della vaccinazione pre-trapianto per questa come per altre malattie infettive; importante si è rivelata anche una corretta gestione della terapia immunodepressiva in corso di infezione da Covid-19. Dati analoghi sono riportati per i pazienti sottoposti a trattamenti immunodepressivi per patologie renali. Tutte le Società scientifiche e le linee guida sono concordi nel raccomandare programmi vaccinali "regolari" (con vaccini aggiornati per le nuove varianti) nella popolazione in trattamento dialitico o portatori di trapianto renale o sottoposti a terapie immunodepressive.

► Farmaci antivirali

Sono molti i farmaci antivirali utilizzati nel trattamento del Covid-19. Se possiamo riconoscere un "merito" a questa malattia è quello di aver stimolato lo studio soprattutto nell'ambito di ricerca di nuovi farmaci biologici (anticorpi monoclonali). I pazienti con IRC o altre patologie renali sono spesso esclusi da studi registrati di molti farmaci e questo è successo anche per farmaci testati nella profilassi/terapia del Covid. Gli antivirali utilizzabili in profilassi post-esposizione, finora autorizzati da AIFA, negli adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che presentino un elevato rischio di sviluppare una forma severa di Covid-19 sono il remdesivir a somministrazione endovenosa ed il nirmatrelvir/ritonavir a somministrazione orale.

Il remdesivir può essere somministrato (dopo l'ultima revisione AIFA) anche a pazienti con filtrato <30 ml/min e in dialisi, entro i sette giorni dalla comparsa dei sintomi. Il trattamento si è dimostrato capace di ridurre in modo significativo la sintomatologia Covid correlata e la progressione verso quadri più severi di malattia (anche se la casistica di utilizzo nei pazienti in dialisi e con filtrato glomerulare <30 ml/min è limitata). Gli effetti collaterali sono trascurabili. La somministrazione è ev (questo comporta problematiche gestionali): 200 mg il primo giorno seguita da 100 mg il secondo e terzo giorno. È stato utilizzato con successo anche nei pazienti portatori di trapianto renale.

L'associazione nirmatrelvir/ritonavir non è raccomandata in pazienti con un filtrato inferiore a 30 ml/

min; peraltro, alcuni report riportano buoni risultati anche nei pazienti in dialisi senza significativi effetti collaterali. Il dosaggio va adeguato al grado di funzione renale: dosaggio pieno a filtrati >60 ml/min; riduzione di nirmatrelvir a 150 mg e 100 mg di ritonavir x 2 volte al giorno nei pazienti con filtrati compresi tra 30 e 60 ml/min. Nei pazienti trapiantati che utilizzano inibitori della calcineurina è fondamentale uno stretto controllo dei dosaggi o addirittura la loro sospensione durante la somministrazione di ritonavir.

► Anticorpi monoclonali

Come già detto la pandemia Covid ha determinato un rapido sviluppo di questa branca di ricerca; ben 5 anticorpi monoclonali sviluppati per il trattamento del Covid-19 (sotrovimab, bebtelovimab, tixagevimab+cilgavimab, namlanivimab+etesevimab, casirivimab+imdevimab); hanno suscitato grande interesse da parte dei clinici anche per la lunga durata di protezione offerta. Quelli disponibili in Italia sono l'associazione casirivimab/imdevimab, il sotrovimab, e l'associazione tixagevimab/cilgavimab.

Quest'ultima ha dimostrato una efficacia di riduzione del rischio di Covid sintomatico del 76.7% ed una riduzione di infezione sintomatica dell'82.8% a un follow-up di 6 mesi⁽⁸⁾. Possono essere utilizzati sia nei pazienti in dialisi sia nei pazienti con trapianto renale che nei pazienti che devono essere sottoposti a terapia con anti-CD20 o altre terapie immunosoppressive. Attualmente la loro efficacia è ridotta nei confronti delle nuove varianti e il loro uso non è più raccomandato da molte linee guida. Sono in studio nuovi anti-

corpi monoclonali verso varianti patogene (ad esempio iAZD3152).

► In conclusione

I pazienti con danno renale sono pazienti "fragili" e hanno un rischio più elevato di contrarre una virosi SARS-CoV-2 rispetto alla popolazione generale; con un incremento significativo di ospedalizzazione e della mortalità. La collaborazione tra Mmg e specialisti nefrologi ed infettivologi risulta fondamentale per la prevenzione, la segnalazione e il trattamento precoce (vaccinazione - profilassi pre e post esposizione). Per gli aspetti relativi alle possibilità offerte dalla telemedicina e agli strumenti per migliorare il rapporto ospedale-territorio e una gestione multidisciplinare del paziente con danno renale rimando ad un interessante articolo del Prof. Brusaferrò pubblicato sul Giornale Italiano di Nefrologia⁽⁹⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Annette Bruchfeld.
Nat Rev Nephrol 2021; 17: 81-2.
2. El Karoui K, De Vriese AS.
Kidney Int 2022; 101: 883-94.
3. Quintaliani G, et al.
J Nephrol 2020; 33: 725-36.
4. Update to living WHO guideline on drugs for Covid-19.
BMJ 2023; 380: 57.
5. Menniti-Ippolito F, et al.
J Nephrol 2023; 36: 2013-22.
6. Sibbel S, et al.
J Am Soc Nephrol 2022; 33: 49.
7. Moreno NF, et al.
Curr Transplant Rep 2022; 9: 174-84.
8. Levin MJ, et al.
N Engl J Med 2022;386:2188-2200.
9. Brusaferrò S.
G Ital Nefrol 2022; 39: 2022-vol2.