



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Λοιμώξεις στην αιμοκάθαρση

Στυλιανή Τσιακμάκη

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Επιβλέπων)
- Λιακόπουλος Βασίλειος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας του τμήματος Ιατρικής του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Λάρισα, Δεκέμβριος, 2021



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE



MASTER PROGRAM IN
«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS
Infections in Hemodialysis

Styliani Tsiakmaki

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Eleftheriadis Theodoros, Associate professor of Nephrology, Faculty of Medicine, University of Thessaly (Supervisor)
- Liakopoulos Vassilios, Associate professor of Nephrology, Faculty of Medicine, Aristotelean University of Thessaloniki
- Stefanidis Ioannis, Professor of Internal Medicine-Nephrology, Faculty of Medicine, University of Thessaly

Larisa, December, 2021

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην πτυχιακή εργασία. Επίσης έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης βεβαιώνω ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος σπουδών του Μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα, του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Ευχαριστίες

Για την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας, που πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, οφείλω να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα αναπληρωτή καθηγητή Νεφρολογίας κ. Θεόδωρο Ελευθεριάδη για τις χρήσιμες συμβουλές που μου προσέφερε.

Επιθυμώ επίσης να εκφράσω τις ευχαριστίες στον καθηγητή Παθολογίας-Νεφρολογίας κ. Ιωάννη Στεφανίδη για την ευκαιρία που μου έδωσε να συμμετάσχω σε αυτό το μεταπτυχιακό πρόγραμμα για τη Νεφρολογική Φροντίδα.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω το μέλος της τριμελούς επιτροπής αναπληρωτή καθηγητή Νεφρολογίας κ. Βασίλειο Λιακόπουλο, αλλά και όλους τους διδάσκοντες του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Περιεχόμενα

Περίληψη	6
Abstract	7
Εισαγωγή	8
Κεφάλαιο 1	9
ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ	
1.1 Βακτηριαμία στην αιμοκάθαρση.....	9
Κεφάλαιο 2	13
ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ	
2.1 Βακτηριακές πνευμονίες και γρίπη.....	13
2.2 Ασθένεια από τον κορονοϊό 2019 (COVID-19) στην αιμοκάθαρση.....	15
2.3 Φυματίωση στην αιμοκάθαρση.....	18
Κεφάλαιο 3	20
ΑΙΜΑΤΟΓΕΝΩΣ ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΣΤΗΝ	
ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ	
3.1 Ηπατίτιδα Β στην αιμοκάθαρση.....	20
3.2 Ηπατίτιδα C στην αιμοκάθαρση.....	23
3.3 Ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας στην αιμοκάθαρση	26
Συμπεράσματα	28
Βιβλιογραφία	30

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Λοιμώξεις στη αιμοκάθαρση

Οι ασθενείς σε αιμοκάθαρση έχουν ιδιαίτερη προδιάθεση για λοιμώξεις. Φαίνεται ότι η διαδικασία της αιμοκάθαρσης καθαυτή καθώς και οι διαταραχές τόσο της φυσικής όσο και της επίκτητης ανοσίας της χρόνιας νεφρικής νόσου συμβάλλουν σημαντικά στην ευαισθησία αυτή. Οι λοιμώξεις αποτελούν τη σημαντικότερη αιτία νοσηρότητας και τη δεύτερη αιτία θανάτου μετά τα καρδιαγγειακά επεισόδια σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση. Τα επεισόδια βακτηριαμίας και πνευμονίας αντιπροσωπεύουν την πλειονότητα των σοβαρών λοιμώξεων σε αυτόν τον πληθυσμό. Εκτός από αυτές τις βακτηριακές λοιμώξεις, ένα άλλο κοινό πρόβλημα στις μονάδες αιμοκάθαρσης είναι οι ιογενείς λοιμώξεις που μεταδίδονται με το αίμα, ιδίως οι λοιμώξεις που προκαλούνται από τον ιό της ηπατίτιδας Β, τον ιό της ηπατίτιδας C και τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας. Υπάρχουν διάφορες ανησυχίες ασφαλείας για τον περιορισμό της εξάπλωσης αυτών των ιογενών λοιμώξεων μεταξύ των ασθενών και του προσωπικού της μονάδας. Τέλος, η ομάδα αυτή των ασθενών είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στη ασθένεια από τον κορονοϊό 2019 (COVID 2019). Στόχος της παρούσας ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει με συνοπτική και πρακτική μορφή το περίπλοκο ζήτημα των λοιμώξεων στην αιμοκάθαρση.

Λέξεις κλειδιά: Αιμοκάθαρση, Βακτηριαμία, Λοιμώξεις αναπνευστικού, Αιματογενώς μεταδιδόμενες λοιμώξεις

ABSTRACT

Infections in hemodialysis

Hemodialysis (HD) patients are extremely susceptible to infections. Disturbances of innate and adaptive immunity due to chronic kidney disease and HD procedure contribute to the above susceptibility. Infections are the first cause of morbidity and the second cause of mortality in this population. Bacteremia and pneumonia are the majority of severe infections in HD patients. Besides the above bacterial infections, another common concern in HD units is the blood-transmitted viral infections, and especially the infections by hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus. Continuous efforts are necessary for controlling the transmission of these infections among the HD patients, but also the personnel of HD units. Finally, HD patients are highly susceptible to Coronavirus Disease 2019 (COVID19). The aim of the present review is to assess the complex problem of infections in HD in a concise and practical way.

Key-words: Hemodialysis, Bacteremia, Respiratory infections, Blood-transmitted disease

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διαδικασία της αιμοκάθαρσης (ΑΚ) αυτή καθαυτή καθώς και οι διαταραχές τόσο στην φυσική (Lewis et al., 1988, Muniz-Junqueira et al., 2005, Eleftheriadis et al., 2008a) και επίκτητη ανοσία, που συνοδεύουν τη χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) (Eleftheriadis et al., 2004, Eleftheriadis et al., 2007, Eleftheriadis et al., 2008b) καθιστούν τους ασθενείς σε ΑΚ ευάλωτους σε λοιμώξεις. Οι λοιμώξεις αποτελούν τη σημαντικότερη αιτία νοσηρότητας και τη δεύτερη αιτία θανάτου μετά τα καρδιαγγειακά επεισόδια στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Είναι ενδιαφέρον ότι ο κίνδυνος θανάτου από καρδιαγγειακά επεισόδια αυξάνεται σημαντικά μετά από νοσηλεία λόγω λοίμωξης. Τα επεισόδια βακτηριαιμίας αντιπροσωπεύουν την πλειονότητα των σοβαρών λοιμώξεων σε αυτόν τον πληθυσμό, ενώ τα επεισόδια πνευμονίας ακολουθούν (Collins et al., 2011). Η ετήσια θνησιμότητα λόγω βακτηριαιμίας είναι 100-300 φορές υψηλότερη στους ασθενείς σε ΑΚ σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.

Ακόμη και όταν λαμβάνονται υπόψη η ηλικία, η φυλή, το φύλο, ο διαβήτης και τα σφάλματα καταγραφής, η θνησιμότητα λόγω βακτηριαιμίας εξακολουθεί να είναι 50 φορές υψηλότερη (Sarnak and Jaber, 2000, Foley et al., 2004). Εκτός από τις βακτηριακές λοιμώξεις, ένα άλλο κοινό πρόβλημα στις μονάδες ΑΚ είναι οι ιογενείς λοιμώξεις που μεταδίδονται με το αίμα, ιδίως οι λοιμώξεις που προκαλούνται από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV), τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) και τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Λόγω της φύσης της διαδικασίας της ΑΚ, υπάρχουν ανησυχίες ασφαλείας για τον περιορισμό της εξάπλωσής τους μεταξύ των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών και του προσωπικού της μονάδας. Επιπλέον, η φυσική ιστορία όλων αυτών των λοιμώξεων, οι διαθέσιμες θεραπείες και η ανταπόκριση στα εμβόλια διαφέρουν από ό,τι είναι γνωστό για τον γενικό πληθυσμό. Υπάρχουν πολλές αξιόλογες ανασκοπήσεις που αναλύουν εκτενώς κάθε μολυσματικό παράγοντα χωριστά (Beathard and Urbanes, 2008, Kausz and Pahari, 2004, Hussein et al., 2003, Fabrizi et al., 2008, Fabrizi et al., 2007, Rao, 2003). Τέλος, θα γίνει ειδική αναφορά στην πρόσφατη πανδημία από τον κορονοϊό σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου τύπου 2 (SARS-CoV-2) και την ασθένεια από τον κορονοϊό 2019 (COVID-19) στην οποία οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς παρουσιάζουν ιδιαίτερη ευαισθησία (Liakopoulos et al., 2021). Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει με συνοπτική και πρακτική μορφή μια συνολική ενημέρωση για το περίπλοκο ζήτημα των λοιμώξεων στην ΑΚ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ

1.1. Βακτηριαμία στην αιμοκάθαρση

Τα περισσότερα επεισόδια βακτηριαμίας σχετίζονται με την αγγειακή πρόσβαση και ιδιαίτερα με τους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες (ΚΦΚ). Σύμφωνα με τη μελέτη HEMO, σε έναν πληθυσμό όπου το 7,6% των ατόμων είχε ΚΦΚ, το 32% των νοσηλείων για λοίμωξη αγγειακής πρόσβασης αποδόθηκε σε ΚΦΚ (Allon et al., 2003). Ο κίνδυνος λοίμωξης από ΚΦΚ εκτιμάται ότι είναι 10 φορές υψηλότερος σε σύγκριση με τη λοίμωξη από αρτηριοφλεβική αναστόμωση (Taylor et al., 2004). Όσον αφορά τον τύπο του ΚΦΚ, ορισμένες μελέτες αμφισβήτησαν το όφελος από τη χρήση ΚΦΚ με cuff σε σύγκριση ΚΦΚ χωρίς cuff (Beathard, 1999, Allon, 2004, Poole et al., 2004, Stevenson et al., 2002, Tesio et al., 1994, Saad, 1999, Marr et al., 1997), ενώ άλλες έδειξαν ότι οι ΚΦΚ με cuff είναι καλύτεροι (Schwarzbeck et al., 1978, Uldall et al., 1981, Kozeny et al., 1984, Dryden et al., 1991, Moss et al., 1990). Επί του παρόντος προτιμώνται οι ΚΦΚ με cuff και οι Klevens και συν. απέδειξαν ότι το ποσοστό βακτηριαμίας που σχετίζεται με την αγγειακή πρόσβαση είναι 0,3 ανά 100 ασθενείς-μήνες για αυτόλογη αρτηριοφλεβική αναστόμωση, 0,7 ανά 100 ασθενείς-μήνες για αρτηριοφλεβικά μοσχεύματα, 4,6 ανά 100 ασθενείς-μήνες για ΚΦΚ με cuff και 7,3 ανά 100 ασθενείς-μήνες για ΚΦΚ χωρίς cuff (Klevens et al., 2005). Οι ΚΦΚ με άργυρο στο cuff δεν παρουσιάζουν εμφανή πλεονεκτήματα (Dahlberg et al., 1995), ενώ οι εμποτισμένοι με αντιβιοτικά ΚΦΚ, αν και ευεργετικοί στη μονάδα εντατικής θεραπείας, δεν έχουν δοκιμαστεί σε χρόνια ΑΚ (Kamal et al., 1991).

Ο αρνητικός στη κοαγκουλάση σταφυλόκοκκος (*S.*) aureus και πρόσφατα τα είδη *S.* aureus που είναι ανθεκτικά στη μεθικιλίνη ή τη βανκομυκίνη (MRSA ή VRSA) είναι τα πιο κοινά βακτήρια που ευθύνονται για βακτηριαμία που σχετίζεται με ΚΦΚ. Σπανιότερα, υπεύθυνοι είναι οι εντερόκοκκοι και τα αρνητικά κατά Gram βακτήρια (2002, Swartz et al., 1994, Almirall et al., 1989, Jacobsson et al., 2007, 2007). Για τη διάγνωση της βακτηριαμίας που σχετίζεται με ΚΦΚ και την ταυτοποίηση του υπεύθυνου μικροοργανισμού, απαιτείται συνήθως αφαίρεση του ΚΦΚ, καθώς και καλλιέργειες αίματος και άκρου καθετήρα. Εναλλακτικά, ένας 4 φορές υψηλότερος αριθμός μονάδων αποικιών (cfu) σε καλλιέργειες αίματος που λαμβάνονται από τον ΚΦΚ σε σύγκριση με καλλιέργεια αίματος από περιφερική

φλέβα οδηγεί στη διάγνωση βακτηριαμίας που σχετίζεται με ΚΦΚ με ευαισθησία 94% και ειδικότητα 100%. Ένας αριθμός βακτηρίων μεγαλύτερος από 100 cfu/ml στις καλλιέργειες που λαμβάνονται από τον ΚΦΚ και η ταυτόχρονη ανάπτυξη του ίδιου βακτηρίου στην καλλιέργεια αίματος στην περιφερική φλέβα αποτελεί επίσης ισχυρή ένδειξη (Capdevila et al., 1992). Τέλος, η ταχύτερη ανάπτυξη βακτηρίων στις καλλιέργειες που λαμβάνονται από τον ΚΦΚ σε σύγκριση με την καλλιέργεια αίματος από περιφερική φλέβα μπορεί να διαγνώσει βακτηριαμία που σχετίζεται με ΚΦΚ με ευαισθησία 85% και ειδικότητα 91% (Safdar et al., 2005).

Το εμπειρικό αρχικό σχήμα για τη θεραπεία της βακτηριαμίας που σχετίζεται με ΚΦΚ συνήθως περιλαμβάνει βανκομυκίνη (20 mg/kg/εβδομάδα) και γενταμυκίνη (1-2 mg/kg/AK) έως ότου ληφθούν τα αποτελέσματα της καλλιέργειας. (2006b, 2006a). Η ευρεία χρήση της βανκομυκίνης έχει οδηγήσει σε αύξηση του αριθμού των λοιμώξεων από ανθεκτικούς στη βανκομυκίνη εντερόκοκκους, οι οποίοι θα μπορούσαν να μεταφέρουν μέσω πλασμιδίων την ανωτέρω αντοχή στον *S. aureus*. Ως εκ τούτου, πραγματοποιήθηκαν και άλλες μελέτες με τη χορήγηση κεφαζολίνης (2-3 g/AK) με επιτυχή αποτελέσματα (Marx et al., 1998, Stryjewski et al., 2007). Λαμβάνοντας υπόψη τα υψηλά ποσοστά λοίμωξης από στελέχη MRSA, περίπου 100 φορές συχνότερα από ό,τι στον γενικό πληθυσμό, φαίνεται σοφότερο να προτιμάται αρχικά το εμπειρικό σχήμα και οι όποιες αλλαγές να γίνονται μετά τη διάθεση των αποτελεσμάτων της καλλιέργειας αίματος και της ευαισθησίας στα αντιβιοτικά (1995a, 2002, 2007). Η αντιβιοτική αγωγή θα πρέπει γενικά να διαρκεί 3 εβδομάδες και μία εβδομάδα μετά τη διακοπή των αντιβιοτικών θα πρέπει να λαμβάνεται νέα καλλιέργεια αίματος. Η θεραπεία πρέπει να παρατείνεται για τουλάχιστον 4 εβδομάδες εάν υπάρχει υποψία μεταστατικής λοίμωξης (οστεομυελίτιδα, ενδοκαρδίτιδα κ.α.) ή εάν η καλλιέργεια αίματος παραμένει θετική 2-3 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας. (2006b, 2006a).

Όσον αφορά την τύχη του ΚΦΚ, προτιμάται η αφαίρεσή του, αλλά η διατήρηση του καθετήρα θα μπορούσε να επιχειρηθεί σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς χωρίς λοίμωξη της υποδόριας σήραγγας, στους οποίους η δημιουργία άλλης αγγειακής πρόσβασης είναι εξαιρετικά δύσκολη. Σε μια μελέτη, το 32% των ΚΦΚ διατηρήθηκε χωρίς σημαντικά αυξημένο ποσοστό μεταστατικής λοίμωξης από την καθυστερημένη αφαίρεση του υπόλοιπου 68% λόγω επίμονου πυρετού ή υποτροπιάζουσας βακτηριαμίας (Marr et al., 1997). Έτσι, σύμφωνα με αυτή τη μελέτη, η προσπάθεια διατήρησης του καθετήρα είναι ασφαλής και επιτυχής στο ένα τρίτο των περιπτώσεων. Ωστόσο, σε μια άλλη μελέτη, όπου ο *S. aureus* ήταν

η αιτία της λοίμωξης, το 41% των ΚΦΚ διατηρήθηκαν. Σοβαρές επιπλοκές παρατηρήθηκαν στο 10% όλων. Το ποσοστό των σοβαρών επιπλοκών ήταν απαράδεκτα υψηλό (25%) στους ασθενείς που είχαν πυρετό εντός 48 ωρών και τελικά αφαιρέθηκε ο ΚΦΚ (Maya et al., 2007). Έτσι, όταν απομονώνεται *S. aureus* στις καλλιέργειες αίματος, ο κίνδυνος σοβαρών επιπλοκών από την προσπάθεια διατήρησης του καθετήρα είναι υψηλός και ενδείκνυται η αφαίρεση του καθετήρα.

Έχει επίσης δοκιμαστεί η στρατηγική της αντικατάστασης του ΚΦΚ με τη χρήση οδηγού σύρματος. Το σκεπτικό βασίζεται στην υπόθεση ότι η προσκόλληση των βακτηρίων στα τοιχώματα του καθετήρα, το λεγόμενο βιοφίλμ, ευθύνεται για την αποτυχία της αντιβιοτικής θεραπείας. Στις σχετικές μελέτες συμπεριλήφθηκαν κλινικά σταθεροί ασθενείς που έγιναν απύρετοι μετά από 48 ώρες θεραπείας και δεν είχαν προσβολή της υποδόριας σήραγγας. Το 50% των ασθενών που συμμετείχαν αρχικά χρειάστηκε αφαίρεση του καθετήρα. Στους υπόλοιπους πραγματοποιήθηκε αντικατάσταση του καθετήρα και η θεραπεία συνεχίστηκε για 3 εβδομάδες. Το αποτέλεσμα ήταν θετικό σε 90 και 80% των περιπτώσεων μετά από 45 και 90 ημέρες αντίστοιχα. (Shaffer, 1995, Robinson et al., 1998, Beathard and Litchfield, 2004). Η λοίμωξη από *Staphylococcus aureus* συσχετίστηκε με χειρότερα αποτελέσματα. Το αποτέλεσμα δεν ήταν ικανοποιητικό όταν υπεύθυνος ήταν επίσης ο *Enterococcus* spp. ή ο *Candida* spp. (Robinson et al., 1998, Poole et al., 2004).

Έχουν επίσης αναπτυχθεί στρατηγικές πρόληψης. Η ρινική μεταφορά σταφυλόκοκκου στους ασθενείς και στο προσωπικό της μονάδας έχει ενοχοποιηθεί για βακτηριαμία που σχετίζεται με ΚΦΚ και η καταστολή ή η εξάλειψή της με ενδορρινική μουπιροσίνη (0,5 g, δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες) έδειξε καλά αποτελέσματα. (Liakopoulos et al., 2008, Yu et al., 1986). Εφαρμογή αντιβιοτικών ή αντιμικροβιακών παραγόντων στο σημείο εξόδου του CVC, όπως η μουπιροσίνη (Johnson et al., 2002), πολυσπορίνη (βακιτρακίνη-πολυμυξίνη-γραμικιδίνη) (Lok et al., 2003) και ιωδιούχος-ποβιδόνη (Fong, 1993) είναι επίσης πολλά υποσχόμενα για την πρόληψη της εξω-αυλικής εξάπλωσης των βακτηρίων. Μια μετα-ανάλυση αποκάλυψε ότι η τοπική εφαρμογή αντιμικροβιακών παραγόντων μειώνει τόσο τη βακτηριαμία που σχετίζεται με τον ΚΦΚ (0,10 έναντι 0,45 επεισοδίων/100ημέρες), όσο και τη λοίμωξη στο σημείο εξόδου (0,06 έναντι 0,41 επεισοδίων/100ημέρες). (James et al., 2008). Ωστόσο, η αναδύομενη αντοχή στα τοπικά εφαρμοζόμενα αντιβιοτικά αποτελεί μείζον πρόβλημα (Simor et al., 2007, Annigeri et al., 2001).

Έχουν επίσης αναπτυχθεί στρατηγικές για την πρόληψη της βακτηριαμίας που σχετίζεται με τον ΛΦΚ και οφείλεται στην ενδο-αυλική εξάπλωση των βακτηρίων. Μια μετα-ανάλυση, η οποία περιελάβανε 816 CVC και 624 ασθενείς, αποκάλυψε ότι η ασφάλιση του καθετήρα με αντιβιοτικά ή αντιμικροβιακούς παράγοντες μειώνει τον κίνδυνο βακτηριαμίας κατά 7,72 φορές (Jaffer et al., 2008). Και πάλι η αναδυόμενη αντίσταση στα τοπικά εφαρμοζόμενα αντιβιοτικά αποτελεί μείζον πρόβλημα. Οι παρενέργειες, όπως η ωτοτοξικότητα από τις αμινογλυκοσίδες, προκαλούν επίσης ανησυχία. Η ταυρολιδίνη φαίνεται να είναι ένας ασφαλής αντιμικροβιακός παράγοντας, ενώ τα πυκνά κιτρικά διαλύματα δεν συνιστώνται από τον FDA λόγω σπάνιων, αλλά σοβαρών επιπλοκών (παράταση QT) (Simon et al., 2008, Power et al., 2009, Polaschegg and Sodemann, 2003).

Η έγκαιρη δημιουργία μιας αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης ή τουλάχιστον ενός αρτηριοφλεβικού μοσχεύματος είναι η καλύτερη λύση, καθώς έχει επιβεβαιωθεί ότι η αλλαγή από ΚΦΚ σε αναστόμωση ή μόσχευμα μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο θανάτου. (Lacson et al., 2009). Δυστυχώς, οι περισσότεροι ασθενείς εξακολουθούν να ξεκινούν την ΑΚ με ΚΦΚ και η τοποθέτηση μόνιμης πρόσβασης μετά την έναρξη της αιμοκάθαρσης συχνά καθυστερεί (Wasse et al., 2007). Είναι προφανές ότι η νεφρολογική κοινότητα πρέπει να ενισχύσει τις προσπάθειές της προς αυτή την κατεύθυνση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

2.1 Βακτηριακές πνευμονίες και γρίπη

Η πνευμονία είναι η δεύτερη πιο συχνή αιτία σοβαρής λοίμωξης στον πληθυσμό με ΑΚ (Collins et al., 2011). Σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, τα ποσοστά θανάτου που σχετίζονται με την πνευμονία είναι 14-16 φορές υψηλότερα στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (Sarnak and Jaber, 2001, Dinits-Pensy et al., 2005). Οι συχνότερες αιτίες πνευμονίας σε ασθενείς με ΑΚ είναι η πνευμονία της κοινότητας, κυρίως από *Streptococcus pneumoniae*, η εποχική γρίπη και η βακτηριακή πνευμονία δευτερογενώς λόγω γρίπης (Sarnak and Jaber, 2001).

Η θεραπεία της πνευμονίας από *Streptococcus pneumoniae* είναι η ίδια με αυτή του γενικού πληθυσμού και υπάρχει διαθέσιμο εμβόλιο. Σε μια μετα-ανάλυση 26 μελετών σχετικά με την αποτελεσματικότητα του πολυσακχαριδικού εμβολίου κατά του *Streptococcus pneumoniae* παρατηρήθηκε ικανοποιητική αρχική ορολογική ανταπόκριση. Σε μελέτες που διήρκεσαν περισσότερο από 6 μήνες παρατηρήθηκε ταχύτερη μείωση του τίτλου αντισωμάτων σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.(Robinson, 2004). Οι κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν τον εμβολιασμό όλων των ασθενών με ΑΚ με το πολυδύναμο πολυσακχαριδικό εμβόλιο και τον επανεμβολιασμό μετά από 5 έτη (1997). Στις τελευταίες οδηγίες ενσωματώθηκε και η χρήση του συνδεδεμένου με πρωτεΐνη πολυσακχαριδικού εμβολίου (Vandecasteele et al., 2015). Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν μία δόση του 13-δύναμου συνδεδεμένου με πρωτεΐνη πολυσακχαριδικού εμβολίου. Μετά από τουλάχιστον 8 εβδομάδες θα πρέπει να λαμβάνουν και μία δόση του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού εμβολίου. Το τελευταίο εμβόλιο πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε 5 έτη.

Οι επιδημίες γρίπης επηρεάζουν το 10-20% του γενικού πληθυσμού, αλλά σε περίπτωση πανδημίας μπορεί να επηρεαστεί το 50%. (Monto and Kiyomehr, 1975). Παρά τη μειωμένη ανοσολογική απόκριση στο εμβόλιο κατά της γρίπης σε ασθενείς σε ΑΚ, το εμβόλιο πιστεύεται ότι παρέχει επαρκή προστασία και πρέπει να γίνεται ετησίως (Gilbertson et al., 2003).

Όσον αφορά το στέλεχος γρίπης H1N1 A, μια μελέτη που διεξήχθη σε 602 μονάδες ΑΚ της Fresenius Medical Care συμπεριέλαβε 30.288 ασθενείς στην Ευρώπη και τη Μέση Ανατολή, 20.262 στη Νότια Αμερική και 815 στην Αφρική. Από τις 30 Ιουνίου έως τις 3 Σεπτεμβρίου 2009, αναφέρθηκαν 306 κρούσματα από 85 μονάδες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $52,7 \pm 17,7$ έτη και τα συμπτώματα περιλάμβαναν πυρετό (94,4%), βήχα (78,8%) και μυαλγία ή αρθραλγία (69,3%). Το 87% των προσβεβλημένων ασθενών έλαβαν θεραπεία με οσελταμιβίρη. 103 (34%) ασθενείς νοσηλεύτηκαν, 69 με πνευμονία. Η συνολική θνησιμότητα ήταν 5% και ο κίνδυνος θανάτου ήταν 3 φορές υψηλότερος όταν υπήρχε επίσης διαβήτης και καρδιακή νόσος.

Οι ασθενείς σε ΑΚ ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου (Marcelli et al., 2009), και τα ύποπτα κρούσματα θα πρέπει να αρχίσουν θεραπεία εντός 48 ωρών, πολλές φορές πριν από την τελική ταυτοποίηση του στελέχους γρίπης H1N1 A, που γίνεται καλύτερα με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction-PCR) (2009a, Pollock et al., 2009, Blyth et al., 2009). Ο αναστολέας της νευροαμινιδάσης οσελταμιβίρη σε δόση 30 mg μετά από κάθε συνεδρία ΑΚ είναι η θεραπεία εκλογής (Robson et al., 2006), αν και υπάρχει ένα μικρό ποσοστό ανθεκτικότητας (Baz et al., 2009). Θα πρέπει να αποφεύγεται η αλόγιστη χρήση της οσελταμιβίρης προκειμένου να αποφευχθεί η αύξηση του ποσοστού αντοχής, η οποία εμφανίστηκε με προηγούμενους αντιϊκούς παράγοντες όπως η αμανταδίνη (Bright et al., 2005, Parry, 2005).

Τα εμβόλια κατά του στελέχους γρίπης A H1N1 με ή χωρίς το ανοσοενισχυτικό MF59 είναι αποτελεσματικά (Plennevaux et al., 2009, Clark et al., 2009). Παρόλο που συνιστάται ο εμβολιασμός του γενικού πληθυσμού, θα πρέπει να δίνεται προτεραιότητα σε ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως οι ασθενείς σε ΑΚ. Οι εργαζόμενοι στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει επίσης να έχουν προτεραιότητα στον εμβολιασμό (2009d, 2009c). Για τον γενικό πληθυσμό, μια μόνο δόση των εμβολίων σε άτομα ηλικίας άνω των 10 ετών είναι επαρκής, ενώ δύο δόσεις με μεσοδιάστημα 4 εβδομάδων μεταξύ τους συνιστώνται σε άτομα ηλικίας 6 μηνών έως 9 ετών και σε ορισμένες ομάδες υψηλού κινδύνου (2009c). Είναι ενδιαφέρον ότι δύο δόσεις του εμβολίου δεν συνιστώνται επισήμως σε ασθενείς με ΑΚ (2009c), ενδεχομένως λόγω της εμπειρίας που αποκτήθηκε από τον εμβολιασμό αυτού του πληθυσμού για την κοινή εποχική γρίπη. Μια δεύτερη δόση εμβολίου κατά της εποχικής γρίπης δεν έδειξε κανένα όφελος για τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (Song et al., 2006, Tanzi et al., 2007, Scharpe et al., 2009). Όσον αφορά την ασφάλεια του εμβολίου, στις ΗΠΑ δεν παρατηρήθηκε διαφορά

στις παρενέργειες μεταξύ του εμβολίου κατά της πανδημικής γρίπης H1N1 και της εποχικής γρίπης (2009d, 2009c, Evans et al., 2009). Ωστόσο, τα εμβόλια που διατίθενται στις ΗΠΑ δεν περιέχουν το ανοσοενισχυτικό MF59 ή AS03 ή σκουαλένιο. Η ανησυχία για την ασφάλεια του εμβολίου που περιέχει σκουαλένιο προέρχεται από πειραματικές μελέτες, οι οποίες έδειξαν ότι το σκουαλένιο μπορεί να προκαλέσει αυτοανοσία στα ζώα (Kuroda et al., 2006, Kuroda et al., 2004, Satoh et al., 2003, Holmdahl et al., 2001, Holm et al., 2002). Ωστόσο, οι μελέτες σχετικά με την ασφάλεια των εμβολίων κατά της κοινής εποχικής γρίπης που περιέχουν σκουαλένιο και χρησιμοποιούνται από το 1999 δείχνουν ότι αυτό το ανοσοενισχυτικό είναι ασφαλές για τον άνθρωπο. (Vesikari et al., 2009, Pellegrini et al., 2009).

2.2 Ασθένεια από τον κορονοϊό 2019 (COVID-19) στην αιμοκάθαρση

Οι ασθενείς με ΧΝΝ, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που υποβάλλονται σε ΑΚ είναι ιδιαίτερα ευπαθείς στην COVID-19. Σε μια μετα-ανάλυση που περιλάμβανε περισσότερους από 17.000 ασθενείς με COVID-19 η συχνότητα της ΧΝΝ ήταν 5,2% (Kunutsor and Laukkanen, 2020). Σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΧΝΝ πριν την αιμοκάθαρση, οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για μόλυνση από τον SARS-CoV2, πιθανότατα λόγω των τακτικών επισκέψεων στις μονάδες τεχνητού νεφρού. Τα ποσοστά μόλυνσης κυμαίνονται από 1% έως 22% ανάλογα με το επιπολασμό της νόσου στη κοινωνία (Zhou et al., 2020, Flythe et al., 2021, Anand et al., 2020, Couchoud et al., 2020). Το γεγονός ότι οι τακτικές επισκέψεις στο νοσοκομείο παίζουν σημαντικό ρόλο στη αυξημένη συχνότητα COVID-19 στους αιμοκαθαιρόμενους γίνεται φανερό από το ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση στο σπίτι διατρέχουν 4 φορές μικρότερο κίνδυνο (Zeng et al., 2021). Ωστόσο, για τους ασθενείς που πρόκειται να ενταχθούν στην αιμοκάθαρση οι απαραίτητες παρεμβάσεις, όπως η δημιουργία αγγειακής προσπέλασης δεν πρέπει να αναβάλλονται (Bruchfeld, 2020).

Η πιθανότητα για σοβαρή νόσο από SARS-CoV2 τριπλασιάζεται και η θνησιμότητα διπλασιάζεται αν προϋπάρχει ΧΝΝ (Zhou et al., 2020, Henry and Lippi, 2020, Flythe et al., 2021). Τα ποσοστά είναι απογοητευτικά στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με θνητότητα από 20% έως 50% όταν απαιτείται νοσηλεία (Zhou et al., 2020, Flythe et al., 2021). Οι αιμοκαθαιρόμενοι παρουσιάζουν υψηλότερο ποσοστό σοβαρών επιπλοκών, όπως σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες και καταπληξία (Valeri et

al., 2020). Στα υψηλά ποσοστά θνητότητας σίγουρα παίζει ρόλο η αυξημένη ηλικία και η συνοσηρότητα (υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης κ.α.), που χαρακτηρίζει αυτή την ομάδα των ασθενών (Valeri et al., 2020). Ωστόσο, σε σύγκριση με αντίστοιχη ομάδα χωρίς ΧΝΝ, η θνητότητα εντός 28 ημερών είναι 20 φορές υψηλότερη (Jager et al., 2020). Ο καλύτερος εργαστηριακός προγνωστικός δείκτης φαίνεται να είναι η CRP (Shang et al., 2020). Επίσης, στην ομάδα αυτή του πληθυσμού μπορεί να προεξάρχουν και διαφορετικά συμπτώματα από αυτά που παρατηρούνται στον γενικό πληθυσμό, όπως συμπτώματα από το γαστρεντερικό ή μεταβολές της διανοητικής κατάστασης αντί για τα συνήθη συμπτώματα από το αναπνευστικό και τον πυρετό (Flythe et al., 2021). Από την άλλη, σε μια μελέτη το 90% των ασθενών με ορολογικά διαπιστωμένη μόλυνση (αντισώματα) από SARS-CoV2 βρέθηκε ασυμπτωματικό (Clarke et al., 2020). Για τους λόγους αυτούς, οι ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα θα πρέπει να υποβάλλονται άμεσα στις διαγνωστικές δοκιμασίες και όταν χρειάζεται να εισάγονται νωρίς στο νοσοκομείο. Είναι ενδιαφέρον ότι οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς δεν αρνητικοποιούνται τόσο γρήγορα όσο ο γενικός πληθυσμός. Σε μια μελέτη οι μισοί σχεδόν ασθενείς παρέμειναν θετικοί 15 μέρες μετά την διάγνωση (Dudreuilh et al., 2020), γεγονός που καθιστά ασφαλέστερη την τακτική απομόνωσης των ασθενών αυτών μέχρι να η αρνητικοποίησή τους να επιβεβαιωθεί και εργαστηριακά με PCR δοκιμασία.

Σε ό,τι αφορά την αντιμετώπιση των ασθενών αυτών, το βέβαιο είναι ότι δε θα πρέπει να μειωθεί η ποιότητα και η ποσότητα της προσφερόμενης κάθαρσης. Σε μελέτες κατά την αρχή της πανδημίας διαπιστώθηκε ότι σημαντικός αριθμός θανάτων μπορεί να σχετίζονταν με ελάττωση της παρεχόμενης αιμοκάθαρσης καθώς αφορούσε καρδιοαγγειακό θάνατο και θανάτους από υπερκαλιαιμία (Ma et al., 2020). Σε ό,τι αφορά τη φαρμακευτική αγωγή, η δεξαμεθαζόνη σε δόση 6 mg ελαττώνει την θνητότητα των ασθενών που χρειάζονται νοσηλεία και το όφελος είναι ακόμα μεγαλύτερο αν χρειάζεται μηχανικός αερισμός (2021). Επίσης η ρεμντεσιβίρη, που καταστέλλει την ιϊκή RNA πολυμεράση, έδειξε ταχύτερη ανάρρωση στον γενικό πληθυσμό χωρίς όμως μεταβολή της θνητότητας (Wiersinga et al., 2020). Αν και υπήρχαν επιφυλάξεις για τη χρήση της σε ασθενείς με ΧΝΝ λόγω της κατά 74% νεφρικής της κάθαρσης και η χορήγησή της αντενδείκνυται σε κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min, σε μια μελέτη με 46 ασθενείς σε ΑΚ (16 χρόνια) δεν διαπιστώθηκαν ηπατικές διαταραχές από το φάρμακο (Thakare et al., 2021). Ένας ανοσοτροποποιητικός παράγοντας που είχε χρησιμοποιηθεί με αρχικά υποσχόμενα αποτελέσματα είναι το tocilizumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IL-6, που κατά τη χορήγησή του σε ασθενείς υπό ΑΚ για άλλους λόγους

βρέθηκε ασφαλές. Δυστυχώς τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης μελέτης σε ασθενείς με COVID-19 και σοβαρή πνευμονία ήταν απογοητευτικά (Rosas et al., 2021). Η έρευνα για νέα φάρμακα για την αντιμετώπιση της πνευμονίας από SARS-CoV2 συνεχίζεται. Σε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη, ο συνδυασμός δύο μονοκλωνικών αντισωμάτων (bamlanivimab και etesevimab) έναντι αντιγόνων του ιού σε ασθενείς με COVID-19 που δε χρειαζόνταν οξυγονοθεραπεία έδειξε ταχύτερη αρνητικοποίηση στις 11 ημέρες και σημαντική ελάττωση της ανάγκης για νοσηλεία ή επίσκεψη στο τμήμα επειγόντων (0.9% έναντι 5,8%) (Gottlieb et al., 2021). Με βάση αυτή τη μελέτη ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ενέκρινε τη χρήση αυτών των φαρμάκων, κατά προτεραιότητα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, των αιμοκαθαιρόμενων συμπεριλαμβανομένων, σε ασθενείς με COVID-19 που δε χρειάζονται οξυγονοθεραπεία, ώστε να προληφθούν τα χειρότερα.

Πέρα από τα πρωτόκολλα αποφυγής μετάδοσης της νόσου, διατήρηση αποστάσεων, χρήση μάσκας, αντισηπτικά χεριών, τακτικοί έλεγχοι με αντιγονικές ή μοριακές δοκιμασίες στις μονάδες τεχνητού νεφρού, και αιμοκάθαρση των ασθενών σε διαφορετικούς χώρους (Naicker et al., 2020), ο πιο αποτελεσματικός τρόπος ελάττωσης της μεταδοτικότητας ή /και της βαρύτητας της νόσησης είναι ο εμβολιασμός. Όμως, στις αρχικές μελέτες για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των εμβολίων δεν περιλαμβάνονταν ασθενείς με XNN τελικού σταδίου, οι οποίοι και χαρακτηρίζονται από ελαττωμένη απάντηση στους εμβολιασμούς (Eleftheriadis et al., 2007). Έτσι πραγματοποιήθηκαν πολλές μικρότερες μελέτες για την ομάδα αυτή των ασθενών αφού κυκλοφόρησαν τα εμβόλια. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 27 επιμέρους μελετών εξέτασε την αποτελεσματικότητα του mRNA Moderna/Pfizer εμβολίου στον πληθυσμό αυτό. Το ποσοστό των αιμοκαθαιρόμενων που απάντησαν με θετική δοκιμασία αντισωμάτων (χυμική ανοσία) 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση των εμβολίων άγγιζε το 90%, σχετικά κοντά στο 100% της ομάδας ελέγχου. Αντίθετα, το αντίστοιχο ποσοστό στους μεταμοσχευμένους ασθενείς ήταν περί το 30%. Σε ό,τι αφορά το κυτταρικό σκέλος της επίκτητης ανοσίας στους αιμοκαθαιρόμενους 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση των εμβολίων η θετικότητα ήταν περίπου 85%, και πάλι σχετικά κοντά στο 95% που παρατηρήθηκε στην ομάδα ελέγχου. Και πάλι οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς υπολείπονταν με ποσοστό θετικότητας περί το 60%. Σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς XNN, η ένταση της χυμικής ή κυτταρικής άνοσης απάντησης καθυστερούσε τόσο στους αιμοκαθαιρόμενους όσο και στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, δηλαδή τα ποσοστά θετικότητας τις προηγούμενες εβδομάδες (1 έως 3) υπολείπονταν (Swai et al., 2021). Συνεπώς,

με βάση την μετα-ανάλυση αυτή, το εμβολιαστικό πρόγραμμα που εφαρμόζεται στον γενικό πληθυσμό είναι αποτελεσματικό και στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, αλλά για τους μεταμοσχευμένους μάλλον χρειάζεται κάποιο πιο εντατικό πρόγραμμα εμβολιασμών.

2.3 Φυματίωση στην αιμοκάθαρση

Μια άλλη λοίμωξη του αναπνευστικού με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά στους ασθενείς σε ΑΚ είναι η φυματίωση. Αυτή η μυκοβακτηριακή λοίμωξη αποτελεί ένα μεγάλο παγκόσμιο πρόβλημα υγείας, δεδομένου ότι 8 εκατομμύρια άνθρωποι αναπτύσσουν ενεργό φυματίωση ετησίως, 2-3 εκατομμύρια πεθαίνουν ετησίως και 2-3 δισεκατομμύρια έχουν λανθάνουσα φυματίωση (Dye et al., 1999). Η εμφάνιση πολυανθεκτικών στελεχών, δηλαδή στην ισονιαζίδη και τη ριφαμπικίνη, και τελευταία στελεχών με εκτεταμένη φαρμακευτική αντοχή, δηλαδή στην ισονιαζίδη, τη ριφαμπικίνη, οποιαδήποτε φλουροκινολόνη και τουλάχιστον σε ένα από τα ενέσιμα φάρμακα δεύτερης γραμμής (αμικασίνη, καναμυκίνη και καπρεομυκίνη) προειδοποιεί την παγκόσμια κοινότητα υγείας. (1996a, 2000, 2009b). Το εμβόλιο Bacillus Calmette- Guerin (BCG), προσφέρει 73% προστασία από τη μηνιγγίτιδα της φυματίωσης και από τη κεχροειδή φυματίωση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών. Ο βαθμός προστασίας που παρέχει ο εμβολιασμός με BCG στους ενήλικες είναι αμφιλεγόμενος και κυμαίνεται μεταξύ 0 και 80% σε διάφορες μελέτες. (1996b, Sander and McShane, 2007, Trunz et al., 2006, Colditz et al., 1994).

Ο κίνδυνος ενεργού φυματίωσης είναι αυξημένος στην ΑΚ και συχνά η φυματίωση εκδηλώνεται ως πυρετός άγνωστης προέλευσης ή εντοπίζεται εξωπνευμονικά (Chia et al., 1998, Simon et al., 1999, Chou et al., 2001, Malik et al., 2002, Fang et al., 2004, Chuang et al., 2003, Erkoç et al., 2004, Cengiz, 1996). Λόγω του αυξημένου κινδύνου ενεργοποίησης της λανθάνουσας φυματίωσης στην ΑΚ, το CDC συνιστά να εξετάζονται οι ασθενείς με δερματική δοκιμασία φυματίνης (TST). Λόγω της ελαττωματικής κυτταρικής ανοσίας σε αυτόν τον πληθυσμό, η TST θεωρείται θετική εάν η δερματική σκληρία είναι μεγαλύτερη από 5 mm σε διάμετρο. Σε περίπτωση θετικής TST συνιστάται προληπτική θεραπεία με ισονιαζίδη μόνη της ή σε συνδυασμό με ριφαμπικίνη (1995b, 2000). Ωστόσο, σε πολλές χώρες, η πολιτική αυτή περιορίζεται στους υποψήφιους λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων λόγω του αυξημένου κινδύνου ενεργοποίησης μετά τη μεταμόσχευση με επιβλαβή αποτελέσματα (Vachharajani et al., 2000, Lezaic et al., 2001). Δυστυχώς, η ευαισθησία της TST είναι περιορισμένη στον

πληθυσμό αυτό λόγω του αυξημένου ποσοστού ανεργίας (30-40%) σε δερματικές αντιδράσεις καθυστερημένης υπερευαισθησίας (Smirnoff et al., 1998, Woeltje et al., 1998, Fang et al., 2002, Poduval and Hammes, 2003). Άλλες μέθοδοι για τη διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης όπως η δοκιμασία απελευθέρωσης INF- γ (IGRA) ή ακόμη και ορολογικές δοκιμασίες εφαρμόζονται ή βρίσκονται υπό έρευνα (Eleftheriadis et al., 2005, Winthrop et al., 2008).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΑΙΜΑΤΟΓΕΝΩΣ ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ

3.1 Ηπατίτιδα Β στην αιμοκάθαρση

Υπολογίζεται ότι περίπου 350 εκατομμύρια άνθρωποι είναι φορείς του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) παγκοσμίως (Lavanchy, 2004). Κατά συνέπεια, οι περισσότερες μονάδες ΑΚ θεραπεύουν χρόνιους φορείς του HBV. Είναι ενδιαφέρον ότι, λόγω των γνωστών διαταραχών της επίκτητης ανοσίας σε αυτόν τον πληθυσμό (Eleftheriadis et al., 2007), μετά την αρχική λοίμωξη από τον HBV, το 60% των ασθενών σε αιμοκάθαρση γίνονται χρόνιοι φορείς, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στο γενικό πληθυσμό είναι μόλις 5% (Szmuness et al., 1974, London et al., 1977, Sampliner, 1979). Ευτυχώς, η φορεία του HBV δεν επηρεάζει σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών με ΑΚ. Αν και το 30% των φορέων του HBV αναπτύσσουν ιστολογικά επιβεβαιωμένα χρόνια ηπατίτιδα, μόνο το 5% πεθαίνει από ηπατική νόσο (Harnett et al., 1988, Josselson et al., 1987). Ωστόσο, αναφέρθηκαν απειλητικές για τη ζωή παροξύνσεις και αυξημένα ποσοστά ηπατικής νόσου σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος που ήταν ασυμπτωματικοί κατά τη διάρκεια της ΑΚ (Friedlaender et al., 1989, Pirson et al., 1977, Weir et al., 1985, Parfrey et al., 1985, Chan et al., 2002).

Η ορολογική εξέταση βοηθά στον προσδιορισμό της κατάστασης HBV των ασθενών σε ΑΚ. Ένας ασθενής με αρνητικό HBsAg, anti-HBc και anti-HBs είναι ευαίσθητος και χρειάζεται εμβολιασμό. Ένας HBsAg αρνητικός αλλά anti-HBc και anti-HBs θετικός ασθενής είναι ανοσοποιημένος λόγω φυσικής λοίμωξης, ενώ ένας HBsAg και anti-HBc αρνητικός αλλά anti-HBs θετικός ασθενής είναι ανοσοποιημένος λόγω εμβολιασμού. Η θετικότητα HBsAg, anti-HBc και IgM anti-HBc χωρίς anti-HBs υποδεικνύει ασθενή με οξεία λοίμωξη, ενώ η θετικότητα HBsAg, anti-HBc χωρίς IgM anti-HBc και anti-HBs υποδεικνύει τη χρόνια κατάσταση φορέα. Η κατάσταση είναι πιο περίπλοκη όταν ένας ασθενής είναι αρνητικός σε HBsAg και anti-HBs αλλά θετικός σε anti-HBc. Η παραπάνω ορολογική κατάσταση θα μπορούσε να σημαίνει επιλυμένη λοίμωξη που είναι η πιο συχνή, ή επιλυόμενη οξεία λοίμωξη, ή ψευδώς θετικό anti-HBc, ή "χαμηλού επιπέδου" χρόνια λοίμωξη (Mast et al., 2005). Η τελευταία περίπτωση παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον και μια канаδική μελέτη έδειξε ότι αν

και από 241 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς μόνο 2 (0,8%) ήταν θετικοί στο HBsAg, μεταξύ των υπόλοιπων 239 ασθενών, 9 (3,8%) βρέθηκαν θετικοί στο HBV-DNA με PCR (Minuk et al., 2004). Συνεπώς, η εξέταση HBV-DNA είναι χρήσιμη για ασθενείς θετικούς σε anti-HBc που είναι επίσης αρνητικοί για HBsAg και anti-HBs (Hui et al., 2005).

Όταν επιβεβαιώνεται η φορεία HBV, η παρακολούθηση των ασθενών με ΑΚ περιλαμβάνει την τρανσαμινάση της αλανίνης (ALT) και την τρανσαμινάση του ασπαρτικού (AST) ορού κάθε 1-2 μήνες, την α-φετοπρωτεΐνη (AFP) κάθε 3-4 μήνες, τη λευκωματίνη και το χρόνο προθρομβίνης. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η υποαμινοτρανσφεριναίμια που χαρακτηρίζει τους ασθενείς σε ΑΚ, δεδομένου ότι τα φυσιολογικά επίπεδα ALT και AST είναι μικρότερα από 27 IU/L και 17 IU/L σε αυτόν τον πληθυσμό (Yasuda et al., 1995). Είναι ενδιαφέρον ότι η απουσία HBeAg δεν αποκλείει απαραίτητα τον ικό πολλαπλασιασμό εάν υπάρχει μετάλλαξη του επαγωγέα του αντίστοιχου γονιδίου (Blum, 1993). Το HBV-DNA πρέπει να ελέγχεται τουλάχιστον ετησίως και συνιστάται βιοψία ήπατος όταν πρόκειται να αρχίσει ειδική θεραπεία ή πριν από τη μεταμόσχευση νεφρού (Ozdogan et al., 1997, Degott et al., 1983).

Σημαντικός ικός πολλαπλασιασμός, με περισσότερα από 100.000 αντίγραφα/mL με PCR, υποδεικνύει την ανάγκη για θεραπεία (Gane and Pilmore, 2002). Παρά τα περιορισμένα δεδομένα, η ιντερφερόνη Α φαίνεται να είναι ευεργετική (Duarte et al., 1995). Ωστόσο, το αυξημένο ποσοστό παρενεργειών σε ασθενείς σε ΑΚ, κυρίως αναιμία και καχεξία, καθιέρωσε τα νουκλεοσιδικά ανάλογα ως θεραπεία εκλογής (Chan et al., 1997, Campistol et al., 1999). Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα πρέπει να χορηγούνται για τουλάχιστον ένα έτος. Η λαμβουδίνη σε δόση 10 mg ημερησίως είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, καθώς καταστέλλει τον ικό πολλαπλασιασμό και τη τρανσαμινασαιμία στο 80% των ασθενών (Boyacioglu et al., 2002, Schmilovitz-Weiss et al., 2003, Lapinski et al., 2005). Δυστυχώς, το 15 % των ασθενών αναπτύσσουν αντίσταση μετά από ένα έτος θεραπείας και το 30 % μετά από δύο έτη λόγω μετάλλαξης της RNA-εξαρτώμενης HBV-DNA πολυμεράσης (Kletzmayr et al., 2000, Liaw et al., 2000, Fontaine et al., 2000). Η Telvivudine σε δόση 600 mg κάθε 96 ώρες χαρακτηρίζεται από πολύ μικρότερη ανάπτυξη αντοχής σε σύγκριση με τη λαμβουδίνη και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής (Lai et al., 2007). Απομένει να δοκιμαστούν νέα νουκλεοσιδικά ανάλογα σε ασθενείς με ΑΚ..

Για την πρόληψη της εξάπλωσης του HBV εντός της μονάδας, θα πρέπει να εφαρμόζονται αυστηρά οι συνήθειες προφυλάξεις για τις λοιμώξεις που μεταδίδονται με το αίμα. Αίμα μπορεί να υπάρχει ακόμη και σε επιφάνειες που φαίνονται πολύ καθαρές με γυμνό μάτι (Bergervoet et al., 2008). Παρά κάποιες αμφιβολίες (Tokars et al., 1997, Tokars et al., 2004), οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση σε ξεχωριστούς χώρους (2001a), δεδομένου ότι ο HBV βρίσκεται σε υψηλούς τίτλους και είναι δυνητικά μολυσματικός για περισσότερες από 7 ημέρες στο περιβάλλον. Συγκριτικά, ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) είναι λιγότερο μολυσματικός και επιβιώνει για μικρότερο χρονικό διάστημα, ενώ ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) είναι πολύ λιγότερο μολυσματικός και δεν μπορεί να επιβιώσει στο φυσικό περιβάλλον (Bond et al., 1981, Favero et al., 1974, Kamili et al., 2007). HBV-DNA έχει καταδειχθεί και στο υπερδιήθημα της high-flux (υψηλής διαπερατότητας) ΑΚ, αλλά η μολυσματικότητα του παραμένει άγνωστη (Andrew et al., 1988, Kroes et al., 1994). Ο κίνδυνος μόλυνσης μετά από έκθεση σε μολυσμένη βελόνα είναι περίπου 6% εάν ο ασθενής είναι HBeAg αρνητικός και περίπου 30% εάν ο ασθενής είναι HBeAg θετικός. (Beltrami et al., 2000). Εάν δεν έχει εμβολιαστεί, πράγμα απαράδεκτο για το προσωπικό της μονάδας ΑΚ, το άτομο θα πρέπει να λάβει μια δόση ανοσοσφαιρίνης HBV (HBIG) (0,6 mg/kg) και να αρχίσει τον εμβολιασμό. Εάν το άτομο είναι εμβολιασμένο και τα επίπεδα αντι-HBs είναι υψηλότερα από 10 IU/mL δεν απαιτούνται μέτρα. Για το εμβολιασμένο άτομο με επίπεδα anti-HBs κάτω από 10 IU/mL ενδείκνυται μια δόση HBIG καθώς και μια επαναλαμβανόμενη δόση εμβολίου. Τέλος, απαιτούνται δύο δόσεις HBIG για τα άτομα που δεν ανταποκρίθηκαν μετά από δύο πλήρεις σειρές εμβολιασμού (2001b).

Ο εμβολιασμός κατά του HBV είναι επίσης ένα αποτελεσματικό μέτρο, δεδομένου ότι οι εμβολιασμένοι ασθενείς έχουν 70% λιγότερες πιθανότητες να γίνουν φορείς του HBV (Miller et al., 1999). Δυστυχώς, λόγω της μειωμένης ανοσολογικής λειτουργίας των ασθενών σε ΑΚ (Eleftheriadis et al., 2007, Eleftheriadis et al., 2004, Eleftheriadis et al., 2008b), τα ποσοστά ανταπόκρισης που προσδιορίζονται ως τίτλοι anti-HBs υψηλότεροι από 10 IU/L είναι μικρότερα στους ασθενείς με ΑΚ από ό,τι στον γενικό πληθυσμό. Παρά τη χορήγηση διπλών δόσεων εμβολίου και μιας επιπλέον δόσης (0, 1, 2 και 6 μήνες) σε ασθενείς σε ΑΚ, το ποσοστό ανταπόκρισης είναι περίπου 50-60%, ενώ το ποσοστό ανταπόκρισης στο γενικό πληθυσμό είναι υψηλότερο από 90%. Ορισμένοι συγγραφείς αναφέρουν υψηλότερο, αλλά και πάλι μικρότερο από ό,τι στον γενικό πληθυσμό, ποσοστό ορομετατροπής που προκαλείται από το εμβόλιο (75-80%), πιθανώς λόγω διαφορών στα κριτήρια επιλογής των

ασθενών (Stevens et al., 1984, Buti et al., 1992). Όλες οι δόσεις του εμβολίου θα πρέπει να επαναλαμβάνονται σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν 1-2 μήνες μετά την ολοκλήρωση της πρώτης σειράς εμβολιασμών. (Dinits-Pensy et al., 2005). Ωστόσο, απαιτείται μόνο μία δόση σε ασθενείς με αρχικά επίπεδα anti-HBs μεγαλύτερα από 10 IU/L λόγω επιτυχούς ανταπόκρισης στον εμβολιασμό ή σε φυσική λοίμωξη, οι οποίοι παρουσιάζουν τώρα μειωμένα επίπεδα anti-HBs (Charest et al., 2003, Tsouchnikas et al., 2007). Ο εμβολιασμός θα πρέπει να πραγματοποιείται το συντομότερο δυνατό κατά τη πορεία της ΧΝΝ, δεδομένου ότι η ανταπόκριση σχετίζεται με το βαθμό της νεφρικής λειτουργίας (DaRoza et al., 2003). Τέλος, νέα εμβόλια κατά του HBV που περιέχουν νέα ανοσοενισχυτικά είναι πολλά υποσχόμενα. Για παράδειγμα, το εμβόλιο HBV-AS04 βρέθηκε ότι παρέχει καλύτερα ποσοστά αρχικής ανταπόκρισης (78% έναντι 51%) και μεγαλύτερη διάρκεια ανταπόκρισης κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης των 42 μηνών (Kong et al., 2008).

3.2 Ηπατίτιδα C στην αιμοκάθαρση

Υπάρχουν περίπου 170 εκατομμύρια φορείς του ιού της ηπατίτιδας C (HCV) σε όλο τον κόσμο και οι ασθενείς σε ΑΚ αποτελούν πληθυσμό υψηλού κινδύνου (Yen et al., 2003). Μια μετα-ανάλυση αποκάλυψε ότι στους ασθενείς με ΑΚ η φορεία του HCV σχετίζεται με 1,57 φορές αυξημένο κίνδυνο θανάτου. Η κίρρωση του ήπατος και το ηπάτωμα συμβάλλουν στην αυξημένη θνησιμότητα (Fabrizi et al., 2004).

Συνήθως η φορεία του HCV υποδεικνύεται από την παρουσία αντισωμάτων κατά του HCV, τα οποία σήμερα αξιολογούνται στον ορό ανοσοενζυμικά με ELISA τρίτης γενιάς. Βέλτιστα, ένα θετικό αποτέλεσμα θα μπορούσε να επιβεβαιωθεί με RIBA (recombinant immunoblot assay) λόγω της υψηλότερης ειδικότητας αυτής της ανάλυσης (Fabrizi et al., 1997, Fehr and Ambuhl, 2004). Η ανίχνευση του HCV-RNA με PCR επιβεβαιώνει επίσης τη διάγνωση της φορείας HCV και υποδεικνύει επίσης τον ικό πολλαπλασιασμό. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι κατά την πορεία της φορείας HCV υπάρχουν διαστήματα χωρίς ανιχνεύσιμο HCV-RNA στον ορό (Fabrizi et al., 2001). Πιο πρόσφατα, η ανίχνευση HCV core Ag με ELISA μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση της φορείας HCV (Tanaka et al., 2000, Aoyagi et al., 1999, Kurtz et al., 2001).

Είναι ενδιαφέρον ότι ένας ασθενής μπορεί με βάση την ανίχνευση αντισωμάτων με ELISA να είναι θετικός στον HCV, αλλά με αρνητικό HCV-RNA. Τέτοια αποτελέσματα θα μπορούσαν να σημαίνουν ότι ο ασθενής έχει θεραπευτεί ή να αντανακλούν διαλείπουσα ιαιμία που είναι συχνή στην πορεία της φορείας HCV. Μια ψευδώς θετική ELISA ή μια ιαιμία κάτω

από το κατώτερο όριο ανίχνευσης της PCR θα μπορούσε επίσης να είναι υπεύθυνη (Galan et al., 1998, Barril et al., 2008, Umlauf et al., 1997). Στην αντίθετη περίπτωση, ένας ασθενής μπορεί να είναι αρνητικός κατά του HCV, αλλά θετικός στο HCV-RNA. Αυτό θα μπορούσε να είναι το αποτέλεσμα της αδυναμίας ανάπτυξης ικανοποιητικού τίτλου αντισωμάτων λόγω της δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος που συνοδεύει την ΑΚ ή απλώς να αντανακλά το χρονικό περιθώριο μεταξύ της λοίμωξης και της παραγωγής αντισωμάτων. Βέβαια, μια ψευδώς θετική ELISA μπορεί επίσης να είναι η αιτία (al Meshari et al., 1995, Kalantar-Zadeh et al., 2005, Pereira et al., 1992).

Επί του παρόντος, προτείνεται η χρήση του HCV-RNA για τη διάγνωση της φορείας HCV σε περιοχές ή μονάδες ΑΚ με υψηλό επιπολασμό του HCV, ενώ η ανίχνευση αντισωμάτων κατά του HCV είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται σε περιοχές ή μονάδες ΑΚ με χαμηλό επιπολασμό του HCV. Μια θετική εξέταση anti-HCV πρέπει πάντα να ακολουθείται από εξέταση HCV-RNA. Η τελευταία θα πρέπει επίσης να εφαρμόζεται σε περίπτωση υπερτρανσαμινασαιμίας, ακόμη και αν η εξέταση anti-HCV είναι αρνητική. Ο έλεγχος με τη μία ή την άλλη μέθοδο θα πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε 6-12 μήνες (2008a).

Η αντική θεραπεία ενδείκνυται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο με οξεία λοίμωξη από HCV που δεν έχουν αρνητική PCR μετά από 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς από τις λίστες μεταμοσχεύσεων που πληρούν τα παραπάνω κριτήρια θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία. Όσον αφορά τους μολυσμένους με HCV λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, προτείνεται ότι η θεραπεία θα πρέπει να εξετάζεται μόνο όταν τα οφέλη της θεραπείας υπερτερούν σαφώς του κινδύνου απόρριψης του αλλομοσχεύματος λόγω της θεραπείας με βάση την ιντερφερόνη Α. Στους τελευταίους ασθενείς, μια τέτοια θεραπεία θα μπορούσε να εφαρμοστεί σε περίπτωση ινωτικής χολοστατικής ηπατίτιδας ή απειλητικής για τη ζωή αγγειίτιδας. Γενικά, η επιθυμητή ορολογική ανταπόκριση στη θεραπεία είναι η αρνητική HCV-RNA PCR 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Εάν επιτευχθεί η επιθυμητή ορολογική ανταπόκριση, συνιστάται επανέλεγχος για HCV-RNA κάθε 6 μήνες (2008b).

Η συνήθης θεραπεία με ριμπαβιρίνη αντενδείκνυται σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (Meyers et al., 2003) και μικρές μελέτες έδειξαν αυξημένο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη Α (Teta et al., 2005, Russo et al., 2006). Έτσι, μέχρι σχετικά πρόσφατα, η μόνη διαθέσιμη θεραπεία ήταν η ιντερφερόνη Α. Μια μετα-ανάλυση 20 μελετών έδειξε ότι η θεραπεία με ιντερφερόνη Α οδήγησε σε επιθυμητή ορολογική ανταπόκριση στο 41% των ασθενών, ενώ το 26% αυτών διέκοψε τη θεραπεία λόγω παρενεργειών. Τα

αποτελέσματα ήταν καλύτερα με δόσεις μεγαλύτερες ή ίσες με 3.000.000 μονάδες 3 φορές την εβδομάδα. Ωστόσο, οι υψηλότερες δόσεις σχετίζονταν με συχνότερη διακοπή του φαρμάκου λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι χαμηλότεροι τίτλοι HCV-RNA και τα επίπεδα τρανσαμινασών και η απουσία κίρρωσης κατά την έναρξη της θεραπείας σχετίζονταν με καλύτερη πρόγνωση (Gordon et al., 2008).

Τα τελευταία χρόνια αναπτύχθηκαν νέες πολύ αποτελεσματικές θεραπείες για την HCV. Παρά τους αρχικούς ενδοιασμούς, η χρήση απευθείας δρώντων αντικών φαρμάκων (Direct Acting Antiviral agents) αποδείχθηκε εξίσου αποτελεσματική και ασφαλής και για τους ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ, ή νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Στη μελέτη φάσης 3 C-SURFER, σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 4 και 5, αποδείχθηκε ότι ο συνδυασμός elbasvir/grazoprevir πέτυχε σταθερή ιολογική απάντηση στο 99% των φορέων του γονότυπου 1 της HCV (Roth et al., 2015, Lee et al., 2019). Ομοίως η φάσης 3 μελέτη EXPEDITION-4, έδειξε ότι ο συνδυασμός glecaprevir/pibrentasvir για 12 εβδομάδες πέτυχε σταθερή ιολογική απάντηση στο 98% των φορέων, ανεξάρτητα της ύπαρξης ή όχι ΧΝΝ (Gane et al., 2017). Παρά τις αρχικές επιφυλάξεις για τη χρήση της sofosbuvir σε ασθενείς με ΧΝΝ, λόγω της αυξημένης έκθεσης στον μεταβολίτη της GS-331007, μελέτες απέδειξαν ότι και αυτός ο παράγοντας είναι ασφαλής και αποτελεσματικός στο 95-100% των περιπτώσεων. Έτσι από το 2019 και αυτό το φάρμακο πήρε έγκριση από τον FDA στις ΗΠΑ για χρήση σε ασθενείς με ΧΝΝ ή και σε αιμοκάθαρση (Lawitz et al., 2020, Borgia et al., 2019). Πρόσφατα ο συνδυασμός glecaprevir/pibrentasvir για 12 εβδομάδες αποδείχθηκε ασφαλής και αποτελεσματικός στο 100% των 21 ασθενών με ΧΝΝ, αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση με αντιρροπούμενη κίρρωση, προσθέτοντας και την τελευταία ομάδα των ασθενών υπό περιτοναϊκή κάθαρση στους υποψηφίους για θεραπεία (Yap et al., 2020).

Για να αποφευχθεί η εξάπλωση του HCV εντός της μονάδας, απαιτείται η τήρηση των γενικών προφυλάξεων για τις λοιμώξεις που μεταδίδονται με το αίμα. Παρά τις υπάρχουσες αμφιβολίες (dos Santos et al., 1996, Jadoul et al., 1993), η απομόνωση των HCV θετικών ασθενών ή η χρήση ξεχωριστών μηχανημάτων δεν συνιστάται επισήμως (Jadoul et al., 1998, Aucella et al., 2000, 2001a). Ο κίνδυνος μόλυνσης λόγω έκθεσης σε μολυσμένη βελόνα είναι περίπου 1,8 % και δυστυχώς δεν υπάρχει διαθέσιμη ανοσοσφαιρίνη για χορήγηση μετά την έκθεση (Beltrami et al., 2000).

3.3 Ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας στην αιμοκάθαρση

Ο επιπολασμός της θετικότητας του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) ποικίλλει και εξαρτάται από την περιοχή όπου βρίσκεται η μονάδα αιμοκάθαρσης (Perez et al., 1989, Vigneau et al., 2005). Το έτος 2000 το 1% των ασθενών που υποβάλλονταν σε ΑΚ στις ΗΠΑ έφθασε στο τελικό στάδιο της νεφρικής νόσου λόγω νεφροπάθειας που σχετίζεται με τον HIV (HIVAN) (Eggers and Kimmel, 2004). Η HIVAN εμφανίζει προτίμηση στη μαύρη φυλή (Choi et al., 2007a, Lucas et al., 2008) και αντιπροσωπεύει την πλειονότητα (65%) αλλά όχι όλες τις περιπτώσεις ESRD μεταξύ των οροθετικών ασθενών (D'Agati and Appel, 1998).

Όλοι οι αιμοκαθαριόμενοι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για HIV, καθώς η άμεση διάγνωση, η παρακολούθηση και η έγκαιρη έναρξη της υψηλής δραστηριότητας αντιρετροϊκής θεραπείας (HAART) που αποτελείται από τρία ή περισσότερα πολύ ισχυρά φάρμακα κατά του HIV, συνήθως αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης και αναστολείς της πρωτεάσης, βελτιώνει την πρόγνωση. Η θετική ELISA πρέπει να επιβεβαιώνεται με ανοσοαποτύπωση κατά Western όπως και στον γενικό πληθυσμό. Μεταξύ των ασθενών με θετική ELISA και μέτρια θετική Western Blotting, έως και 4,5% των αποτελεσμάτων μπορεί να είναι ψευδώς θετικά. Η πιθανότητα αυτή αυξάνεται σε περιπτώσεις μετάγγισης αίματος ή μεταμόσχευσης νεφρού. Είναι σαφές ότι, σε περίπτωση θετικών αποτελεσμάτων, η ανίχνευση HIV-RNA στον ορό είναι υποχρεωτική (Vardinon et al., 1999).

Η τήρηση των γενικών προφυλάξεων για τις λοιμώξεις που μεταδίδονται με το αίμα είναι επαρκής για την πρόληψη της εξάπλωσης του HIV εντός της μονάδας και το CDC (κέντρο ελέγχου λοιμώξεων των ΗΠΑ) δεν συνιστά απομόνωση των ασθενών ή χωριστά μηχανήματα. (2001a). Ωστόσο, εάν παραβλέπονται οι προφυλάξεις, τα αποτελέσματα μπορεί να είναι καταστροφικά. (El Sayed et al., 2000, Velandia et al., 1995). Ο κίνδυνος μόλυνσης μετά από έκθεση σε μολυσμένη βελόνα είναι περίπου 0,3% (Henderson et al., 1990, Bell, 1997). Η προληπτική θεραπεία μετά την έκθεση πρέπει να αρχίσει αμέσως. Περιλαμβάνει 2-3 αντιρετροϊκά φάρμακα για μια περίοδο 4 εβδομάδων και μειώνει τον κίνδυνο μόλυνσης κατά 80%. Το άτομο πρέπει να ελέγχεται για HIV 0, 1, 2, 3 και 6 μήνες μετά την έκθεση (Cardo et al., 1997, Smith et al., 2005, Panlilio et al., 2005).

Στους HIV θετικούς ασθενείς σε ΑΚ θα πρέπει να ενθαρρύνεται η δημιουργία αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης, δεδομένου ότι τα μοσχεύματα παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά θρόμβωσης και λοίμωξης σε αυτούς τους ασθενείς, πιθανώς λόγω της ενδοφλέβιας κατάχρησης ναρκωτικών. (Curi et al., 1999, Mitchell et al., 2007). Ωστόσο, τα αρτηριοφλεβικά

μοσχεύματα προτιμώνται από τους ΚΦΚ λόγω των υψηλών ποσοστών λοίμωξης των ΚΦΚ (Mitchell et al., 2006). Η αναιμία είναι ένα άλλο κοινό πρόβλημα σε αυτούς τους ασθενείς. Οι συχνές λοιμώξεις και η τοξικότητα της HAART έχουν ενοχοποιηθεί (Shrivastava et al., 1995). Ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι μια άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια της μακροχρόνιας χορήγησης HAART (Oberai et al., 2006).

Η πρόγνωση των θετικών στον HIV ασθενών με ΑΚ έχει βελτιωθεί σημαντικά, κυρίως λόγω της HAART. Η HAART (Ahuja et al., 2000), το στάδιο νόσου κατά την έναρξη της αιμοκάθαρσης (Ortiz et al., 1988) και ο αριθμός CD4+ λεμφοκυττάρων CD4 (Perinbasekar et al., 1996) είναι οι κυριότεροι προγνωστικοί παράγοντες. Το 1980 η θνησιμότητα ήταν 100% για το πρώτο έτος. (Ortiz et al., 1988). Στις ΗΠΑ, η επιβίωση ενός έτους αυξήθηκε από 56% για όσους ξεκίνησαν αιμοκάθαρση το 1990 σε 74% για όσους ξεκίνησαν το 1999 (Ahuja et al., 2002). Τέλος, σε μια πιο πρόσφατη μελέτη από τη Γαλλία, δεν βρέθηκε διαφορά στην επιβίωση ενός έτους μεταξύ των οροθετικών και των οροαρνητικών ασθενών (Tourret et al., 2006). Όλα τα παραπάνω οφέλη αποδίδονται κυρίως στην HAART, η οποία πρέπει να περιλαμβάνει τα κατάλληλα φάρμακα που χορηγούνται τη σωστή στιγμή και στις σωστές δόσεις. Διαφορετικά, ο έλεγχος της ιαμίας μπορεί να μειωθεί ή η τοξικότητα μπορεί να είναι σημαντική με αποτέλεσμα την αύξηση της θνησιμότητας. Η συνεργασία με άλλους ειδικούς είναι υποχρεωτική (Hammer et al., 2008, Tourret et al., 2007, Choi et al., 2007b).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η βακτηριαμία αποτελεί την κύρια αιτία σοβαρής λοίμωξης στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, με τις λοιμώξεις του αναπνευστικού να ακολουθούν.
- Η ετήσια θνησιμότητα από βακτηριαμία είναι 100-300 φορές υψηλότερη στους αιμοκαθαιρόμενους σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Οι περισσότερες περιπτώσεις σχετίζονται με την αγγειακή προσπέλαση και κυρίως τους ΚΦΚ αιμοκάθαρσης. Ο κίνδυνος λοίμωξης από τη χρήση ΚΦΚ υπολογίζεται ότι είναι 10πλάσιος σε σχέση με τη λοίμωξη της αυτόλογης αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης. Ο κοαγκουλάση (πηκτάση) αρνητικός χρυσίζων σταφυλόκοκκος και πρόσφατα ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη χρυσίζων σταφυλόκοκκος αποτελούν τις συχνότερες αιτίες βακτηριαμίας από ΚΦΚ. Το αρχικό εμπειρικό αντιβιοτικό σχήμα για τη βακτηριαμία που σχετίζεται με ΚΦΚ περιλαμβάνει βανκομυκίνη και γενταμυκίνη μέχρι να γίνουν γνωστά τα αποτελέσματα από τις αιμοκαλλιέργειες. Η διάρκεια χορήγησης των αντιβιοτικών δεν πρέπει να είναι μικρότερη των 3 εβδομάδων. Η εύρεση χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου στις καλλιέργειες αποτελεί ένδειξη απομάκρυνσης του ΚΦΚ. Η ρινική φορεία σταφυλόκοκκου στους αιμοκαθαιρόμενους και το προσωπικό των μονάδων ΑΚ έχει ενοχοποιηθεί, ενώ η εκρίζωσή της με ενδορρινική χορήγηση μουπιροσίνης έχει καλά αποτελέσματα.
- Η πνευμονία αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή αιτία σοβαρής λοίμωξης στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Η θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας από πνευμονιόκοκκο, είναι η ίδια με αυτή που εφαρμόζεται στο γενικό πληθυσμό. Σε γρίπη χορηγείται ο αναστολέας της νευροαμινιδάσης οσελταμιβίρη σε δόση 30 mg μετά το πέρας της συνεδρίας αιμοκάθαρσης. Όλοι οι αιμοκαθαιρόμενοι θα πρέπει να εμβολιάζονται για το πνευμονόκοκκο και την γρίπη.
- Οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να μολυνθούν από τον SARS-CoV2 και όταν συμβεί αυτό η πιθανότητα για βαριά νόσο ή θάνατο είναι πολλαπλάσια σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Θα πρέπει να τηρούνται πρωτόκολλα απόστασης και τακτικών ελέγχων ώστε να αποφευχθεί η μετάδοση στις μονάδες. Η απάντηση των αιμοκαθαιρόμενων στον σχετικό εμβολιασμό, αν και υπολείπεται του γενικού πληθυσμού είναι ικανοποιητική.
- Ο κίνδυνος ανάπτυξης ενεργού φυματίωσης είναι αυξημένος σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς και συχνές είναι και οι εξωπνευμονικές εκδηλώσεις. Λόγω της ανεπαρκούς

κυτταρικής ανοσίας στον πληθυσμό αυτό, η δοκιμασία δερμοαντίδρασης της φυματίνης θεωρείται θετική αν η διάμετρος της δερματικής σκληρίας είναι μεγαλύτερη από 5 mm.

- Εξαιτίας των διαταραχών της επίκτητης ανοσίας στους υπό ΑΚ ασθενείς, μετά την αρχική λοίμωξη από τον HBV, το 60% γίνονται χρόνιοι φορείς, έναντι μόνο 5% στον γενικό πληθυσμό. Ο εμβολιασμός κατά του HBV σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς ελαττώνει κατά 70% τη πιθανότητα φορείας. Όμως, παρά το εντατικό σχήμα εμβολιασμού, η συχνότητα απάντησης είναι 50-60%, ενώ σε στον γενικό πληθυσμό είναι πάνω > 90%. Υπάρχουν διαθέσιμα αντικά φάρμακα έναντι της HBV που σε κατάλληλη δοσολογία μπορούν να χορηγηθούν σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.
- Κατά περίπτωση για τη διάγνωση της φορείας του HCV χρησιμοποιούνται η ανίχνευση αντισωμάτων κατά του ιού με ELISA, ή η ανίχνευση του RNA του ιού με PRC. Αν και υπάρχουν διαφωνίες, δεν συστήνεται επίσημα η απομόνωση των HCV θετικών ασθενών ή η χρήση ξεχωριστών μηχανημάτων. Η χρήση απευθείας δρώσας αντικής θεραπείας είναι και ασφαλής και αποτελεσματική στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.
- Τα γενικά μέτρα προφύλαξης για τις αιματογενώς μεταδιδόμενες λοιμώξεις είναι αρκετά για την παρεμπόδιση της εξάπλωσης του HIV στις μονάδες αιμοκάθαρσης. Το κέντρο ελέγχου λοιμώξεων των ΗΠΑ δεν συστήνει, ούτε την απομόνωση των ασθενών, ούτε τη χρήση ξεχωριστών μηχανημάτων. Η πρόγνωση των HIV θετικών αιμοκαθαιρόμενων ασθενών έχει βελτιωθεί πολύ τα τελευταία χρόνια, κυρίως χάρη στην υψηλής δραστηριότητας αντιρετροϊκή θεραπεία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Guideline 1: Detection and evaluation of HCV in CKD. *Kidney Int*, 73, S10-S19.

Guideline 2: Treatment of HCV infection in patients with CKD. *Kidney Int*, 73, S20-S45.

Guideline 3: Preventing HCV transmission in hemodialysis units. *Kidney Int*, 73, S46-S52.

Morbidity & Mortality. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 55, S269-S280.

1995a. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices. Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep*, 44, 1-13.

1995b. Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk populations. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR Recomm Rep*, 44, 19-34.

1996a. Multidrug-resistant tuberculosis outbreak on an HIV ward--Madrid, Spain, 1991-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 45, 330-3.

1996b. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. A joint statement by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep*, 45, 1-18.

1997. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 46, 1-24.

2000. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for

Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med*, 161, S221-47.

2001a. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR Recomm Rep*, 50, 1-43.

2001b. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR Recomm Rep*, 50, 1-52.

2002. Staphylococcus aureus resistant to vancomycin--United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 51, 565-7.

2006a. Clinical Practice Guidelines for Vascular Access. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 48, S248-S273.

2006b. Clinical Practice Guidelines for Vascular Access. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 48, S176-S247.

2007. Invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections among dialysis patients--United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 56, 197-9.

2008a. Guideline 1: Detection and evaluation of HCV in CKD. *Kidney International*, 73, S10-S19.

2008b. Guideline 2: Treatment of HCV infection in patients with CKD. *Kidney International*, 73, S20-S45.

2009a. Performance of rapid influenza diagnostic tests during two school outbreaks of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection - Connecticut, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 58, 1029-32.

2009b. Plan to combat extensively drug-resistant tuberculosis: recommendations of the Federal Tuberculosis Task Force. *MMWR Recomm Rep*, 58, 1-43.

2009c. Update on influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 58, 1100-1.

2009d. Use of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep*, 58, 1-8.

2021. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384, 693-704.

AHUJA, T. S., BORUCKI, M. & GRADY, J. 2000. Highly active antiretroviral therapy improves survival of HIV-infected hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 36, 574-80.

AHUJA, T. S., GRADY, J. & KHAN, S. 2002. Changing trends in the survival of dialysis patients with human immunodeficiency virus in the United States. *J Am Soc Nephrol*, 13, 1889-93.

AL MESHARI, K., AL AHDAL, M., ALFURAYH, O., ALI, A., DE VOL, E. & KESSIE, G. 1995. New insights into hepatitis C virus infection of hemodialysis patients: the implications. *Am J Kidney Dis*, 25, 572-8.

ALLON, M. 2004. Dialysis catheter-related bacteremia: treatment and prophylaxis. *Am J Kidney Dis*, 44, 779-91.

ALLON, M., DEPNER, T. A., RADEVA, M., BAILEY, J., BEDDHU, S., BUTTERLY, D., COYNE, D. W., GASSMAN, J. J., KAUFMAN, A. M., KAYSEN, G. A., LEWIS, J. A. & SCHWAB, S. J. 2003. Impact of dialysis dose and membrane on infection-related hospitalization and death: results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol*, 14, 1863-70.

ALMIRALL, J., GONZALEZ, J., RELLO, J., CAMPISTOL, J. M., MONTOLIU, J., PUIG

DE LA BELLACASA, J., REVERT, L. & GATELL, J. M. 1989. Infection of hemodialysis catheters: incidence and mechanisms. *Am J Nephrol*, 9, 454-9.

ANAND, S., MONTEZ-RATH, M., HAN, J., BOZEMAN, J., KERSCHMANN, R., BEYER, P., PARSONNET, J. & CHERTOW, G. M. 2020. Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in a large nationwide sample of patients on dialysis in the USA: a cross-sectional study. *Lancet*, 396, 1335-1344.

ANDREW, R., HARIHARAN, S., SAHA, V., JOHN, J. T., KIRUBAKARAN, M. G. & SHASTRY, J. C. 1988. Biochemical evaluation of ultrafiltrate in dialysis-dependent HBsAG-positive patients. *Nephron*, 49, 88.

ANNIGERI, R., CONLY, J., VAS, S., DEDIER, H., PRAKASHAN, K. P., BARGMAN, J. M., JASSAL, V. & OREOPOULOS, D. 2001. Emergence of mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus* in chronic peritoneal dialysis patients using mupirocin prophylaxis to prevent exit-site infection. *Perit Dial Int*, 21, 554-9.

AOYAGI, K., OHUE, C., IIDA, K., KIMURA, T., TANAKA, E., KIYOSAWA, K. & YAGI, S. 1999. Development of a simple and highly sensitive enzyme immunoassay for hepatitis C virus core antigen. *J Clin Microbiol*, 37, 1802-8.

AUCELLA, F., VIGILANTE, M., VALENTE, G. L. & STALLONE, C. 2000. Systematic monitor disinfection is effective in limiting HCV spread in hemodialysis. *Blood Purif*, 18, 110-4.

BARRIL, G., CASTILLO, I., ARENAS, M. D., ESPINOSA, M., GARCIA-VALDECASAS, J., GARCIA-FERNANDEZ, N., GONZALEZ-PARRA, E., ALCAZAR, J. M., SANCHEZ, C., DIEZ-BAYLON, J. C., MARTINEZ, P., BARTOLOME, J. & CARRENO, V. 2008. Occult hepatitis C virus infection among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 19, 2288-92.

BAZ, M., ABED, Y., PAPPENBURG, J., BOUHY, X., HAMELIN, M. E. & BOIVIN, G. 2009. Emergence of oseltamivir-resistant pandemic H1N1 virus during prophylaxis. *N Engl J Med*, 361, 2296-7.

BEATHARD, G. A. 1999. Management of bacteremia associated with tunneled-cuffed hemodialysis catheters. *J Am Soc Nephrol*, 10, 1045-9.

BEATHARD, G. A. & LITCHFIELD, T. 2004. Effectiveness and safety of dialysis vascular access procedures performed by interventional nephrologists. *Kidney Int*, 66, 1622-32.

BEATHARD, G. A. & URBANES, A. 2008. Infection associated with tunneled hemodialysis catheters. *Semin Dial*, 21, 528-38.

BELL, D. M. 1997. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: an overview. *Am J Med*, 102, 9-15.

BELTRAMI, E. M., WILLIAMS, I. T., SHAPIRO, C. N. & CHAMBERLAND, M. E. 2000. Risk and management of blood-borne infections in health care workers. *Clin Microbiol Rev*, 13, 385-407.

BERGERVOET, P. W., VAN RIESSEN, N., SEBENS, F. W. & VAN DER ZWET, W. C. 2008. Application of the forensic Luminol for blood in infection control. *J Hosp Infect*, 68, 329-33.

BLUM, H. E. 1993. Hepatitis B virus: significance of naturally occurring mutants. *Intervirology*, 35, 40-50.

BLYTH, C. C., IREDELL, J. R. & DWYER, D. E. 2009. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*, 361, 2493.

BOND, W. W., FAVERO, M. S., PETERSEN, N. J., GRAVELLE, C. R., EBERT, J. W. & MAYNARD, J. E. 1981. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet*, 1, 550-1.

BORGIA, S. M., DEARDEN, J., YOSHIDA, E. M., SHAFRAN, S. D., BROWN, A., BEN-ARI, Z., CRAMP, M. E., COOPER, C., FOXTON, M., RODRIGUEZ, C. F., ESTEBAN, R.,

HYLAND, R., LU, S., KIRBY, B. J., MENG, A., MARKOVA, S., DVORY-SOBOL, H., OSINUSI, A. O., BRUCK, R., AMPUERO, J., RYDER, S. D., AGARWAL, K., FOX, R., SHAW, D., HAIDER, S., WILLEMS, B., LURIE, Y., CALLEJA, J. L. & GANE, E. J. 2019. Sofosbuvir/velpatasvir for 12weeks in hepatitis C virus-infected patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *J Hepatol*, 71, 660-665.

BOYACIOGLU, S., GUR, G., GURSOY, M. & OZDEMIR, N. 2002. Lamivudine in renal transplant candidates with chronic hepatitis B infection. *Transplant Proc*, 34, 2131-2.

BRIGHT, R. A., MEDINA, M. J., XU, X., PEREZ-ORONNOZ, G., WALLIS, T. R., DAVIS, X. M., POVINELLI, L., COX, N. J. & KLIMOV, A. I. 2005. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet*, 366, 1175-81.

BRUCHFELD, A. 2020. The COVID-19 pandemic: consequences for nephrology. *Nature Reviews Nephrology*, 17, 81-82.

BUTI, M., VILADOMIU, L., JARDI, R., OLMOS, A., RODRIGUEZ, J. A., BARTOLOME, J., ESTEBAN, R. & GUARDIA, J. 1992. Long- term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*, 12, 144-7.

CAMPISTOL, J. M., ESFORZADO, N., MARTINEZ, J., ROSELLO, L., VECIANA, L., MODOL, J., CASELLAS, J., PONS, M., DE LAS CUEVAS, X., PIERA, J., OLIVA, J. A., COSTA, J., BARRERA, J. M. & BRUGUERA, M. 1999. Efficacy and tolerance of interferon-alpha(2b) in the treatment of chronic hepatitis C virus infection in haemodialysis patients. Pre- and post-renal transplantation assessment. *Nephrol Dial Transplant*, 14, 2704-9.

CAPDEVILA, J. A., PLANES, A. M., PALOMAR, M., GASSER, I., ALMIRANTE, B., PAHISSA, A., CRESPO, E. & MARTINEZ-VAZQUEZ, J. M. 1992. Value of differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 11, 403-7.

CARDO, D. M., CULVER, D. H., CIESIELSKI, C. A., SRIVASTAVA, P. U., MARCUS,

R., ABITEBOUL, D., HEPTONSTALL, J., IPPOLITO, G., LOT, F., MCKIBBEN, P. S. & BELL, D. M. 1997. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med*, 337, 1485-90.

CENGIZ, K. 1996. Increased incidence of tuberculosis in patients undergoing hemodialysis. *Nephron*, 73, 421-4.

CHAN, T. M., FANG, G. X., TANG, C. S., CHENG, I. K., LAI, K. N. & HO, S. K. 2002. Preemptive lamivudine therapy based on HBV DNA level in HBsAg-positive kidney allograft recipients. *Hepatology*, 36, 1246-52.

CHAN, T. M., WU, P. C., LAU, J. Y., LOK, A. S., LAI, C. L. & CHENG, I. K. 1997. Interferon treatment for hepatitis C virus infection in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 12, 1414-9.

CHAREST, A. F., GRAND'MAISON, A., MCDUGALL, J. & GOLDSTEIN, M. B. 2003. Evolution of naturally acquired hepatitis B immunity in the long-term hemodialysis population. *Am J Kidney Dis*, 42, 1193-9.

CHIA, S., KARIM, M., ELWOOD, R. K. & FITZGERALD, J. M. 1998. Risk of tuberculosis in dialysis patients: a population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2, 989-91.

CHOI, A. I., RODRIGUEZ, R. A., BACCHETTI, P., BERTENTHAL, D., VOLBERDING, P. A. & O'HARE, A. M. 2007a. Racial differences in end-stage renal disease rates in HIV infection versus diabetes. *J Am Soc Nephrol*, 18, 2968-74.

CHOI, A. I., RODRIGUEZ, R. A., BACCHETTI, P., VOLBERDING, P. A., HAVLIR, D., BERTENTHAL, D., BOSTROM, A. & O'HARE, A. M. 2007b. Low rates of antiretroviral therapy among HIV-infected patients with chronic kidney disease. *Clin Infect Dis*, 45, 1633-9.

CHOU, K. J., FANG, H. C., BAI, K. J., HWANG, S. J., YANG, W. C. & CHUNG, H. M. 2001. Tuberculosis in maintenance dialysis patients. *Nephron*, 88, 138-43.

CHUANG, F. R., LEE, C. H., WANG, I. K., CHEN, J. B. & WU, M. S. 2003. Extrapulmonary tuberculosis in chronic hemodialysis patients. *Ren Fail*, 25, 739-46.

CLARK, T. W., PAREEK, M., HOSCHLER, K., DILLON, H., NICHOLSON, K. G., GROTH, N. & STEPHENSON, I. 2009. Trial of 2009 influenza A (H1N1) monovalent MF59-adjuvanted vaccine. *N Engl J Med*, 361, 2424-35.

CLARKE, C., PRENDECKI, M., DHUTIA, A., ALI, M. A., SAJJAD, H., SHIVAKUMAR, O., LIGHTSTONE, L., KELLEHER, P., PICKERING, M. C., THOMAS, D., CHARIF, R., GRIFFITH, M., MCADOO, S. P. & WILLICOMBE, M. 2020. High Prevalence of Asymptomatic COVID-19 Infection in Hemodialysis Patients Detected Using Serologic Screening. *J Am Soc Nephrol*, 31, 1969-1975.

COLDITZ, G. A., BREWER, T. F., BERKEY, C. S., WILSON, M. E., BURDICK, E., FINEBERG, H. V. & MOSTELLER, F. 1994. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA*, 271, 698-702.

COLLINS, A. J., FOLEY, R. N., HERZOG, C., CHAVERS, B., GILBERTSON, D., ISHANI, A., KASISKE, B., LIU, J., MAU, L.-W., MCBEAN, M., MURRAY, A., ST. PETER, W., GUO, H., GUSTAFSON, S., LI, Q., LI, S., LI, S., PENG, Y., QIU, Y., ROBERTS, T., SKEANS, M., SNYDER, J., SOLID, C., WANG, C., WEINHANDL, E., ZAUN, D., ARKO, C., CHEN, S.-C., DALLESKA, F., DANIELS, F., DUNNING, S., EBBEN, J., FRAZIER, E., HANZLIK, C., JOHNSON, R., SHEETS, D., WANG, X., FORREST, B., CONSTANTINI, E., EVERSON, S., EGGERS, P. & AGODOA, L. 2011. US Renal Data System 2010 Annual Data Report. *American Journal of Kidney Diseases*, 57, A8.

COUCHOUD, C., BAYER, F., AYAV, C., BECHADE, C., BRUNET, P., CHANTREL, F., FRIMAT, L., GALLAND, R., HOURMANT, M., LAURAIN, E., LOBBEDEV, T., MERCADAL, L., MORANNE, O. & FRENCH, R. R. 2020. Low incidence of SARS-CoV-2, risk factors of mortality and the course of illness in the French national cohort of dialysis patients. *Kidney Int*, 98, 1519-1529.

CURI, M. A., PAPPAS, P. J., SILVA, M. B., JR., PATEL, S., PADBERG, F. T., JR., JAMIL, Z., DURAN, W. N. & HOBSON, R. W., 2ND 1999. Hemodialysis access: influence of the human immunodeficiency virus on patency and infection rates. *J Vasc Surg*, 29, 608-16.

D'AGATI, V. & APPEL, G. B. 1998. Renal pathology of human immunodeficiency virus infection. *Semin Nephrol*, 18, 406-21.

DAHLBERG, P. J., AGGER, W. A., SINGER, J. R., YUTUC, W. R., NEWCOMER, K. L., SCHAPER, A. & ROONEY, B. L. 1995. Subclavian hemodialysis catheter infections: a prospective, randomized trial of an attachable silver-impregnated cuff for prevention of catheter-related infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 16, 506-11.

DAROZA, G., LOEWEN, A., DJURDJEV, O., LOVE, J., KEMPSTON, C., BURNETT, S., KIAI, M., TAYLOR, P. A. & LEVIN, A. 2003. Stage of chronic kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: earlier is better. *Am J Kidney Dis*, 42, 1184-92.

DEGOTT, C., DEGOS, F., JUNGERS, P., NARET, C., COUROUCE, A. M., POTET, F. & CROSNIER, J. 1983. Relationship between liver histopathological changes and HBsAg in 111 patients treated by long-term hemodialysis. *Liver*, 3, 377-84.

DINITS-PENSY, M., FORREST, G. N., CROSS, A. S. & HISE, M. K. 2005. The use of vaccines in adult patients with renal disease. *Am J Kidney Dis*, 46, 997-1011.

DOS SANTOS, J. P., LOUREIRO, A., CENDOROGLO NETO, M. & PEREIRA, B. J. 1996. Impact of dialysis room and reuse strategies on the incidence of hepatitis C virus infection in haemodialysis units. *Nephrol Dial Transplant*, 11, 2017-22.

DRYDEN, M. S., SAMSON, A., LUDLAM, H. A., WING, A. J. & PHILLIPS, I. 1991. Infective complications associated with the use of the Quinton 'Permcath' for long-term central vascular access in haemodialysis. *J Hosp Infect*, 19, 257-62.

DUARTE, R., HURAIB, S., SAID, R., ABDEL-KHADIR, A., SULLIVAN, S., CHABALLOUT, A., SBEIH, F. & MUGHAL, T. 1995. Interferon-alpha facilitates renal

transplantation in hemodialysis patients with chronic viral hepatitis. *Am J Kidney Dis*, 25, 40-5.

DUDREUILH, C., KUMAR, N., MOXHAM, V., HEMSLEY, C., GOLDENBERG, S. & MOUTZOURIS, D. A. 2020. De-isolation of COVID-19-positive hemodialysis patients in the outpatient setting: a single-center experience. *Kidney Int*, 98, 236-237.

DYE, C., SCHEELE, S., DOLIN, P., PATHANIA, V. & RAVIGLIONE, M. C. 1999. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA*, 282, 677-86.

EGGERS, P. W. & KIMMEL, P. L. 2004. Is there an epidemic of HIV Infection in the US ESRD program? *J Am Soc Nephrol*, 15, 2477-85.

EL SAYED, N. M., GOMATOS, P. J., BECK-SAGUE, C. M., DIETRICH, U., VON BRIESEN, H., OSMANOV, S., ESPARZA, J., ARTHUR, R. R., WAHDAN, M. H. & JARVIS, W. R. 2000. Epidemic transmission of human immunodeficiency virus in renal dialysis centers in Egypt. *J Infect Dis*, 181, 91-7.

ELEFThERIADIS, T., ANTONIADI, G., LIAKOPOULOS, V., KARTSIOS, C. & STEFANIDIS, I. 2007. Disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients. *Semin Dial*, 20, 440-51.

ELEFThERIADIS, T., KARTSIOS, C., YIANNAKI, E., KAZILA, P., ANTONIADI, G., LIAKOPOULOS, V. & MARKALA, D. 2008a. Chronic inflammation and CD16+ natural killer cell zeta-chain downregulation in hemodialysis patients. *Blood Purif*, 26, 317-21.

ELEFThERIADIS, T., KARTSIOS, C., YIANNAKI, E., KAZILA, P., ANTONIADI, G., LIAKOPOULOS, V. & MARKALA, D. 2008b. Chronic inflammation and T cell zeta-chain downregulation in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*, 28, 152-7.

ELEFThERIADIS, T., PAPAISIS, K., KORTSARIS, A., VAYONAS, G., VOYATZI, S. & VARGEMEZIS, V. 2004. Impaired T cell proliferation and zeta chain phosphorylation after stimulation with staphylococcal enterotoxin-B in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract*, 96,

c15-20.

ELEFThERiADiS, T., TSiAGA, P., ANTONiADI, G., LiAKOPOULOS, V., KORTSARIS, A., GiANNATOS, E., BARBUTIS, K., STEFANiDIS, I. & VARGEMEziS, V. 2005. The value of serum antilipoarabinomannan antibody detection in the diagnosis of latent tuberculosis in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 46, 706-12.

ERKOC, R., DOGAN, E., SAYARLIOGLU, H., ETLIK, O., TOPAL, C., CALKA, F. & UZUN, K. 2004. Tuberculosis in dialysis patients, single centre experience from an endemic area. *Int J Clin Pract*, 58, 1115-7.

EVANS, D., CAUCHEMEZ, S. & HAYDEN, F. G. 2009. "Prepandemic" immunization for novel influenza viruses, "swine flu" vaccine, Guillain-Barre syndrome, and the detection of rare severe adverse events. *J Infect Dis*, 200, 321-8.

FABRIZI, F., LUNGHl, G., GANESHAN, S. V., MARTIN, P. & MESSA, P. 2007. Hepatitis C virus infection and the dialysis patient. *Semin Dial*, 20, 416-22.

FABRIZI, F., LUNGHl, G., RAFFAELE, L., GUARNORI, I., BACCHINI, G., CORTI, M., PAGANO, A., ERBA, G. & LOCATELLI, F. 1997. Serologic survey for control of hepatitis C in haemodialysis patients: third-generation assays and analysis of costs. *Nephrol Dial Transplant*, 12, 298-303.

FABRIZI, F., MARTIN, P., DIXIT, V., BUNNAPRADIST, S. & DULAI, G. 2004. Meta analysis: Effect of hepatitis C virus infection on mortality in dialysis. *Aliment Pharmacol Ther*, 20, 1271-7.

FABRIZI, F., MESSA, P. & MARTIN, P. 2008. Hepatitis B virus infection and the dialysis patient. *Semin Dial*, 21, 440-6.

FABRIZI, F., POORDAD, F. F. & MARTIN, P. 2001. Diagnostic workup of hepatitis C and the patient on maintenance dialysis. *Int J Artif Organs*, 24, 843-52.

FANG, H. C., CHOU, K. J., CHEN, C. L., LEE, P. T., CHIOU, Y. H., HUNG, S. Y. & CHUNG, H. M. 2002. Tuberculin skin test and anergy in dialysis patients of a tuberculosis-endemic area. *Nephron*, 91, 682-7.

FANG, H. C., LEE, P. T., CHEN, C. L., WU, M. J., CHOU, K. J. & CHUNG, H. M. 2004. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Int J Tuberc Lung Dis*, 8, 92-7.

FAVERO, M. S., BOND, W. W., PETERSEN, N. J., BERQUIST, K. R. & MAYNARD, J. E. 1974. Detection methods for study of the stability of hepatitis B antigen on surfaces. *J Infect Dis*, 129, 210-2.

FEHR, T. & AMBUHL, P. M. 2004. Chronic hepatitis virus infections in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*, 19, 1049-53.

FLYTHER, J. E., ASSIMON, M. M., TUGMAN, M. J., CHANG, E. H., GUPTA, S., SHAH, J., SOSA, M. A., RENAGHAN, A. D., MELAMED, M. L., WILSON, F. P., NEYRA, J. A., RASHIDI, A., BOYLE, S. M., ANAND, S., CHRISTOV, M., THOMAS, L. F., EDMONSTON, D., LEAF, D. E. & INVESTIGATORS, S.-C. 2021. Characteristics and Outcomes of Individuals With Pre-existing Kidney Disease and COVID-19 Admitted to Intensive Care Units in the United States. *Am J Kidney Dis*, 77, 190-203 e1.

FOLEY, R. N., GUO, H., SNYDER, J. J., GILBERTSON, D. T. & COLLINS, A. J. 2004. Septicemia in the United States dialysis population, 1991 to 1999. *J Am Soc Nephrol*, 15, 1038-45.

FONG, I. W. 1993. Prevention of haemodialysis and peritoneal dialysis catheter related infection by topical povidone-iodine. *Postgrad Med J*, 69 Suppl 3, S15-7.

FONTAINE, H., THIERS, V., CHRETIEN, Y., ZYLBERBERG, H., POUPON, R. E., BRECHOT, C., LEGENDRE, C., KREIS, H. & POL, S. 2000. HBV genotypic resistance to

lamivudine in kidney recipients and hemodialyzed patients. *Transplantation*, 69, 2090-4.

FRIEDLAENDER, M. M., KASPA, R. T., RUBINGER, D., SILVER, J. & POPOVTZER, M. M. 1989. Renal transplantation is not contraindicated in asymptomatic carriers of hepatitis B surface antigen. *Am J Kidney Dis*, 14, 204-10.

GALAN, F., PEREZ-GRACIA, M. T., LOZANO, A., BENAVIDES, B., FERNANDEZ-RUIZ, E. & RODRIGUEZ-IGLESIAS, M. A. 1998. A 3-year follow-up of HCV-RNA viraemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 13, 1211-4.

GANE, E., LAWITZ, E., PUGATCH, D., PAPTAEODORIDIS, G., BRAU, N., BROWN, A., POL, S., LEROY, V., PERSICO, M., MORENO, C., COLOMBO, M., YOSHIDA, E. M., NELSON, D. R., COLLINS, C., LEI, Y., KOSLOSKI, M. & MENSA, F. J. 2017. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *N Engl J Med*, 377, 1448-1455.

GANE, E. & PILMORE, H. 2002. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation*, 74, 427-37. GILBERTSON, D. T., UNRUH, M., MCBEAN, A. M., KAUSZ, A. T., SNYDER, J. J. & COLLINS, A. J. 2003. Influenza vaccine delivery and effectiveness in end-stage renal disease. *Kidney Int*, 63, 738-43.

GORDON, C. E., UHLIG, K., LAU, J., SCHMID, C. H., LEVEY, A. S. & WONG, J. B. 2008. Interferon treatment in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review of the literature and meta-analysis of treatment efficacy and harms. *Am J Kidney Dis*, 51, 263-77.

GOTTLIEB, R. L., NIRULA, A., CHEN, P., BOSCIA, J., HELLER, B., MORRIS, J., HUHN, G., CARDONA, J., MOCHERLA, B., STOSOR, V., SHAWA, I., KUMAR, P., ADAMS, A. C., VAN NAARDEN, J., CUSTER, K. L., DURANTE, M., OAKLEY, G., SCHADE, A. E., HOLZER, T. R., EBERT, P. J., HIGGS, R. E., KALLEWAARD, N. L., SABO, J., PATEL, D. R., KLEKOTKA, P., SHEN, L. & SKOVRONSKY, D. M. 2021. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19. *Jama*, 325, 632.

HAMMER, S. M., ERON, J. J., JR., REISS, P., SCHOOLEY, R. T., THOMPSON, M. A., WALMSLEY, S., CAHN, P., FISCHL, M. A., GATELL, J. M., HIRSCH, M. S., JACOBSEN, D. M., MONTANER, J. S., RICHMAN, D. D., YENI, P. G. & VOLBERDING, P. A. 2008. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*, 300, 555-70.

HARNETT, J. D., PARFREY, P. S., KENNEDY, M., ZELDIS, J. B., STEINMAN, T. I. & GUTTMANN, R. D. 1988. The long-term outcome of hepatitis B infection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 11, 210-3.

HENDERSON, D. K., FAHEY, B. J., WILLY, M., SCHMITT, J. M., CAREY, K., KOZIOL, D. E., LANE, H. C., FEDIO, J. & SAAH, A. J. 1990. Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures. A prospective evaluation. *Ann Intern Med*, 113, 740-6.

HENRY, B. M. & LIPPI, G. 2020. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *International Urology and Nephrology*, 52, 1193-1194.

HOLM, B. C., SVELANDER, L., BUCHT, A. & LORENTZEN, J. C. 2002. The arthritogenic adjuvant squalene does not accumulate in joints, but gives rise to pathogenic cells in both draining and non-draining lymph nodes. *Clin Exp Immunol*, 127, 430-5.

HOLMDAHL, R., LORENTZEN, J. C., LU, S., OLOFSSON, P., WESTER, L., HOLMBERG, J. & PETTERSSON, U. 2001. Arthritis induced in rats with nonimmunogenic adjuvants as models for rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*, 184, 184-202.

HUI, C. K., SUN, J., AU, W. Y., LIE, A. K., YUENG, Y. H., ZHANG, H. Y., LEE, N. P., HOU, J. L., LIANG, R. & LAU, G. K. 2005. Occult hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell donors in a hepatitis B virus endemic area. *J Hepatol*, 42, 813-9.

HUSSEIN, M. M., MOOIJ, J. M. & ROUJOLEH, H. 2003. Tuberculosis and chronic renal

disease. *Semin Dial*, 16, 38-44.

JACOBSSON, G., DASHTI, S., WAHLBERG, T. & ANDERSSON, R. 2007. The epidemiology of and risk factors for invasive *Staphylococcus aureus* infections in western Sweden. *Scand J Infect Dis*, 39, 6-13.

JADOUL, M., CORNU, C. & VAN YPERSELE DE STRIHO, C. 1993. Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in hemodialysis: a prospective study. The UCL Collaborative Group. *Kidney Int*, 44, 1322-6.

JADOUL, M., CORNU, C. & VAN YPERSELE DE STRIHO, C. 1998. Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: a 54 month follow-up of the Belgian Multicenter Study. The Universitaires Cliniques St-Luc (UCL) Collaborative Group. *Kidney Int*, 53, 1022-5.

JAFFER, Y., SELBY, N. M., TAAL, M. W., FLUCK, R. J. & MCINTYRE, C. W. 2008. A meta-analysis of hemodialysis catheter locking solutions in the prevention of catheter-related infection. *Am J Kidney Dis*, 51, 233-41.

JAGER, K. J., KRAMER, A., CHESNAYE, N. C., COUCHOUD, C., SANCHEZ-ALVAREZ, J. E., GARNEATA, L., COLLART, F., HEMMELDER, M. H., AMBUHL, P., KERSCHBAUM, J., LEGEAI, C., DEL PINO, Y. P. M. D., MIRCESCU, G., MAZZOLENI, L., HOEKSTRA, T., WINZELER, R., MAYER, G., STEL, V. S., WANNER, C., ZOCCALI, C. & MASSY, Z. A. 2020. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int*, 98, 1540-1548.

JAMES, M. T., CONLEY, J., TONELLI, M., MANNS, B. J., MACRAE, J. & HEMMELGARN, B. R. 2008. Meta-analysis: antibiotics for prophylaxis against hemodialysis catheter-related infections. *Ann Intern Med*, 148, 596-605.

JOHNSON, D. W., MACGINLEY, R., KAY, T. D., HAWLEY, C. M., CAMPBELL, S. B., ISBEL, N. M. & HOLLETT, P. 2002. A randomized controlled trial of topical exit site

mupirocin application in patients with tunnelled, cuffed haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant*, 17, 1802-7.

JOSELSON, J., KYSER, B. A., WEIR, M. R. & SADLER, J. H. 1987. Hepatitis B surface antigenemia in a chronic hemodialysis program: lack of influence on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis*, 9, 456-61.

KALANTAR-ZADEH, K., MILLER, L. G. & DAAR, E. S. 2005. Diagnostic discordance for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 46, 290-300.

KAMAL, G. D., PFALLER, M. A., REMPE, L. E. & JEBSON, P. J. 1991. Reduced intravascular catheter infection by antibiotic bonding. A prospective, randomized, controlled trial. *JAMA*, 265, 2364-8.

KAMILI, S., KRAWCZYNSKI, K., MCCAUSTLAND, K., LI, X. & ALTER, M. J. 2007. Infectivity of hepatitis C virus in plasma after drying and storing at room temperature. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 28, 519-24.

KAUSZ, A. & PAHARI, D. 2004. The value of vaccination in chronic kidney disease. *Semin Dial*, 17, 9-11.

KLETZMAYR, J., WATSCHINGER, B., MULLER, C., DEMETRIOU, D., PUCHHAMMER-STOCKL, E., FERENCI, P. & KOVARIK, J. 2000. Twelve months of lamivudine treatment for chronic hepatitis B virus infection in renal transplant recipients. *Transplantation*, 70, 1404-7.

KLEVENS, R. M., TOKARS, J. I. & ANDRUS, M. 2005. Electronic reporting of infections associated with hemodialysis. *Nephrol News Issues*, 19, 37-8, 43.

KONG, N. C., BERAN, J., KEE, S. A., MIGUEL, J. L., SANCHEZ, C., BAYAS, J. M., VILELLA, A., CALBO-TORRECILLAS, F., LOPEZ DE NOVALES, E., SRINIVASA, K., STOFFEL, M. & HOET, B. 2008. A new adjuvant improves the immune response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 73, 856-62.

KOZENY, G. A., VENEZIO, F. R., BANSAL, V. K., VERTUNO, L. L. & HANO, J. E. 1984. Incidence of subclavian dialysis catheter-related infections. *Arch Intern Med*, 144, 1787-9.

KROES, A. C., VAN BOMMEL, E. F., NIESTERS, H. G. & WEIMAR, W. 1994. Hepatitis B viral DNA detectable in dialysate. *Nephron*, 67, 369.

KUNUTSOR, S. K. & LAUKKANEN, J. A. 2020. Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*, 52, 345-353.

KURODA, Y., AKAOGI, J., NACIONALES, D. C., WASDO, S. C., SZABO, N. J., REEVES, W. H. & SATOH, M. 2004. Distinctive patterns of autoimmune response induced by different types of mineral oil. *Toxicol Sci*, 78, 222-8.

KURODA, Y., ONO, N., AKAOGI, J., NACIONALES, D. C., YAMASAKI, Y., BARKER, T. T., REEVES, W. H. & SATOH, M. 2006. Induction of lupus-related specific autoantibodies by non-specific inflammation caused by an intraperitoneal injection of n-hexadecane in BALB/c mice. *Toxicology*, 218, 186-96.

KURTZ, J. B., BOXALL, E., QUSIR, N., SHIRLEY, J., COLEMAN, D. & CHANDLER, C. 2001. The diagnostic significance of an assay for 'total' hepatitis C core antigen. *J Virol Methods*, 96, 127-32.

LACSON, E., JR., WANG, W., LAZARUS, J. M. & HAKIM, R. M. 2009. Change in vascular access and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 54, 912-21.

LAI, C. L., GANE, E., LIAW, Y. F., HSU, C. W., THONGSAWAT, S., WANG, Y., CHEN, Y., HEATHCOTE, E. J., RASENACK, J., BZOWEJ, N., NAOUMOV, N. V., DI BISCEGLIE, A. M., ZEUZEM, S., MOON, Y. M., GOODMAN, Z., CHAO, G., CONSTANCE, B. F. & BROWN, N. A. 2007. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 357, 2576-88.

LAPINSKI, T. W., FLISIAK, R., JAROSZEWICZ, J., MICHALEWICZ, M. & KOWALCZUK,

O. 2005. Efficiency and safety of lamivudine therapy in patients with chronic HBV infection, dialysis or after kidney transplantation. *World J Gastroenterol*, 11, 400-2.

LAVANCHY, D. 2004. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat*, 11, 97-107.

LAWITZ, E., LANDIS, C. S., FLAMM, S. L., BONACINI, M., ORTIZ-LASANTA, G., HUANG, J., ZHANG, J., KIRBY, B. J., DE-OERTEL, S., HYLAND, R. H., OSINUSI, A. O., BRAINARD, D. M., ROBSON, R., MALIAKKAL, B. J., GORDON, S. C. & GANE, E. J. 2020. Sofosbuvir plus ribavirin and sofosbuvir plus ledipasvir in patients with genotype 1 or 3 hepatitis C virus and severe renal impairment: a multicentre, phase 2b, non-randomised, open-label study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 5, 918-926.

LEE, Y. J., HEO, J., KIM, D. Y., CHUNG, W. J., TAK, W. Y., KIM, Y. J., PAIK, S. W., SIM, E., KULASINGAM, S., TALWANI, R., HABER, B. & HWANG, P. 2019. An integrated analysis of elbasvir/grazoprevir in Korean patients with hepatitis C virus genotype 1b infection. *Clin Mol Hepatol*, 25, 400-407.

LEWIS, S. L., VAN EPPS, D. E. & CHENOWETH, D. E. 1988. Alterations in chemotactic factor-induced responses of neutrophils and monocytes from chronic dialysis patients. *Clin Nephrol*, 30, 63-72.

LEZAIC, V., RADIVOJEVIC, R., RADOSAVLJEVIC, G., BLAGOJEVIC, R., DJUKANOVIC, L., SIMIC, S. & CVOK, T. 2001. Does tuberculosis after kidney transplantation follow the trend of tuberculosis in general population? *Ren Fail*, 23, 97-106.

LIAKOPOULOS, V., PETINAKI, E., EFTHIMIADI, G., KLAPSA, D., GIANNOPOULOU, M., DOVAS, S., ELEFThERIADIS, T., MERTENS, P. R. & STEFANIDIS, I. 2008. Clonal relatedness of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci in the haemodialysis unit of a single university centre in Greece. *Nephrol Dial Transplant*, 23, 2599-603.

LIAKOPOULOS, V., ROUMELIOTIS, S., PAPACHRISTOU, S. & PAPANAS, N. 2021. COVID-19 and the kidney: time to take a closer look. *International Urology and Nephrology*.

LIAW, Y. F., LEUNG, N. W., CHANG, T. T., GUAN, R., TAI, D. I., NG, K. Y., CHIEN, R. N., DENT, J., ROMAN, L., EDMUNDSON, S. & LAI, C. L. 2000. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *Gastroenterology*, 119, 172-80.

LOK, C. E., STANLEY, K. E., HUX, J. E., RICHARDSON, R., TOBE, S. W. & CONLY, J. 2003. Hemodialysis infection prevention with polysporin ointment. *J Am Soc Nephrol*, 14, 169-79.

LONDON, W. T., DREW, J. S., LUSTBADER, E. D., WERNER, B. G. & BLUMBERG, B. S. 1977. Host responses to hepatitis B infection in patients in a chronic hemodialysis unit. *Kidney Int*, 12, 51-8.

LUCAS, G. M., LAU, B., ATTA, M. G., FINE, D. M., KERULY, J. & MOORE, R. D. 2008. Chronic kidney disease incidence, and progression to end-stage renal disease, in HIV-infected individuals: a tale of two races. *J Infect Dis*, 197, 1548-57.

MA, Y., DIAO, B., LV, X., LIANG, W., ZHU, J., LIU, L., ZHANG, S., SHEN, B. & WANG, H. 2020.

MALIK, G. H., AL-HARBI, A. S., AL-MOHAYA, S., AL-KHAWAJAH, H., KECHRID, M., AL HASSAN, A. O., BALBAID, K. & SHETIA, M. S. 2002. Eleven years of experience with dialysis associated tuberculosis. *Clin Nephrol*, 58, 356-62.

MARCELLI, D., MARELLI, C. & RICHARDS, N. 2009. Influenza A(H1N1)v pandemic in the dialysis population: first wave results from an international survey. *Nephrol Dial Transplant*, 24, 3566-72.

MARR, K. A., SEXTON, D. J., CONLON, P. J., COREY, G. R., SCHWAB, S. J. & KIRKLAND, K. B. 1997. Catheter-related bacteremia and outcome of attempted catheter salvage in patients undergoing hemodialysis. *Ann Intern Med*, 127, 275-80.

MARX, M. A., FRYE, R. F., MATZKE, G. R. & GOLPER, T. A. 1998. Cefazolin as empiric

therapy in hemodialysis-related infections: efficacy and blood concentrations. *Am J Kidney Dis*, 32, 410-4.

MAST, E. E., MARGOLIS, H. S., FIORE, A. E., BRINK, E. W., GOLDSTEIN, S. T., WANG, S. A., MOYER, L. A., BELL, B. P. & ALTER, M. J. 2005. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep*, 54, 1-31.

MAYA, I. D., CARLTON, D., ESTRADA, E. & ALLON, M. 2007. Treatment of dialysis catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia with an antibiotic lock: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis*, 50, 289-95.

MEYERS, C. M., SEEFF, L. B., STEHMAN-BREEN, C. O. & HOOFNAGLE, J. H. 2003. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis*, 42, 631-57.

MILLER, E. R., ALTER, M. J. & TOKARS, J. I. 1999. Protective effect of hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 33, 356-60.

MINUK, G. Y., SUN, D. F., GREENBERG, R., ZHANG, M., HAWKINS, K., UHANOVA, J., GUTKIN, A., BERNSTEIN, K., GIULIVI, A. & OSIOWY, C. 2004. Occult hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patient population. *Hepatology*, 40, 1072-7.

MITCHELL, D., KRISHNASAMI, Z. & ALLON, M. 2006. Catheter-related bacteraemia in haemodialysis patients with HIV infection. *Nephrol Dial Transplant*, 21, 3185-8.

MITCHELL, D., KRISHNASAMI, Z., YOUNG, C. J. & ALLON, M. 2007. Arteriovenous access outcomes in haemodialysis patients with HIV infection. *Nephrol Dial Transplant*, 22, 465-70.

MONTO, A. S. & KIOUMEHR, F. 1975. The Tecumseh Study of Respiratory Illness. IX. Occurrence of influenza in the community, 1966--971. *Am J Epidemiol*, 102, 553-63.

MOSS, A. H., VASILAKIS, C., HOLLEY, J. L., FOULKS, C. J., PILLAI, K. & MCDOWELL, D. E. 1990. Use of a silicone dual-lumen catheter with a Dacron cuff as a long-term vascular access for hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 16, 211-5.

MUNIZ-JUNQUEIRA, M. I., BRAGA LOPES, C., MAGALHAES, C. A., SCHLEICHER, C. C. & VEIGA, J. P. 2005. Acute and chronic influence of hemodialysis according to the membrane used on phagocytic function of neutrophils and monocytes and pro-inflammatory cytokines production in chronic renal failure patients. *Life Sci*, 77, 3141-55.

NAICKER, S., YANG, C.-W., HWANG, S.-J., LIU, B.-C., CHEN, J.-H. & JHA, V. 2020. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney International*, 97, 824-828.

OBERAI, P. C., DALAL, D., ZHANG, L., WANG, C., EUSTACE, J. & PAREKH, R. S. 2006. Incidence of atherosclerotic cardiovascular disease among HIV patients receiving dialysis. *Am J Kidney Dis*, 47, 848-55.

ORTIZ, C., MENESES, R., JAFFE, D., FERNANDEZ, J. A., PEREZ, G. & BOURGOIGNIE, J. J. 1988. Outcome of patients with human immunodeficiency virus on maintenance hemodialysis. *Kidney Int*, 34, 248-53.

OZDOGAN, M., OZGUR, O., GUR, G., BOYACIOGLU, S., OZDERIN, Y., DEMIRHAN, B., TELATAR, H. & HABERAL, M. 1997. Histopathological impacts of hepatitis virus infection in hemodialysis patients: should liver biopsy be performed before renal transplantation? *Artif Organs*, 21, 355-8.

PANLILIO, A. L., CARDO, D. M., GROHSKOPF, L. A., HENEINE, W. & ROSS, C. S. 2005. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR Recomm Rep*, 54, 1-17.

PARFREY, P. S., FORBES, R. D., HUTCHINSON, T. A., KENICK, S., FARGE, D., DAUPHINEE, W. D., SEELY, J. F. & GUTTMANN, R. D. 1985. The impact of renal transplantation on the course of hepatitis B liver disease. *Transplantation*, 39, 610-5.

PARRY, J. 2005. Use of antiviral drug in poultry is blamed for drug resistant strains of avian flu. *BMJ*, 331, 10.

PELLEGRINI, M., NICOLAY, U., LINDERT, K., GROTH, N. & DELLA CIOPPA, G. 2009. MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines: integrated analysis from a large safety database. *Vaccine*, 27, 6959-65.

PEREIRA, B. J., MILFORD, E. L., KIRKMAN, R. L., QUAN, S., SAYRE, K. R., JOHNSON, P. J., WILBER, J. C. & LEVEY, A. S. 1992. Prevalence of hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. *N Engl J Med*, 327, 910-5.

PEREZ, G., ORTIZ-INTERIAN, C., LEE, H., DE MEDINA, M., CERNEY, M., ALLAIN, J. P., SCHIFF, E., PARKS, E., PARKS, W. & BOURGOIGNIE, J. J. 1989. Human immunodeficiency virus and human T-cell leukemia virus type I in patients undergoing maintenance hemodialysis in Miami. *Am J Kidney Dis*, 14, 39-43.

PERINBASEKAR, S., BROD-MILLER, C., PAL, S. & MATTANA, J. 1996. Predictors of survival in HIV-infected patients on hemodialysis. *Am J Nephrol*, 16, 280-6.

PIRSON, Y., ALEXANDRE, G. P. & YPERSELE, C. 1977. Long-term effect of hbs antigenemia on patient survival after renal transplantation. *N Engl J Med*, 296, 194-6.

PLENNEVAUX, E., SHELDON, E., BLATTER, M., REEVES-HOCHE, M. K. & DENIS, M. 2009. Immune response after a single vaccination against 2009 influenza A H1N1 in USA: a preliminary report of two randomised controlled phase 2 trials. *Lancet*.

PODUVAL, R. D. & HAMMES, M. D. 2003. Tuberculosis screening in dialysis patients--is the tuberculin test effective? *Clin Nephrol*, 59, 436-40.

POLASCHEGG, H. D. & SODEMANN, K. 2003. Risks related to catheter locking solutions containing concentrated citrate. *Nephrol Dial Transplant*, 18, 2688-90.

POLLOCK, N. R., DUONG, S., CHENG, A., HAN, L. L., SMOLE, S. & KIRBY, J. E. 2009. Ruling out novel H1N1 influenza virus infection with direct fluorescent antigen testing. *Clin Infect Dis*, 49, e66-8.

POOLE, C. V., CARLTON, D., BIMBO, L. & ALLON, M. 2004. Treatment of catheter-related bacteraemia with an antibiotic lock protocol: effect of bacterial pathogen. *Nephrol Dial Transplant*, 19, 1237-44.

POWER, A., DUNCAN, N., SINGH, S. K., BROWN, W., DALBY, E., EDWARDS, C., LYNCH, K., PROUT, V., CAIRNS, T., GRIFFITH, M., MCLEAN, A., PALMER, A. & TAUBE, D. 2009. Sodium citrate versus heparin catheter locks for cuffed central venous catheters: a single-center randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*, 53, 1034-41.

RAO, T. K. 2003. Human immunodeficiency virus infection in end-stage renal disease patients. *Semin Dial*, 16, 233-44.

ROBINSON, D., SUHOCKI, P. & SCHWAB, S. J. 1998. Treatment of infected tunneled venous access hemodialysis catheters with guidewire exchange. *Kidney Int*, 53, 1792-4.

ROBINSON, J. 2004. Efficacy of pneumococcal immunization in patients with renal disease--what is the data? *Am J Nephrol*, 24, 402-9.

ROBSON, R., BUTTIMORE, A., LYNN, K., BREWSTER, M. & WARD, P. 2006. The pharmacokinetics and tolerability of oseltamivir suspension in patients on haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 21, 2556-62.

ROSAS, I. O., BRÄU, N., WATERS, M., GO, R. C., HUNTER, B. D., BHAGANI, S., SKIEST, D., AZIZ, M. S., COOPER, N., DOUGLAS, I. S., SAVIC, S., YOUNGSTEIN, T., DEL SORBO, L., CUBILLO GRACIAN, A., DE LA ZERDA, D. J., USTIANOWSKI, A., BAO, M., DIMONACO, S., GRAHAM, E., MATHARU, B., SPOTSWOOD, H., TSAI, L. & MALHOTRA, A. 2021. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 384, 1503-1516.

ROTH, D., NELSON, D. R., BRUCHFELD, A., LIAPAKIS, A., SILVA, M., MONSOUR, H., JR., MARTIN, P., POL, S., LONDONO, M.C., HASSANEIN, T., ZAMOR, P. J., ZUCKERMAN, E., WAN, S., JACKSON, B., NGUYEN, B. Y., ROBERTSON, M., BARR, E., WAHL, J. & GREAVES, W. 2015. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet*, 386, 1537-45.

RUSSO, M. W., GHALIB, R., SIGAL, S. & JOSHI, V. 2006. Randomized trial of pegylated interferon alpha-2b monotherapy in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant*, 21, 437-43.

SAAD, T. F. 1999. Bacteremia associated with tunneled, cuffed hemodialysis catheters. *Am J Kidney Dis*, 34, 1114-24.

SAFDAR, N., FINE, J. P. & MAKI, D. G. 2005. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med*, 142, 451-66.

SAMPLINER, R. E. 1979. The duration of hepatitis B surface antigenemia. *Arch Intern Med*, 139, 145-6.

SANDER, C. & MCSHANE, H. 2007. Translational mini-review series on vaccines: Development and evaluation of improved vaccines against tuberculosis. *Clin Exp Immunol*, 147, 401-11.

SARNAK, M. J. & JABER, B. L. 2000. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int*, 58, 1758-64.

SARNAK, M. J. & JABER, B. L. 2001. Pulmonary infectious mortality among patients with end-stage renal disease. *Chest*, 120, 1883-7.

SATOH, M., KURODA, Y., YOSHIDA, H., BEHNEY, K. M., MIZUTANI, A., AKAOGI, J., NACIONALES, D. C., LORENSON, T. D., ROSENBAUER, R. J. & REEVES, W. H. 2003.

Induction of lupus autoantibodies by adjuvants. *J Autoimmun*, 21, 1-9.

SCHARPE, J., PEETERMANS, W. E., VANWALLEGHEM, J., MAES, B., BAMMENS, B., CLAES, K., OSTERHAUS, A. D., VANRENTERGHEM, Y. & EVENEPOEL, P. 2009. Immunogenicity of a standard trivalent influenza vaccine in patients on long-term hemodialysis: an open-label trial. *Am J Kidney Dis*, 54, 77-85.

SCHMILOVITZ-WEISS, H., MELZER, E., TUR-KASPA, R. & BEN-ARI, Z. 2003. Excellent outcome of Lamivudine treatment in patients with chronic renal failure and hepatitis B virus infection. *J Clin Gastroenterol*, 37, 64-7.

SCHWARZBECK, A., BRITTINGER, W. D., HENNING, G. E. & STRAUCH, M. 1978. Cannulation of subclavian vein for hemodialysis using Seldinger's technique. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 24, 27-31.

SHAFFER, D. 1995. Catheter-related sepsis complicating long-term, tunneled central venous dialysis catheters: management by guidewire exchange. *Am J Kidney Dis*, 25, 593-6.

SHANG, W., LI, Y., LI, H., LI, W., LI, C., CAI, Y. & DONG, J. 2020. Correlation between laboratory parameters on admission and outcome of COVID-19 in maintenance hemodialysis patients. *International Urology and Nephrology*, 53, 165-169.

SHRIVASTAVA, D., RAO, T. K., SINERT, R., KHURANA, E., LUNDIN, A. P. & FRIEDMAN, E. A. 1995. The efficacy of erythropoietin in human immunodeficiency virus-infected end-stage renal disease patients treated by maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 25, 904-9.

SIMON, A., AMMANN, R. A., WISZNIEWSKY, G., BODE, U., FLEISCHHACK, G. & BESUDEN, M. M. 2008. Taurolidine-citrate lock solution (TauroLock) significantly reduces CVAD-associated grampositive infections in pediatric cancer patients. *BMC Infect Dis*, 8, 102.

SIMON, T. A., PAUL, S., WARTENBERG, D. & TOKARS, J. I. 1999. Tuberculosis in hemodialysis patients in New Jersey: a statewide study. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 20,

SIMOR, A. E., STUART, T. L., LOUIE, L., WATT, C., OFNER-AGOSTINI, M., GRAVEL, D., MULVEY, M., LOEB, M., MCGEER, A., BRYCE, E. & MATLOW, A. 2007. Mupirocin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in Canadian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*, 51, 3880-6.

SMIRNOFF, M., PATT, C., SECKLER, B. & ADLER, J. J. 1998. Tuberculin and anergy skin testing of patients receiving long-term hemodialysis. *Chest*, 113, 25-7.

SMITH, D. K., GROHSKOPF, L. A., BLACK, R. J., AUERBACH, J. D., VERONESE, F., STRUBLE, K. A., CHEEVER, L., JOHNSON, M., PAXTON, L. A., ONORATO, I. M. & GREENBERG, A. E. 2005. Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States: recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services. *MMWR Recomm Rep*, 54, 1-20.

SONG, J. Y., CHEONG, H. J., HA, S. H., KEE, S. Y., JEONG, H. W. & KIM, W. J. 2006. Active influenza immunization in hemodialysis patients: comparison between single-dose and booster vaccination. *Am J Nephrol*, 26, 206-11.

STEVENS, C. E., ALTER, H. J., TAYLOR, P. E., ZANG, E. A., HARLEY, E. J. & SZMUNESS, W. 1984. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy. *N Engl J Med*, 311, 496-501.

STEVENSON, K. B., HANNAH, E. L., LOWDER, C. A., ADCOX, M. J., DAVIDSON, R. L., MALLEA, M. C., NARASIMHAN, N. & WAGNILD, J. P. 2002. Epidemiology of hemodialysis vascular access infections from longitudinal infection surveillance data: predicting the impact of NKF-DOQI clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis*, 39, 549-55.

STRYJEWSKI, M. E., SZCZECZ, L. A., BENJAMIN, D. K., JR., INRIG, J. K., KANAFANI, Z. A., ENGEMANN, J. J., CHU, V. H., JOYCE, M. J., RELLER, L. B., COREY, G. R. & FOWLER, V. G., JR. 2007. Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the

treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*, 44, 190-6.

SWAI, J., GUI, M., LONG, M., WEI, Z., HU, Z. & LIU, S. 2021. Humoral and cellular immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 vaccination in haemodialysis and kidney transplant patients. *Nephrology*.

SWARTZ, R. D., MESSANA, J. M., BOYER, C. J., LUNDE, N. M., WEITZEL, W. F. & HARTMAN, T. L. 1994. Successful use of cuffed central venous hemodialysis catheters inserted percutaneously. *J Am Soc Nephrol*, 4, 1719-25.

SZMUNESS, W., PRINCE, A. M., GRADY, G. F., MANN, M. K., LEVINE, R. W., FRIEDMAN, E. A., JACOBS, M. J., JOSEPHSON, A., RIBOT, S., SHAPIRO, F. L., STENZEL, K. H., SUKI, W. N. & VYAS, G. 1974. Hepatitis B infection. A point-prevalence study in 15 US hemodialysis centers. *JAMA*, 227, 901-6.

TANAKA, E., OHUE, C., AOYAGI, K., YAMAGUCHI, K., YAGI, S., KIYOSAWA, K. & ALTER, H. J. 2000. Evaluation of a new enzyme immunoassay for hepatitis C virus (HCV) core antigen with clinical sensitivity approximating that of genomic amplification of HCV RNA. *Hepatology*, 32, 388-93.

TANZI, E., AMENDOLA, A., PARIANI, E., ZAPPA, A., COLZANI, D., LOGIAS, F., PEREGO, A. & ZANETTI, A. R. 2007. Lack of effect of a booster dose of influenza vaccine in hemodialysis patients. *J Med Virol*, 79, 1176-9.

TAYLOR, G., GRAVEL, D., JOHNSTON, L., EMBIL, J., HOLTON, D. & PATON, S. 2004. Incidence of bloodstream infection in multicenter inception cohorts of hemodialysis patients. *Am J Infect Control*, 32, 155-60.

TESIO, F., DE BAZ, H., PANARELLO, G., CALIANNO, G., QUAIÀ, P., RAIMONDI, A. & SCHINELLA, D. 1994. Double catheterization of the internal jugular vein for hemodialysis: indications, techniques, and clinical results. *Artif Organs*, 18, 301-4.

TETA, D., LUSCHER, B. L., GONVERS, J. J., FRANCIOLI, P., PHAN, O. & BURNIER, M. 2005. Pegylated interferon for the treatment of hepatitis C virus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 20, 991-3.

THAKARE, S., GANDHI, C., MODI, T., BOSE, S., DEB, S., SAXENA, N., KATYAL, A., PATIL, A., PATIL, S., PAJAI, A., BAJPAI, D. & JAMALE, T. 2021. Safety of Remdesivir in Patients With Acute Kidney Injury or CKD. *Kidney International Reports*, 6, 206-210.

TOKARS, J. I., ALTER, M. J., MILLER, E., MOYER, L. A. & FAVERO, M. S. 1997. National surveillance of dialysis associated diseases in the United States--1994. *ASAIO J*, 43, 108-19.

TOKARS, J. I., FINELLI, L., ALTER, M. J. & ARDUINO, M. J. 2004. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2001. *Semin Dial*, 17, 310-9.

TOURRET, J., TOSTIVINT, I., DU MONTCEL, S. T., BRAGG-GRESHAM, J., KARIE, S., VIGNEAU, C., GUIARD-SCHMID, J. B., DERAY, G. & BAGNIS, C. I. 2006. Outcome and prognosis factors in HIV-infected hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 1, 1241-7.

TOURRET, J., TOSTIVINT, I., TEZENAS DU MONTCEL, S., KARIE, S., LAUNAY-VACHER, V., VIGNEAU, C., BESSETTE, C., DERAY, G. & BAGNIS, C. I. 2007. Antiretroviral drug dosing errors in HIV-infected patients undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis*, 45, 779-84.

TRUNZ, B. B., FINE, P. & DYE, C. 2006. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*, 367, 1173-80.

TSOUCHEKAS, I., DOUNOUSI, E., XANTHOPOULOU, K., PAPAKONSTANTINOY, S., THOMOGLLOY, V. & TSAKIRIS, D. 2007. Loss of hepatitis B immunity in hemodialysis patients acquired either naturally or after vaccination. *Clin Nephrol*, 68, 228-34.

ULDALL, P. R., MERCHANT, N., WOODS, F., YARWORSKI, U. & VAS, S. 1981. Changing

subclavian haemodialysis cannulas to reduce infection. *Lancet*, 1, 1373.

UMLAUFT, F., GRUENEWALD, K., WEISS, G., KESSLER, H., URBANEK, M., HAUN, M., SANTNER, B., KOENIG, P. & KEEFFE, E. B. 1997. Patterns of hepatitis C viremia in patients receiving hemodialysis. *Am J Gastroenterol*, 92, 73-8.

VACHHARAJANI, T., ABREO, K., PHADKE, A., OZA, U. & KIRPALANI, A. 2000. Diagnosis and treatment of tuberculosis in hemodialysis and renal transplant patients. *Am J Nephrol*, 20, 273-7.

VALERI, A. M., ROBBINS-JUAREZ, S. Y., STEVENS, J. S., AHN, W., RAO, M. K., RADHAKRISHNAN, J., GHARAVI, A. G., MOHAN, S. & HUSAIN, S. A. 2020. Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. *J Am Soc Nephrol*, 31, 1409-1415.

VANDECASTEELE, S. J., OMBELET, S., BLUMENTAL, S. & PEETERMANS, W. E. 2015. The ABC of pneumococcal infections and vaccination in patients with chronic kidney disease: Table 1. *Clinical Kidney Journal*, 8, 318-324.

VARDINON, N., YUST, I., KATZ, O., IAINA, A., KATZIR, Z., MODAI, D. & BURKE, M. 1999. Anti-HIV indeterminate western blot in dialysis patients: a long-term follow-up. *Am J Kidney Dis*, 34, 146-9.

VELANDIA, M., FRIDKIN, S. K., CARDENAS, V., BOSHELL, J., RAMIREZ, G., BLAND, L., IGLESIAS, A. & JARVIS, W. 1995. Transmission of HIV in dialysis centre. *Lancet*, 345, 1417-22.

VESIKARI, T., GROTH, N., KARVONEN, A., BORKOWSKI, A. & PELLEGRINI, M. 2009. MF59-adjuvanted influenza vaccine (FLUAD) in children: safety and immunogenicity following a second year seasonal vaccination. *Vaccine*, 27, 6291-5.

VIGNEAU, C., GUIARD-SCHMID, J. B., TOURRET, J., FLAHAULT, A., ROZENBAUM, W., PIALOUX, G. & RONDEAU, E. 2005. The clinical characteristics of HIV-infected

patients receiving dialysis in France between 1997 and 2002. *Kidney Int*, 67, 1509-14.

WASSE, H., SPECKMAN, R. A., FRANKENFIELD, D. L., ROCCO, M. V. & MCCLELLAN, W. M. 2007. Predictors of delayed transition from central venous catheter use to permanent vascular access among ESRD patients. *Am J Kidney Dis*, 49, 276-83.

WEIR, M. R., KIRKMAN, R. L., STROM, T. B. & TILNEY, N. L. 1985. Liver disease in recipients of long-functioning renal allografts. *Kidney Int*, 28, 839-44.

WIERSINGA, W. J., RHODES, A., CHENG, A. C., PEACOCK, S. J. & PRESCOTT, H. C. 2020. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Jama*, 324, 782.

WINTHROP, K. L., NYENDAK, M., CALVET, H., OH, P., LO, M., SWARBRICK, G., JOHNSON, C., LEWINSOHN, D. A., LEWINSOHN, D. M. & MAZUREK, G. H. 2008. Interferon-gamma release assays for diagnosing mycobacterium tuberculosis infection in renal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3, 1357-63.

WOELTJE, K. F., MATHEW, A., ROTHSTEIN, M., SEILER, S. & FRASER, V. J. 1998. Tuberculosis infection and anergy in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 31, 848-52.

YAP, D. Y. H., LIU, K. S. H., HSU, Y. C., WONG, G. L. H., TSAI, M. C., CHEN, C. H., HSU, C. S., HUI, Y. T., LI, M. K. K., LIU, C. H., KAN, Y. M., YU, M. L. & YUEN, M. F. 2020. Use of glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic hepatitis C virus infection and severe renal impairment. *Clin Mol Hepatol*, 26, 554-561.

YASUDA, K., OKUDA, K., ENDO, N., ISHIWATARI, Y., IKEDA, R., HAYASHI, H., YOKOZEKI, K., KOBAYASHI, S. & IRIE, Y. 1995. Hypoaminotransferasemia in patients undergoing long-term hemodialysis: clinical and biochemical appraisal. *Gastroenterology*, 109, 1295-300.

YEN, T., KEEFFE, E. B. & AHMED, A. 2003. The epidemiology of hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol*, 36, 47-53.

YU, V. L., GOETZ, A., WAGENER, M., SMITH, P. B., RIHS, J. D., HANCHETT, J. & ZURAVLEFF, J. J. 1986. Staphylococcus aureus nasal carriage and infection in patients on hemodialysis. Efficacy of antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med*, 315, 91-6.

ZENG, X., HUANG, X., XU, L., XIAO, J., GU, L., WANG, Y., TUO, Y., FANG, X., WANG, W., LI, N., XIAO, W., YANG, Y., GONG, P., SONG, W., GAO, J., HE, X., HUANG, S., ZENG, Y., WEI, L. & CHEN, W. 2021. Clinical outcomes of dialysis patients with COVID-19 in the initial phase of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China. *Int Urol Nephrol*, 53, 353-357.

ZHOU, S., XU, J., XUE, C., YANG, B., MAO, Z. & ONG, A. C. M. 2020. Coronavirus-associated kidney outcomes in COVID-19, SARS, and MERS: a meta-analysis and systematic review. *Ren Fail*, 43, 1-15.