

**UPUTE ZA IZVANTJELESNO PROČIŠĆAVANJE KRVI I
KONTINUIRANO NADOMJESNO BUBREŽNO LIJEČENJE
TIJEKOM PANDEMIJE COVID-19
U JEDINICAMA INTENZIVNOG LIJEČENJA**

Zagreb, 15.travnja 2021.

Akutno bubrežno oštećenje (ABO) u bolesnika s COVID-19 infekcijom

COVID-19 kod nekih bolesnika dovodi do nastanka teškog ARDS-a, višestrukog zatajenja organa (MOF) i smrti. Oko 20% pacijenata primljenih na odjel intenzivne njege s COVID-19 zahtijeva bubrežnu nadomjesnu terapiju (RRT) s medijanom od 15 dana od početka bolesti. Rano prepoznavanje zahvaćenosti bubrega u COVID-19 i upotreba preventivnih i terapijskih mjera za ograničavanje naknadne ABO ili progresije u teže faze presudni su za smanjenje smrtnosti.

Citokinska oluja u COVID-19 infekciji

Znatan dio bolesnika s COVID-19 ima blage kliničke simptome u ranoj fazi infekcije. Ipak, bolest se može brzo pogoršati u kasnijoj fazi koja se očituje ARDS-om, a u nekih bolesnika i sindromom MOF-a. Ovi znakovi sugeriraju da, osim poznatog izravnog djelovanja virusa, imunološki poremećaji i tzv. oluje citokina mogu igrati ključnu ulogu u oštećenju organa u bolesnika s teškim oblikom COVID-19. Obično su protuupalni odgovor i procesi obnavljanja tkiva blagi i samoograničavajući no citokini, ulazeći u cirkulaciju, mogu izazvati opsežnu endotelnu disfunkciju, diseminiranu intravaskularnu koagulaciju i MOF.

Nadomjesno bubrežno liječenje pacijenata s COVID-19 i akutnim bubrežnim oštećenjem

Primjena kontinuiranog nadomjesnog bubrežnog liječenja (CRRT) u bolesnika s teškim oblikom COVID-19 pokazala se učinkovitom. Osim što poboljšava volumni status odstranjenjem viška tekućine, pacijentima koristi i u pogledu uklanjanja upalnih čimbenika uključujući TNF-a, IL-6 i IL-1, koji su uglavnom makromolekule. Visokoprotočne membrane (high cut-off) (HCO) mogu učinkovito ukloniti makromolekule od 20–60 kD i time smanjiti količinu cirkulirajućih citokina. Alternativno, oblici produljenog i konvencionalnog intermitentnog RRT imaju važnu

komplementarnu ulogu u podršci kritično bolesnim pacijentima s infekcijom COVID-19. Ovim pacijentima često je potrebna mobilizacija i pronacija kako bi se poboljšala plućna izmjena plinova, i u tim okolnostima tretmani od 8-12 sati mogu predstavljati dobar kompromis između kontinuiranih i isprekidanih modaliteta. Tijekom okretanja pacijenata u pronacijski položaj, dijalizni kateter treba osigurati i nadzirati kako bi se izbjeglo presavijanje. Desna jugularna vena je poželjno mjesto uvođenja katetera, jer mjesto izlaska i fiksacije katetera ostaje vidljivo nakon pozicioniranja na trbuhu. Prije određivanja mjesta postavljanja dijaliznog katetera potrebno je razmisliti, je li bolesnik potencijalni kandidat za primjenu VV ECMO-a. Ako jeste, dijalizni kateter bi se trebalo staviti u lijevu jugularnu ili femoralnu venu zbog ostavljanja dene jugularne vene za inserciju ECMO kanile.

U slučaju antikoagulacije niskomolekularnim heparinom (LMWH), preporučena početna doza je od 0,8-1.0 mg/kg uz redovito praćenje sistemske aktivnosti faktora anti-Xa od 0,25–0,35 I/ ml. U slučaju antikoagulacije nefracioniranim heparinom (UFH), preporučena početna doza je od 10-15 IU/kg/h uz monitoriranje i održavanje vrijednosti aktiviranog djelomičnog vremena tromboplastina od 60–90 s. Minimalna doza dijalize kod CRRT ne treba biti manja od 25 ml/kg/h. Preporučena doza dijalize, koja može varirati od bolesnika do bolesnika prema i višim dozama, je 25-35 ml/kg/h.

U travnju 2020. FDA je privremeno odobrila hitnu upotrebu CytoSorb® filtera (300 ml) za tretiranje citokinske oluje u bolesnika s COVID-19. Na temelju ispitivanja performansi i prijavljenog kliničkog iskustva, FDA je zaključila da CytoSorb filter može biti učinkovit u liječenju određenih pacijenata s potvrđenim COVID-19 uklanjanjem različitih proupalnih citokina iz krvi. Isto tako, nekoliko studija je pokazalo učinkovitost oXiris® filtera u uklanjanju endotoksina i citokina.

Cilj ove prospektivne, multicentrične, opservacijske studije s podacima prikupljenim i upisanim u nacionalni registar COVID-19 bolesnika hospitaliziranih u jedinicama intenzivnog liječenja i

liječenih metodama izvantjelesnog pročišćavanja krvi i kontinuiranog nadomjesnog bubrežnog liječenja je procijeniti učinkovitost uklanjanja laboratorijskih parametara upale i djelovanja na kliničku sliku pomoću filtera za hemoperfuziju ili hemoadsorpciju. Studija će uključivati bolesnike iz jedinica intenzivnog liječenja podvrgnute ovom obliku liječenja uz kontrolnu skupinu bolesnika koji će biti liječeni standardnim protokolima. Ciljevi studije su procijeniti varijabilnost parametara citokinske oluje i sistemske upale te skorova multiorganskog zatajenja kroz vremenski period ovisno o primjenjenoj terapiji, procijeniti učinak terapije na ukupno preživljenje ovisno o težini bolesti, zabilježiti pojedinosti terapije, njene komplikacije i trajanje te promjenu respiratornih i kardiovaskularnih parametara ovisno o primjeni terapije.

Indikacije za hemoperfuziju te propisivanje terapije u pacijenata s COVID-19 infekcijom i citokinskom olujom

U slučajevima nedjelovanja standardne terapije u bolesnika s COVID-19 osim suportivnih mjera, predložimo da strategije uklanjanja citokina, hemoperfuzija i/ili CRRT s adsorpcijskim filterima trebaju biti rezervirane za bolesnike s COVID-19 uz:

- a)** laboratorijski i klinički dokaz sistemske upale: visoke vrijednosti upalnih citokina kao što je IL-6 (>25 pg/ml); visoke vrijednosti upalnih parametara iz seruma (leukociti $>15 \times 10^9/l$, CRP >40 mg/l, prokalcitonin >0.9 mg/l) te visoki SOFA skor (>2).
- b)** postavljena dijagnoza sepse ili septičkog šoka: sepsa je definirana kao prisutnost suspektne ili dokumentirane infekcije zajedno sa sindromom sistemnog upalnog odgovora; septički šok je definiran kao prisutnost sepse i akutnog cirkulatornog zatajenja prema kriterijima Europskog društva za intenzivnu medicinu.

c) kliničke simptome hemodinamske nestabilnosti koji zahtijevaju vazopresore i početne znakove imunološke disregulacije ili poremećaja kaskadne koagulacije;

d) akutna ozljeda bubrega procijenjena prema KDIGO/AKIN kriterijima : povećanje serumskog kreatinina za $\geq 0,3$ mg/dL unutar 48 sati, ili $\geq 50\%$ tijekom 7 dana, ili satna diureza $<0,5$ mL/kg/h kroz više od 6 sati.

e) dijagnoza ARDS-a

f) potreba za ECMO

g) pogoršanje respiratornog statusa uz nastanak respiratornog zatajenja koje zahtijeva mehaničku ventilaciju (brzina disanja >30 /min, ili zasićenost kisikom $<93\%$, ili PaO₂/FiO₂ omjer <300 mmHg),

Propisivanje terapije CRRT uz adsorpcijski filter ili hemoperfuzije u pacijenata s COVID-19 i citokinskom olujom

Protrombotički status zahtijeva postupno doziranje antikoagulacije kako za održavanje prohodnosti dijaliznog sistema, tako i za liječenje trombofilije u pacijenta. U slučaju nefrakcioniranog heparina započinje se s 10 IU/kg/h, ali u nekih će bolesnika možda biti potrebna veća doza do 15 i 20 IU/kg/h kako bi se osigurala prohodnost dijaliznog sistema. Neovisno o izvantjelesnim metodama liječenja, pacijenti se mogu liječiti niskomolekularnim heparinom kako bi se spriječile epizode mikro- ili makroembolije, što se često opaža kao komplikacija infekcije COVID-19.

Protoci krvne crpke trebaju biti veći od 150 ml/min, a propisivanje CRRT metoda s minimalnim udjelom filtracije dodatno pomaže u izbjegavanju zgrušavanja dijaliznog sistema. Ako se planira

dugotrajno liječenje, može se propisati regionalna citratna antikoagulacija, iako nisu pruženi dokazi o superiornim ishodima.

Kod sumnje na sepsu (visok prokalcitonin i/ili pozitivna bakterijska kultura), savjetuje se uz protokol hemoperfuzije i/ili CRRT dodati i antibakterijski/antiendotoksinski filter kroz minimalno 2 sata u trajanju od dva dana. Ako je hemoperfuzija indicirana za uklanjanje citokina, može se provesti više postupaka antibakterijskim/antiendotoksinskim filterom u narednih nekoliko dana.

Zbog ozbiljne hemodinamske nestabilnosti i potrebe za kontrolom ravnoteže tekućine kod pacijenta, uklanjanje tekućine treba pažljivo planirati kako bi se izbjegla hipotenzija koja bi mogla pogoršati oštećenje bubrega ili odgoditi oporavak. Isto tako, zbog prevencije periferne vazokonstrukcije i dodatne hipoperfuzije bubrega i pogoršanja ABO potrebno je postupno dozirati vazoaktivnu potporu.

Tablica 1. Potencijalni mehanizmi oštećenja bubrega - indikacije i strategije liječenja u COVID-19

Indikacije	Metoda liječenja	Mehanizam oštećenja bubrega	Patofiziološki put oštećenja		
Sistemske učinci					
ABO, refrakternost na diuretsku terapiju	Kontinuirana ultrafiltracija i diuretici	Bubrežni "compartment" sindrom	Višak tekućine		
Hemodinamska nestabilnost	Vazopresori i nadoknada tekućine	Hipoperfuzija bubrega	Oštećenje endotela, gubitak tekućine u treće prostore i hipotenzija		
ABO	CRRT uz visoko protočne dijalizne membrane	Oštećenje tubula	Rabdomioliza		
ABO, sepsa	Odstranjenje endotoksina uz antibakterijske i/ili adsorpcijske membrane	Septički ABO	Endotoksini		
Višeorgansko zatajenje					
ABO, refrakternost na diuretsku terapiju, hemodinamska nestabilnost	LVAD, arterio-venski ECMO	Kardiomiopatija i/ili virusni miokarditis	Kardiorenalni sindrom tip 1		
ABO, hemodinamska nestabilnost, srčano popuštanje, ARDS	Veno-venski ECMO	Oštećenje alveola	Hipoksija bubrežnog parenhima		
ABO, hemodinamska nestabilnost, srčano popuštanje, ARDS	Veno-venski ECMO, ECCO2R, CRRT	"High peak airway" tlak i intraabdominalna hipertenzija	Bubrežni "compartment" sindrom		
ABO	CRRT uz visoko protočne dijalizne membrane	Rabdomioliza	Oštećenje tubula		

citokina			Djelovanje	
ABO, sepsa, citokinska oluja, hemodinamska nestabilnost, ARDS	Hemoperfuzija i/ili CRRT uz antibakterijske i/ili adsorpcijske membrane, CRRT uz visoko protočne dijalizne membrane	Sindrom pojačanog stvaranja citokina Pojačano stvaranje citokina zbog ECMO-a, invazivne mehaničke ventilacije i/ili CRRT-a Hemofagocitni sindrom	Direktna citokinska lezija	

ABO-akutno bubrežno oštećenje; CRRT-kontinuirano nadomjesno bubrežno liječenje;

ECMO-ekstrakorporalna tjelesna oksigenacija; LVAD-uređaj za potporu lijeve klijetke; ECCO2R-metoda ekstrakorporalnog odstranjenja CO₂; ARDS-akutni respiratorni distress sindrom

Reference:

Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.

Sun P, Qie S, Liu Z, et al. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: a single arm meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(6):612–617.

Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol*. 2020. [published online ahead of print].

Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720.

Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–481.

Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2020; 8(44):e40. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.40>.

Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020 Feb 26;109:102433.

Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62.

Acute kidney injury in COVID-19 patients. ESICMtv Webinar. Posted April 17, 2020. <https://www.esicm.org/blog/?p=2789> (accessed April 29, 2020).

Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020; published online April 22. DOI:10.1001/jama.2020.6775.

Pei G, Zhang Z, Peng J, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J Am Soc Nephrol* 2020; published online April 28. DOI: 10.1681/ASN.2020030276.

Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet* 2019; 394: 1949–64.

Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395: 1417–18.

Su H, Yang M, Wan C et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020; published online April 9. DOI:10.1016/j.kint.2020.04.003.

Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, Saqqa O, Sharshir MA. Collapsing glomerulopathy in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Kidney Int Rep* 2020; published online April 9. DOI:10.1016/j.ekir.2020.04.002.

Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol* 2020; published online April 9. DOI:10.1038/s41581-020-0284–7.

Behrens EM, Koretzky GA. Review: cytokine storm syndrome: looking toward the precision medicine era. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(6):1135–1143.

Wang C, Xie J, Zhao L, et al. Alveolar macrophage activation and cytokine storm in the pathogenesis of severe COVID-19. Preprint from Research Square, 2020. DOI:10.21203/rs.3.rs-19346/v1

Ferro F, Elefante E, Baldini C, et al. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(2):175–180.

Lin L, Lu L, Cao W, et al. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):727–732.

Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–1034.

Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420–422.

Teijaro JR, Walsh KB, Cahalan S, et al. Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection. *Cell.* 2011;146(6):980–991.

Cha RH, Joh JS, Jeong I, et al. Critical Care Team of National Medical Center. Renal Complications and their prognosis in Korean patients with middle east respiratory syndrome-coronavirus from the central MERS-CoV designated hospital. *J Korean Med Sci.* 2015;30(12):1807–1814.

Silvester W. Mediator removal with CRRT: complement and cytokines. *Am J Kidney Dis.* 1997;30(5 Suppl 4): S38–S43.

Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 315(20):2190–2199.

Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 738–42.

Bellmann R, Graziadei IW, Feistritzer C, Schwaighofer H, Stellaard F, Sturm E, et al. Treatment of refractory cholestatic pruritus after liver transplantation with albumin dialysis. *Liver Transpl*. 2004; 10(1):107–14.

Saliba F, Camus C, Durand F, Mathurin P, Letierce A, Delafosse B, et al. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2013; 159(8):522–31.

Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomised controlled trial. *J Hepatol*. 2016; 64(1):69–78.

Yao J, Li S, Zhou L, Luo L, Yuan L, Duan Z, et al. Therapeutic effect of double plasma molecular adsorption system and sequential half-dose plasma exchange in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure. *J Clin Apher*. 2019 Aug; 34(4):392–8.

Fanelli V, Ranieri MV, Mancebo J, Moerer O, Quintel M, Morley S, et al. Feasibility and safety of low-flow extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate ultra-protective ventilation in patients with moderate acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2016; 20:36.

Zanella A, Mangili P, Redaelli S, Scaravilli V, Giani M, Ferlicca D, et al. Regional blood acidification enhances extracorporeal carbon dioxide removal: a 48-hour animal study. *Anesthesiology*. 2014; 120(2):416–24.

Honore PM, Hoste E, Molnar Z, et al. Cytokine removal in human septic shock: where are we and where are we going? *Ann Intensive Care* 2019; 9: 56.

Shum HP, Chan KC, Kwan MC, Yan WW. Application of endotoxin and cytokine adsorption haemofilter in septic acute kidney injury due to Gram-negative bacterial infection. *Hong Kong Med J*. 2013; 19(6):491–7.

Kogelmann K, Jarczak D, Scheller M, et al. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Crit Care*. 2017;21(1):74.

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.

Panitchote A, Mehkri O, Hastings A, Hanane T, Demirjian S, Torbic H, et al. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019; 9:74.

Husain-Syed F, Slutsky AS, Ronco C. Lungkidney cross-talk in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 194:402–14.

Ronco C, Reis T, De Rosa S. Coronavirus epidemic and extracorporeal therapies in intensive care: si vis pacem para bellum. *Blood Purif.* 2020; 49(3); 255–8.