



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

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

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Φροντίδα στη θεραπεία της χρόνιας αιμοκάθαρσης και η πανδημία  
COVID-19.**

Όνοματεπώνυμο Συγγραφέα

Λαμπροπούλου Βασιλική

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας Επιβλέπων.
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας / Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Λιακόπουλος Βασίλειος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

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  
Care in the treatment of chronic dialysis and the COVID-19 pandemic.**

**Author's Name  
Lambropoulou vasiliki**

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Eleftheriadis Theodoros , Assistant professor of Nephrology at University of Thessaly (Supervisor )
- Stefanidis Ioannis , Professor of Medicine / Nephrology University of Thessaly
- Liakopoulos Vasilios, Associate Professor of Nephrology, Aristotle University of Thessaloniki

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.

# Φροντίδα στη θεραπεία της χρόνιας αιμοκάθαρσης και η πανδημία COVID-19.

## Περίληψη

Σ' αυτή την ανασκόπηση παρουσιάζονται δεδομένα όσον αφορά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, την εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας, τη θνησιμότητα και τα μέτρα πρόληψης της μόλυνσης από τον κορωνοϊό, για ασθενείς που κάνουν χρόνια αιμοκάθαρση τα δύο τελευταία χρόνια της πανδημίας. Επιπλέον, αναφέρονται συσχετίσεις των χαρακτηριστικών του ασθενούς, της νόσου και της θεραπείας με τη θνησιμότητα και αναφέρεται η έκβαση σε ασθενείς που έκαναν μεταμόσχευση νεφρού ή κάνουν αιμοκάθαρση, όπου αυτό είναι δυνατό από την πληροφόρηση που υπάρχει.

Αναφέρονται επίσης ορισμένα από τα πρώτα στοιχεία για την ανοσολογική απόκριση στον εμβολιασμό κατά του SARS-CoV-2, των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και των ληπτών μεταμόσχευσης νεφρού.

Επιπλέον, η κατανομή των παραγόντων κινδύνου για τη θνησιμότητα από την COVID-19 φαίνεται να είναι διαφορετική σε ασθενείς με ΧΝΝ, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Ο υψηλός επιπολασμός της ΧΝΝ σε συνδυασμό με τον αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από COVID-19, απαιτεί επείγουσα δράση για την εξασφάλιση της επιβίωσης αυτών των ασθενών.

Λέξεις – κλειδιά: COVID-19, αιμοκάθαρση, χρόνια νεφρική νόσος, θνησιμότητα, μεταμόσχευση, παράγοντας κινδύνου

## **Abstract**

This review presents data on hospital admissions, intensive care units, mortality, and measures to prevent coronavirus infection, for patients undergoing chronic dialysis during the last two years of the pandemic. In addition, correlations of patient characteristics, disease, and treatment with mortality are reported, and outcome is reported in patients who have had a kidney transplant or dialysis, where this is possible from the available information.

Some of the first data on the immune response to SARS-CoV-2 vaccination, hemodialysis patients and kidney transplant recipients are also reported.

In addition, the distribution of risk factors for mortality from COVID-19 appears to be different in patients with CKD, compared with the general population. The high prevalence of CKD in combination with the increased risk of COVID-19 mortality requires urgent action to ensure the survival of these patients.

Key words: COVID-19, hemodialysis, chronic kidney disease, mortality, transplantation, risk factor

## **Ευχαριστίες**

Με την ευκαιρία παρουσίασης της διπλωματικής μου εργασίας – η οποία εκπονήθηκε στο πλαίσιο της φοίτησής μου στο πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών << Μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης στην νεφρολογική φροντίδα >> του τμήματος Επιστημών Υγείας – Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας – οφείλω να ευχαριστήσω όλους όσους συνέλαβαν κατ' οποιονδήποτε τρόπο στην ολοκλήρωσή της. Πρωτίστως θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Ελευθεριάδη Θεόδωρο αναπληρωτή Καθηγητή Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την ενθάρρυνση και την υποστήριξη η οποία επισφράγισε μία άριστη συνεργασία. Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον καθηγητή Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Στεφανίδη Ιωάννη και στον κ. Λιακόπουλο Βασίλειο Νεφρολόγο Αναπληρωτή καθηγητή ΑΠΘ. Τέλος οφείλω να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές για τις πολύτιμες γνώσεις που μου προσέφεραν καθ' όλη την διάρκεια της φοίτησής μου.

<b>Περιεχόμενα</b>	<b>Σελ.</b>
Εισαγωγή .....	1
1. Σύντομη περιγραφή της XNN .....	1
.....	
2. Σύντομη περιγραφή της πανδημίας .....	1
<b><u>Κεφάλαιο 1</u></b> .....	<b>4</b>
.....	
1.1 Επιδημιολογικά δεδομένα .....	4
.....	
1.2 Έρευνες για την ανάπτυξη αντισωμάτων σε ασθενείς που κάνουν αιμοκάθαρση .....	7
<b><u>Κεφάλαιο 2</u></b> .....	<b>12</b>
.....	
2.1 Η σημασία του εντοπισμού των παραγόντων κινδύνου .....	12
2.2 Ο διαβήτης, η υπέρταση και η καρδιαγγειακή νόσος ως παράγοντες κίνδυνου για σοβαρή νόσηση .....	15
2.3 Οξεία βλάβη του νεφρού .....	17
2.4 Κίνδυνος θνησιμότητας .....	19
.....	
2.5 Η σοβαρότητα του κινδύνου μόλυνσης από COVID-19 για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση .....	28
2.6 Αιμοκάθαρση και Αντιπηκτική αγωγή .....	29
2.6.1 Αξιολόγηση του κινδύνου θρομβοπενίας που προκαλείται από ηπαρίνη .....	30
2.6.2 Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους και COVID-19 .....	32
2.7 Εντοπισμός του ιού σε ασθενείς που κάνουν PD .....	33
.....	
<b><u>Κεφάλαιο 3</u></b> .....	<b>35</b>
.....	
3.1 Ψυχολογική δυσφορία ασθενών σε αιμοκάθαρση .....	35
<b><u>Κεφάλαιο 4</u></b> .....	<b>38</b>

.....	
<b>4.1 Εμβολιασμός και ανοσιακή απόκριση .....</b>	<b>38</b>
<b>4.2 Η διαχείριση των ασθενών στα κέντρα αιμοκάθαρσης</b>	<b>40</b>
.....	
<b><u>Συμπεράσματα</u></b>	<b>44</b>
.....	



# Εισαγωγή

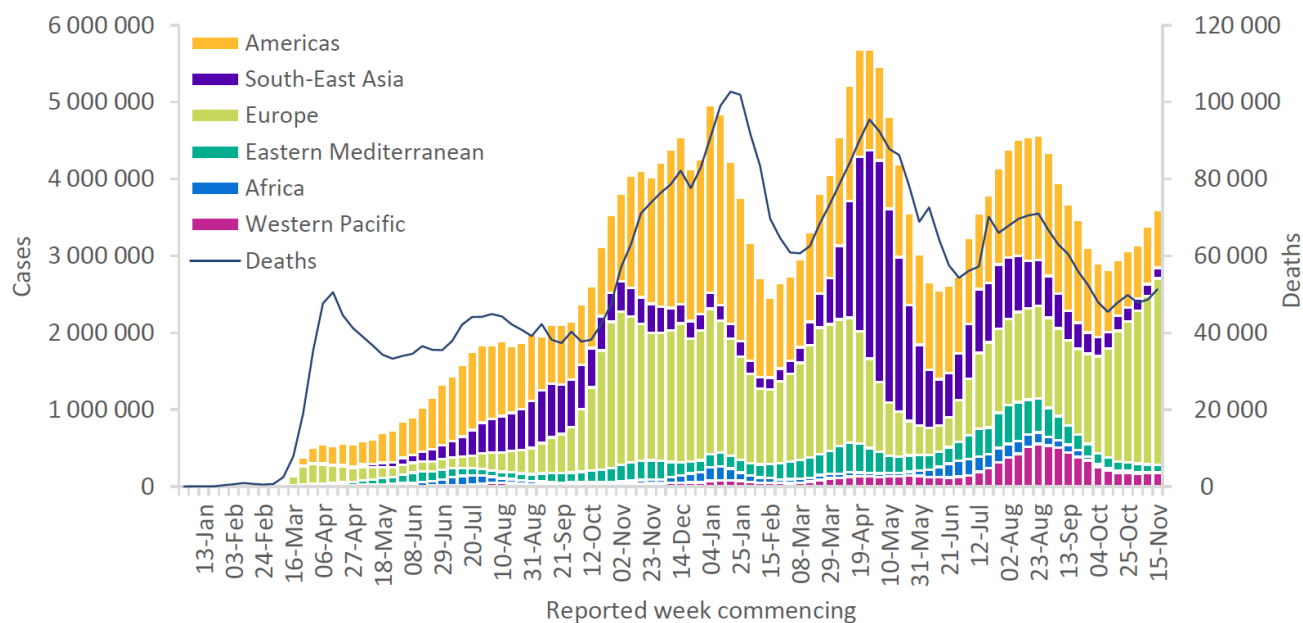
## 1. Σύντομη περιγραφή της ΧΝΝ

Η ΧΝΝ ορίζεται ως η μείωση της νεφρικής λειτουργίας που μετράται με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) ή με ενδείξεις νεφρικής βλάβης (ακόμη και με φυσιολογικό GFR), όπως αυξημένη λευκωματουρία, μη φυσιολογικό ίζημα ούρων ή δομικές ανωμαλίες που επιμένουν για >3 μήνες, με επιπτώσεις στην υγεία. Τα όρια στις μετρήσεις των GFR και λευκωματουρίας που πιστεύεται ότι έχουν επιπτώσεις στην υγεία είναι <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> και >30 mg/g κρεατινίνης ούρων, αντίστοιχα. Παρά τον συναινετικό ορισμό της ΧΝΝ που χρονολογείται από το 2012, εξακολουθεί να υπάρχει ανεπαρκής γνώση της έννοιας και η διάγνωση της ΧΝΝ συχνά δεν καταγράφεται στα ιατρικά αρχεία των ασθενών. Ο επιπολασμός της ΧΝΝ στον ενήλικο πληθυσμό έχει υπολογιστεί ότι είναι 10-15%. Υπολογίζεται ότι 850 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν ΧΝΝ παγκοσμίως. Η ΧΝΝ προβλέπεται να γίνει η πέμπτη κύρια αιτία θανάτου μέχρι το 2040 σε όλο τον κόσμο και σε ορισμένες Ευρωπαϊκές χώρες, μία από τις δύο κορυφαίες αιτίες θανάτου πριν από το τέλος του αιώνα, ιδιαίτερα σε εκείνες τις χώρες όπου το προσδόκιμο ζωής είναι το μεγαλύτερο που έχει καταγραφεί. Πράγματι, οι ασθενείς με ΧΝΝ, ειδικά εκείνοι με νεφρική ανεπάρκεια, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πρόωρου θανάτου από πολλές αιτίες, στις οποίες συμμετέχουν ενδεικτικά, οι καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD) και οι λοιμώξεις (ERA-EDTA & ERACODA, 2021).

## 2. Σύντομη περιγραφή της πανδημίας

Η COVID-19, μια ασθένεια που προκαλείται από το νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2, είναι μια σημαντική παγκόσμια απειλή για τον άνθρωπο, που έχει μετατραπεί σε πανδημία, μέσα σε χρονικό διάστημα λίγων μηνών, στοιχείο που δείχνει την ιδιαίτερα υψηλή μεταδοτικότητά του. Αυτός ο κορωνοϊός προκαλεί ιδιαίτερα υψηλή νοσηρότητα στους ηλικιωμένους και στους πληθυσμούς με συννοσηρότητες. Οι ουραιμικοί ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση, αντιμετωπίζουν το πρόβλημα ότι είναι εύθραυστοι και φέρουν πολύ συχνά ένα φορτίο συννοσηρότητας, σε συνδυασμό με ένα συγκεκριμένο περιβάλλον στο οποίο πολλοί ασθενείς υποβάλλονται σε επανειλημμένες επισκέψεις για θεραπεία, στον ίδιο χώρο. (κέντρα αιμοκάθαρσης). Επιπλέον, σε περίπτωση μόλυνσης, η ένταση με την οποία επιβαρύνεται η διαδικασία της αιμοκάθαρσης, γιατί θα απαιτηθούν εξειδικευμένα

μέσα και προσωπικό, περιπλέκεται περαιτέρω από τις απαιτήσεις για απομόνωση, έλεγχο και πρόληψη της μεταδοτικής νόσου, με αποτέλεσμα να τίθενται τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης υπό εξαιρετική πρόσθετη πίεση (Basile et al., 2020).



Εικόνα 1. Περιπτώσεις COVID-19 που αναφέρονται εβδομαδιαίως ανά Περιφέρεια στον ΠΟΥ και θάνατοι παγκοσμίως, την 21<sup>η</sup> Νοεμβρίου 2021. Από την έναρξη της επιδημίας στην Κίνα τον Δεκέμβριο του 2019, ο κορωνοϊός που μεταξύ άλλων είναι υπεύθυνος για το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο, εξαπλώθηκε σε όλο τον κόσμο, με ανησυχητικό ρυθμό (WHO, 2021).

Οι συνέπειες της πανδημίας της COVID-19 ήταν καταστροφικές. Τα στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο νεφρικής νόσου επηρεάζονται δυσανάλογα. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και όσοι έκαναν μεταμόσχευση νεφρού διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο δυσμενών αποτελεσμάτων αν νοσήσουν με COVID-19, ενώ αντίστροφα, ασθενείς με σοβαρή COVID-19 διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο οξείας νεφρικής βλάβης, με βραχυπρόθεσμες και πιθανώς μακροπρόθεσμες συνέπειες για τη νεφρολογική φροντίδα (Bruchfeld, 2021).

Η θνησιμότητα στις 28 ημέρες, που σχετίζεται με την COVID-19, είναι 21,3% σε ασθενείς που έκαναν μεταμόσχευση νεφρού και 25,0% σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η οποία είναι σημαντικά υψηλότερη από αυτή που παρατηρείται σε άλλους πληθυσμούς (Hilbrands et al., 2020).

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση μπορεί να θεωρηθούν κατά μια έννοια, ως ένας ιδανικός πληθυσμός για τη μελέτη της εξέλιξης της κρίσης για τη δημόσια υγεία, που προκαλεί η COVID-19. Αυτό γιατί οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση στις ΗΠΑ, υποβάλλονται σε συνήθεις μηνιαίες εργαστηριακές εξετάσεις για τη μέτρηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας και τον έλεγχο για σχετικές επιπλοκές. Στην αιμοκάθαρση, η τακτική πρόσβαση στην κυκλοφορία του αίματος καταργεί την ανάγκη για φλεβοτομή για τη λήψη δειγμάτων αίματος. Οι παράγοντες κινδύνου για μόλυνση από SARS-CoV-2 και για σοβαρή COVID-19, οι οποίοι περιλαμβάνουν την προχωρημένη ηλικία, άλλη φυλή εκτός της λευκής, τη φτώχεια και τον διαβήτη, αποτελούν τον κανόνα και όχι την εξαίρεση στον πληθυσμό που υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση στις ΗΠΑ (Anand et al., 2020).

# Κεφάλαιο 1

## **1.1 Επιδημιολογικά δεδομένα**

Το 2020 ήταν μια χρονιά που έβαλε σε δοκιμασία την κοινωνία και τα συστήματα υγείας παγκοσμίως, ως αποτέλεσμα της COVID-19, εξαιτίας της οποίας κηρύχθηκε πανδημία από τον ΠΟΥ τον Μάρτιο του 2020. Την 1η Νοεμβρίου 2020, ο ιός που προκαλεί την ασθένεια, ο SARS-CoV-2, είχε ήδη μολύνει 46 εκατομμύρια άτομα και προκάλεσε 1,2 εκατομμύρια θανάτους. Έχουν καταβληθεί προσπάθειες για την ανάπτυξη στρατηγικών και προσεγγίσεων μετριασμού για τη διαχείριση της οξείας φάσης της ασθένειας, καθώς και για την έρευνα για την παροχή πληροφοριών για τους μηχανισμούς της νόσου. Η COVID-19 χαρακτηρίστηκε αρχικά ως εμπύρετη αναπνευστική νόσος, αλλά αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως μια σύνθετη πολυσυστηματική νόσος με ευρύ φάσμα εκδηλώσεων. Η βλάβη που προκαλεί ο ιός, η ανεξέλεγκτη φλεγμονή και η ενεργοποίηση των συστημάτων πήξης και συμπληρώματος θεωρείται ότι είναι σημαντικές συνιστώσες που αποτελούν τη βάση της παθογένειας της νόσου (Bruchfeld, 2021).

Οι πρώτες αναφορές, κυρίως από την Κίνα, εντόπισαν την υποκείμενη χρόνια νεφρική νόσο (XNN) ως παράγοντα κινδύνου για σοβαρή COVID-19 και θνησιμότητα (Cheng et al., 2020).

Σε μια μελέτη από τη Νέα Υόρκη σε περισσότερα από 5.000 άτομα με COVID-19, διαπιστώθηκε ότι η ηλικία, το ανδρικό φύλο, η καρδιακή ανεπάρκεια, η υποκείμενη XNN και ο ΔΜΣ  $>40 \text{ kg/m}^2$ , ήταν ισχυροί προγνωστικοί δείκτες εισαγωγής στο νοσοκομείο και εκδήλωσης κρίσιμης ασθένειας (Petrilli et al., 2020).

Η μεγαλύτερη μελέτη που έγινε στη Βρετανία, η οποία περιλάμβανε δεδομένα από 17 εκατομμύρια ηλεκτρονικά αρχεία υγείας, εντόπισε επίσης τη XNN ως παράγοντα κινδύνου θνησιμότητας σε ασθενείς με COVID-19, με ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR)  $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  και μεταμόσχευση οργάνου, που προκαλεί υψηλό κίνδυνο σε πολυμεταβλητές αναλύσεις (Williamson et al., 2020).

Οι ασθενείς που κάνουν αιμοκάθαρση σε μονάδα τεχνητού νεφρού (MTX) έχει αποδειχθεί ότι διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο έκθεσης σε λοίμωξη SARS-CoV-2 στην κοινότητα (Bruchfeld, 2021).

Μια πανελλαδική μελέτη σε ασθενείς που κάνουν αιμοκάθαρση σε MTX, από περίπου 1.300 εγκαταστάσεις αιμοκάθαρσης στις ΗΠΑ, ανέφερε ότι η οροεπικράτηση των αντισωμάτων κατά του SARS-CoV-2 είναι 3,5-27,2%. Επομένως σε πολλά μέρη είναι

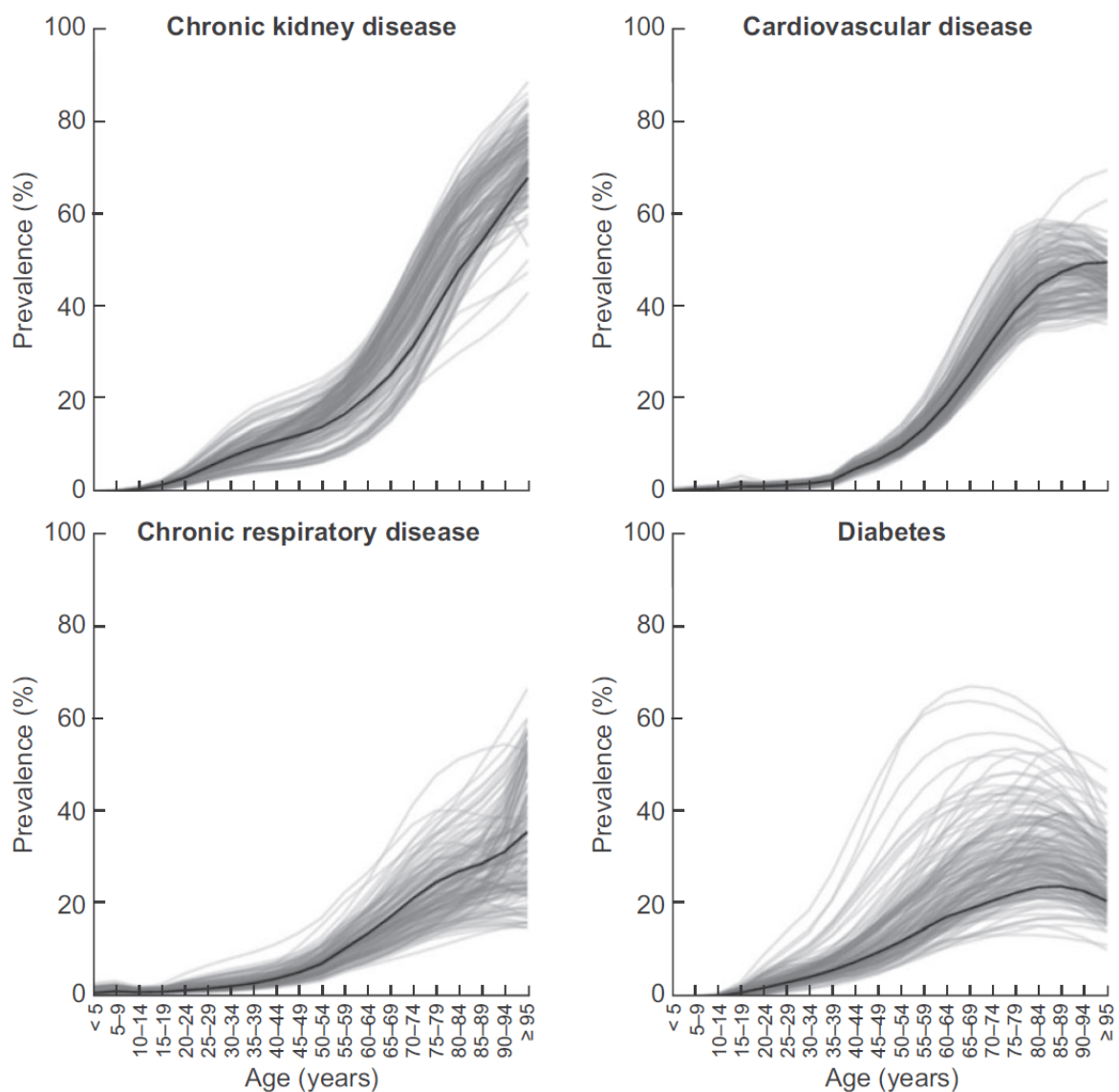
υψηλότερη από το μέσο όρο του <10% που αναφέρεται για το γενικό πληθυσμό των ΗΠΑ (Anand et al., 2020).

Από το πρώτο ξέσπασμα της επιδημίας στη Γιουχάν της Κίνας, τον Δεκέμβριο του 2019, η COVID-19 εξαπλώθηκε γρήγορα σε όλο τον κόσμο, προκαλώντας πανδημία. Η ασθένεια, που προκαλείται από το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο του ιού κορωνοϊού 2 (SARS-CoV-2) προκαλεί πνευμονία, αλλά επηρεάζει και άλλα όργανα. Σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νόσων (European Centre for Disease Prevention and Control), ο αριθμός των αναφερόμενων κρουσμάτων COVID-19 στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) ήταν 2783 (εύρος 281-6648) ανά εκατομμύριο γενικού πληθυσμού (pmp), που αντιπροσωπεύει το 0,28% (εύρος 0,03%- 0,66%) του πληθυσμού της ΕΕ, με διακύμανση στους αριθμούς ανάλογα με τα μέτρα ελέγχου από την κυβέρνηση της κάθε χώρας, τον ορισμό των κρουσμάτων και την ικανότητα εργαστηριακών δοκιμών. Η θνησιμότητα λόγω του ιού SARS-CoV-2 είναι υψηλή σε σύγκριση με τις περισσότερες άλλες ιογενείς λοιμώξεις. Αν και αναφέρθηκε ποσοστό θνησιμότητας 2,3% από την Κίνα, το μέσο ποσοστό είναι 11,7% (εύρος 0,6%-18,9%) στον γενικό πληθυσμό της ΕΕ. Μεταξύ των νοσηλεύομενων ασθενών στη Βρετανία, που πάσχουν από σοβαρή COVID-19, το ποσοστό θνησιμότητας των περιπτώσεων case fatality rate φτάνει το 26% (Jager et al., 2020).

Η θνησιμότητα που σχετίζεται με την COVID-19 είναι επίσης υψηλή μεταξύ των αιμοκαθαιρόμενων και των νεφροπαθών ασθενών που έκαναν μεταμόσχευση νεφρού, όπως αποδεικνύεται από μια μελέτη σε μητρώο με βάση πληθυσμό >4.000 ασθενών, με διάγνωση COVID-19, που έκαναν θεραπεία υποκατάστασης της λειτουργίας του νεφρού (KRT) (Jager et al., 2020). Μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (n = 3.285), ο κίνδυνος θνησιμότητας σε διάστημα 28 ημερών ήταν 21,1 φορές υψηλότερος από τον αναμενόμενο, όπως το 1,2% της θνησιμότητας στους μάρτυρες, με βάση το ιστορικό τους, οι οποίοι αντιστοιχίστηκαν ως προς την βαθμολογία της τάσης τους (για τη θνησιμότητα). Σε λήπτες μοσχεύματος (n = 1.013), η θνησιμότητα που οφείλεται στην COVID-19 ήταν 19,9%, σε σύγκριση με την αναμενόμενη θνησιμότητα 0,2% στην αντίστοιχη ομάδα μαρτύρων. Ο Bruchfeld (2021) εντόπισε επίσης εντυπωσιακές διαφορές μεταξύ των ηλικιακών ομάδων: η θνησιμότητα στις 28 ημέρες μεταξύ των ασθενών σε αιμοκάθαρση ηλικίας >75 ετών, ήταν 31,4%. Οι άνδρες διέτρεχαν υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας σε σύγκριση με τις γυναίκες, παρατήρηση παρόμοια με αυτές σε πληθυσμούς χωρίς ΧΝΝ. Ο λόγος για τις διαφορές φύλλου δεν είναι πλήρως κατανοητός, αλλά έχουν προταθεί ορμονικοί, συμπεριφορικοί και γενετικοί παράγοντες. Η ηλικία ήταν επίσης ένας

σημαντικός παράγοντας κινδύνου για τη θνησιμότητα στους λήπτες μοσχεύματος νεφρού, που αποδεικνύεται από μια θνησιμότητα 44,3% μεταξύ εκείνων ηλικίας >75 ετών. Είναι ενδιαφέρον ότι ο κίνδυνος θνησιμότητας σ' αυτή την ομάδα ήταν υψηλότερος στις γυναίκες, παρά στους άνδρες. Και στις δύο ομάδες, η παρουσία πολλαπλών νοσημάτων επηρέασε επίσης τα αποτελέσματα για την υγεία τους. Υπήρχαν επίσης γεωγραφικές διαφορές, οι οποίες πιθανότατα σχετίζονται με την έκταση της εξάπλωσης της νόσου σε διαφορετικές περιοχές (Jager et al., 2020).

Η πανδημία COVID-19 λοιπόν είχε δυσανάλογη επίδραση σε ασθενείς που κινδυνεύουν από νεφρική νόσο (Bruchfeld, 2021).



Εικόνα 2.

Παγκόσμιος επιπολασμός βασικών υποκείμενων παθήσεων που σχετίζονται με σοβαρή COVID-19, εάν συμβεί η μόλυνση. Επιπολασμός ανά ηλικία. Οι τέσσερις πιο διαδεδομένοι παράγοντες κινδύνου έχουν επιλεγεί και ταξινομηθεί από αριστερά προς τα δεξιά σύμφωνα με τον υψηλότερο παγκόσμιο επιπολασμό σε οποιοδήποτε εύρος ηλικιών (έντονη μαύρη γραμμή). Οι γκριζες γραμμές αντιπροσωπεύουν μεμονωμένες χώρες. Δεδομένα από τους Clark et al. (2020). Αριστερά επάνω: χρόνια νεφρική νόσος. Δεξιά επάνω: καρδιαγγειακή νόσος. Αριστερά κάτω: χρόνια αναπνευστική νόσος. Δεξιά κάτω: διαβήτης.

Επιπλέον, για τις μεταμοσχεύσεις νεφρού, ήταν απαραίτητο να ληφθούν προληπτικά μέτρα που θα μπορούσαν να επιτρέψουν τη διαχείρισή τους. Συγκεκριμένα, κάθε Κέντρο Μεταμοσχεύσεων έπρεπε να αξιολογήσει τη δυνατότητα διενέργειας μεταμόσχευσης νεφρού σε σχέση με τη διαθεσιμότητα κλινών και τον κίνδυνο εισαγωγής στη ΜΕΘ για τον κάθε ασθενή [138]. Στην Ιταλία, που έχει ιδιαίτερα πληγεί κατά τη διάρκεια της πανδημίας, η δωρεά και η μεταμόσχευση οργάνων παρουσίασαν σημαντικές αλλαγές: οι εγκρίσεις δωρεάς οργάνων μειώθηκαν κατά 11%, ο αριθμός των οργάνων που μεταμοσχεύθηκαν μειώθηκε κατά 18% και η ανάκτηση οργάνων για μεταμόσχευση μειώθηκε κατά 17% (Gagliardi, et al., 2020).

## **1.2 Έρευνες για την ανάπτυξη αντισωμάτων σε ασθενείς που κάνουν αιμοκάθαρση**

Ο SARS-CoV-2 που είναι υπεύθυνος για το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο, διεγείρει μια ταχεία απόκριση αντισωμάτων, σε άτομα με συμπτωματική και ασυμπτωματική λοίμωξη. Ο οροεπιπολασμός των αντισωμάτων SARS-CoV-2 σε έναν πληθυσμό, χρησιμεύει ως τρόπος μέτρησης της έκθεσης και της εξάπλωσης του ιού στην κοινότητα. Ωστόσο, οι έρευνες οροεπιπολασμού στις ΗΠΑ έχουν περιοριστεί σε μεμονωμένες περιοχές ιδιαίτερα μεγάλης έξαρσης της νόσου, ή σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου που ίσως παραμελούνται, ή ευάλωτους πληθυσμούς (Anand et al., 2020). Επιπλέον, αυτές οι μελέτες αντιμετωπίζουν το πρόβλημα της έγκαιρης επανάληψης και διαχρονικής παρακολούθησης, περιορίζοντας τη χρησιμότητά τους στην επιτήρηση (Rosenberg et al., 2020).

Οι έρευνες οροθετικού επιπολασμού στην κοινότητα απαιτούν σημαντικές υποδομές και δαπάνες και αντιμετωπίζουν προβλήματα εφαρμογής κατά τη διάρκεια της πανδημίας,

λόγω της περιορισμένης προσέγγισης στις κοινότητες που έχουν πληγεί περισσότερο. Από τις δύο μεγαλύτερες έρευνες οροθετικού επιπολασμού στις ΗΠΑ, η μία περιορίστηκε μόνο στην πολιτεία της Νέας Υόρκης (n=15,101) και μπορούσε να διεξαχθεί μόνο με δειγματοληψία ευκολίας σε παντοπωλεία (Rosenberg et al., 2020). Σε μια δεύτερη έρευνα χρησιμοποιήθηκε υπόλοιπο πλάσματος από άτομα που επισκέπτονταν ιδιωτικά εργαστήρια σε έξι πόλεις (n=11,933), αλλά δεν περιείχε λεπτομέρειες σχετικά με τη φυλή και την εθνικότητα και άλλους παράγοντες κινδύνου σε επίπεδο κοινότητας (Havers et al., 2020).

Οι Anand et al. (2020) έκαναν εργαστηριακή δοκιμή με το υπόλοιπο πλάσματος 28.503 ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση σε όλη την έκταση των ΗΠΑ, χρησιμοποιώντας μια δοκιμασία χημειοφωταύγειας με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Αυτή είναι αντιπροσωπευτική εκτίμηση για τον επιπολασμό του SARS-CoV-2 στον πληθυσμό των ΗΠΑ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ως ενήλικες, καθώς και για διαφορές στον οροθετικό επιπολασμό ανά φυλή και εθνικότητα σε επίπεδο συνοικίας, για το χαμηλό εισόδημα, την πυκνότητα πληθυσμού και τον περιορισμό της κινητικότητας των ασθενών. Οι Anand et al. (2020) αξιολογούν επίσης ποια από τα υπάρχοντα μέτρα επίπτωσης της COVID-19 συσχετίζονται στενότερα με τον οροεπιπολασμό. Μεγαλύτερη σημασία αποδίδουν στο γεγονός ότι, καθώς οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση υπόκεινται σε μηνιαίες αιμοληψίες, χωρίς αποτυχία και μεροληψία, και είναι ένας πληθυσμός με αυξημένη εκπροσώπηση φυλετικών και εθνοτικών μειονοτήτων, αν γίνουν συνεχείς αναλύσεις του οροεπιπολασμού σ' αυτό τον πληθυσμό, μπορούν να εφαρμοστούν ως πρακτική επιτήρησης στις ΗΠΑ (Anand et al., 2020).

Παρόμοια με τα δεδομένα από άλλες χώρες και περιοχές που έχουν πληγεί σε μεγάλο βαθμό (π.χ. Ισπανία και Γιουχάν, στην Κίνα), παρά την έντονη πίεση στο ανθρώπινο δυναμικό και τα μέσα και την άνευ προηγουμένου υπερβολική θνησιμότητα που σημειώθηκε στις ΗΠΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου της πανδημίας, λιγότερο από το 10% των ενηλίκων εκεί είχε σχηματίσει αντισώματα κατά του SARS-CoV-2 τον Ιούλιο του 2020. Υπήρχε σημαντική περιφερειακή διακύμανση από λιγότερο 5% επιπολασμό στα δυτικά, έως περισσότερο από 25% στα βορειοανατολικά της χώρας. Οι προσπάθειες των υπηρεσιών δημόσιας υγείας για τον περιορισμό της εξάπλωσης του ιού πρέπει να συνεχιστούν, με έμφαση σε ορισμένες από τις κοινότητες υψηλότερου κινδύνου που εντόπισαν οι Anand et al. (2020), όπως οι συνοικίες που κατοικούνται κατά πλειοψηφία από Αφροαμερικανούς και Ισπανόφωνους, οι φτωχότερες γειτονιές και οι πυκνοκατοικημένες μητροπολιτικές περιοχές. Οι μηνιαίες εργαστηριακές εξετάσεις του υπολοίπου πλάσματος ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, μπορεί να δώσει αμερόληπτες εκτιμήσεις της



εξάπλωσης του SARS-CoV-2, ιδίως σε πληθυσμούς που κατοικούν σε απομακρυσμένες περιοχές. Η επιτήρηση μπορεί να δείξει τις τάσεις της νόσου, τον τρόπο που θα κατανεμηθούν τα απαραίτητα ποσά στις υπηρεσίες υγείας και την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων σε επίπεδο κοινότητας κατά τη διάρκεια της πανδημίας (Anand et al., 2020).

Διαπιστώνεται ότι, παρά το γεγονός ότι οι ΗΠΑ προηγούνται διεθνώς στον αριθμό των διαγνωσμένων περιπτώσεων, συνολικά, λιγότερο από το 10% των ενηλίκων είχαν ενδείξεις ορομετατροπής τον Ιούλιο του 2020. Η συντριπτική πλειονότητα των ενηλίκων στις ΗΠΑ, στους οποίους περιλαμβάνονται όσοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και είναι μεταξύ αυτών που διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας μετά τη μόλυνση από τον SARS-CoV-2, δεν παρουσιάζει αποδεικτικά στοιχεία έκθεσης ή ανοσοαπόκρισης. Επιπλέον, βρέθηκε αυξημένη πιθανότητα οροθετικότητας σε κατοίκους συνοικιών κυρίως Αφροαμερικανών και Ισπανόφωνων (δύο έως τρεις φορές υψηλότερες), σε φτωχότερες περιοχές (διπλάσιες) και πιο πυκνοκατοικημένες περιοχές (δεκαπλάσιες). Η μείωση της κινητικότητας (εγκλεισμός) σε επίπεδο κοινότητας στην αρχή της πανδημίας, τον Μάρτιο του 2020, συσχετίστηκε με 60% χαμηλότερη πιθανότητα ορομετατροπής σε ατομικό επίπεδο, μέχρι τον Ιούλιο του ίδιου έτους.

Σε αντίθεση με τις περισσότερες δημοσιευμένες εκτιμήσεις του οροεπιπολασμού του SARS-CoV-2 από τις ΗΠΑ (Rosenberg et al., 2020; Havers et al., 2020), ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στο δείγμα της μελέτης των Anand et al. (2020) είχαν αντισώματα που μετρήθηκαν από αίμα που συλλέχθηκε ως μέρος της συνήθους ιατρικής φροντίδας.

Υπάρχει αβεβαιότητα ως προς το εάν οι εκτιμήσεις για τον οροθετικό επιπολασμό στον πληθυσμό που υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση, μπορούν να επεκταθούν στον πληθυσμό των ΗΠΑ ευρύτερα. Μια πρόσφατη ανάλυση των αντισωμάτων SARS-CoV-2 IgG σε δύο μονάδες αιμοκάθαρσης στο Λονδίνο, ανέφερε οροεπιπολασμό 36%, υψηλότερο από ό,τι σε υγιείς αιμοδότες (15%), αλλά χαμηλότερο από ό,τι σε εργαζόμενους στον τομέα της υγείας (45%) που έδωσαν δείγμα σε παρόμοιο χρονικό πλαίσιο. Τα δεδομένα των Anand et al. (2020) μπορεί να υπερεκτιμούν τον συνολικό οροεπιπολασμό στον γενικό πληθυσμό, καθώς οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση προέρχονται περισσότερο από φυλετικές και εθνοτικές μειονότητες. Για παράδειγμα, οι Αφροαμερικανοί κινδυνεύουν σχεδόν τέσσερις φορές περισσότερο από νεφρική νόσο τελικού σταδίου, σε σχέση με τους λευκούς Αμερικανούς. Επιπλέον, η διαδικασία της αιμοκάθαρσης σε μονάδα μπορεί να περιλαμβάνει τη χρήση δημόσιων ή μη μέσων μεταφοράς, από και προς την εγκατάσταση, και 10-12 ώρες φροντίδας στο εσωτερικό της (Anand et al., 2020).

Αντίθετα, αυτά τα δεδομένα ενδέχεται να υποτιμούν τον συνολικό οροεπιπολασμό στον γενικό πληθυσμό. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι λιγότερο πιθανό να εργαστούν και πιο πιθανό να περιορίσουν την κινητικότητα και την κοινωνική τους δραστηριότητα λόγω προχωρημένης ηλικίας και ευπάθειας, επομένως, μπορεί να έχουν λιγότερες πιθανότητες να υποστούν τη λοίμωξη, ιδιαίτερα από ασυμπτωματικά άτομα. Σε πολυάριθμες προοπτικές μελέτες ανοσοποίησης κατά της ηπατίτιδας Β, το 50-75% των εμβολιασμένων ασθενών που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση παρουσίασαν απόκριση, σε σύγκριση με το 95% ή και περισσότερο στα άτομα από τον γενικό πληθυσμό. Με επέκταση αυτών των ευρημάτων, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ενδέχεται να εμφανίσουν ασθενέστερη ανοσολογική απόκριση και επομένως είναι λιγότερο πιθανό να παρουσιάσουν ορομετατροπή (Edey et al., 2010).

Τέλος, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση μπορεί να είχαν περισσότερες πιθανότητες να πεθάνουν ή να είχαν νοσηλευτεί λόγω επιπλοκών της λοίμωξης από τον SARS-CoV-2. Εάν είναι έτσι, αυτοί οι ασθενείς δεν θα ήταν δυνατό να πάρουν μέρος σε εργαστηριακές εξετάσεις, στις μονάδες αιμοκάθαρσης, δημιουργώντας μια προκατάληψη επιβίωσης και δίνοντας χαμηλότερες εκτιμήσεις έκθεσης στον ιό.

Ωστόσο, η δεκαπλάσια διαφορά που παρατήρησαν οι Anand et al. (2020) μεταξύ διαγνωσμένων περιπτώσεων ανά 100.000 άτομα στον πληθυσμό και των εκτιμήσεών τους για οροθετικούς ανά 100.000 άτομα, έχει αναφερθεί και σε μελέτες από τη Νέα Υόρκη (Rosenberg et al., 2020), στη μελέτη του CDC Six Sites (έξι πόλεις) (Havers et al., 2020), και σε μια αντιπροσωπευτική ανάλυση πληθυσμού από τη Γενεύη (Stringhini et al., 2020). Έτσι, τα ευρήματα των Anand et al. (2020) συμβαδίζουν με άλλες εκτιμήσεις οροεπιπολασμού. Επιβεβαιώνουν ότι, όπως και σε άλλες μελέτες από εστίες COVID-19 (Stringhini et al., 2020), μια μειοψηφία του πληθυσμού έχει στοιχεία έκθεσης και ανοσοαπόκρισης, και η συντριπτική πλειονότητα, στην οποία περιλαμβάνονται άτομα υψηλού κινδύνου για θνησιμότητα (δηλ. ο πληθυσμός που υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση), παραμένει ευάλωτη. Τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι λιγότερο από το 10% του πληθυσμού των ΗΠΑ έχει ορομετατραπεί από τον Ιούλιο του 2020 και η ανοσία της αγέλης δεν είναι εφικτή, όπως προκύπτει από μεγάλες διεθνείς έρευνες από τη Βρετανία και την Ισπανία, όπου σημειώθηκαν έντονα ξεσπάσματα κρουσμάτων COVID-19 κατά την άνοιξη και το καλοκαίρι του 2020.

Η πυκνότητα του πληθυσμού αναγνωρίζεται ως κρίσιμος παράγοντας, που καθορίζει την εξάπλωση σε μητροπολιτικές περιοχές, σε περιορισμένους χώρους (π.χ. το κρουαζιερόπλοιο Diamond Princess), μεγάλες συγκεντρώσεις (π.χ. η γιορτή “Mardi Gras”

στη Νέα Ορλεάνη), και σε πυκνοκατοικημένες περιοχές σε όλο τον κόσμο. Ο βασικός αριθμός αναπαραγωγής ( $R_0$ ) του SARS-CoV-2 αυξάνεται γραμμικά με την πυκνότητα πληθυσμού. Τα δεδομένα δείχνουν επίσης ελαφρώς χαμηλότερη πιθανότητα οροθετικότητας μεταξύ των ηλικιωμένων, όπως φάνηκε σε αναφορά από τη Γενεύη (Stringhini et al., 2020) και αποδίδεται από τους συγγραφείς στην καλύτερη τήρηση των μέτρων φυσικής απόστασης.

Ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας (ΠΟΥ) και άλλοι οργανισμοί, υποστηρίζουν τις επαναλαμβανόμενες συγχρονικές αναλύσεις οροεπιπολασμού, ως ένα σύστημα παρακολούθησης της νόσου, ικανό να μετρήσει την πραγματική συχνότητα εμφάνισης του SARS-CoV-2. Από αυτές οι αναλύσεις μπορεί να γίνει διαπίστωση, με περισσότερες πιθανότητες, της συχνότητας έκθεσης στον ιό, τόσο σε συμπτωματικά όσο και σε ασυμπτωματικά άτομα.

Η παρακολούθηση των ρυθμών ορομετατροπής με την πάροδο του χρόνου, μπορεί να προμηνύει νοσηλεία και παραμονή στη ΜΕΘ, καθώς ο χρόνος μεταξύ της έκθεσης και της ορομετατροπής είναι σχετικά σύντομος (διάμεσος, 10 ημέρες) (Stringhini et al., 2020), και μπορεί επομένως να διευκολύνει την κατανομή των πόρων. Τέλος, αξιολογώντας τους περιορισμούς κινητικότητας στην κοινότητα, οι έρευνες οροεπιπολασμού μπορούν να μετρήσουν τα αποτελέσματα των παρεμβάσεων για τη θεραπεία ή την πρόληψη της μόλυνσης από τον SARS-CoV-2. Οι επαναλαμβανόμενες ορολογικές έρευνες, εάν πραγματοποιηθούν σε περιβάλλον κοινότητας, θα απαιτούσαν εκτεταμένη χρηματοδότηση και θα υπόκεινταν σε μεροληψία επιλογής. Ωστόσο, η επαναλαμβανόμενη μηνιαία εργαστηριακή δοκιμή του υπολοίπου πλάσματος τυχαία επιλεγμένων συνόλων ατόμων, όπως είναι πρακτικά εφικτό σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, μπορεί να χρησιμεύσει ως αντιπροσωπευτικό σύστημα επιτήρησης (Anand et al., 2020).

## Κεφάλαιο 2

### **2.1 Η σημασία του εντοπισμού των παραγόντων κινδύνου**

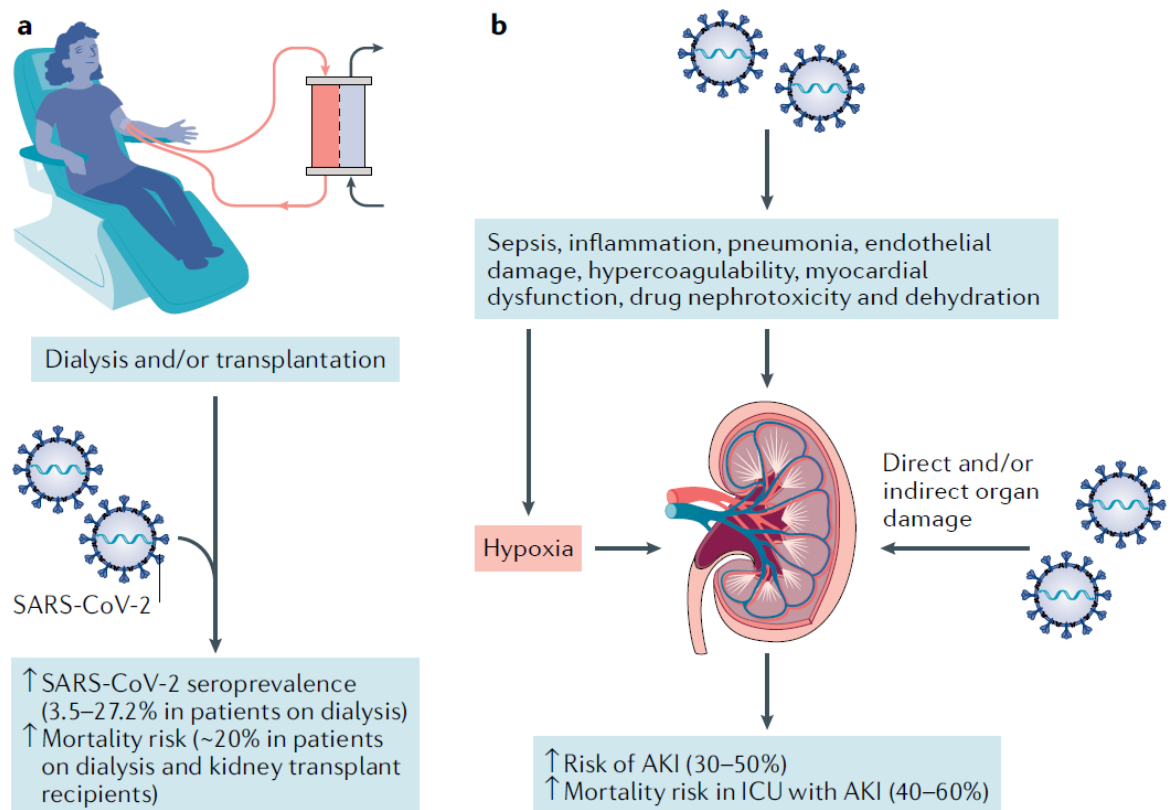
Μέχρι τον Οκτώβριο του 2020, ο SARS-CoV-2 που προκάλεσε την πανδημία είχε μολύνει περισσότερα από 35 εκατομμύρια ανθρώπους προκαλώντας περισσότερους από 1 εκατομμύριο θανάτους. Ένα αινιγματικό και επικίνδυνο χαρακτηριστικό του COVID-19 είναι το ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων που κυμαίνεται από απουσία συμπτωμάτων έως πολυοργανική ανεπάρκεια και θάνατο (ERA-EDTA & ERACODA, 2021).

Η οξεία νεφρική βλάβη (acute kidney injury, AKI) είναι μια σημαντική επιπλοκή της σοβαρής COVID-19. Οι σοβαρά άρρωστοι ασθενείς στη ΜΕΘ, ιδιαίτερα εκείνοι που βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό, είναι πιο πιθανό να χρειαστούν αιμοκάθαρση, σε σύγκριση με τους ασθενείς με πιο ήπια νόσο, επομένως οι πρώτοι σχετίζονται με υψηλότερη θνησιμότητα (Chan et al., 2021; Gupta et al., 2021; Ng et al., 2021).

Από μελέτες στο γενικό πληθυσμό έχουν εντοπιστεί αρκετοί παράγοντες κινδύνου για θνησιμότητα, η οποία σχετίζεται με την COVID-19 και περιλαμβάνουν την ηλικία, το ανδρικό φύλο, την παχυσαρκία, την υπέρταση, τις καρδιαγγειακές παθήσεις, τον σακχαρώδη διαβήτη, τη χρόνια πνευμονοπάθεια, καρκίνο και την χρόνια νεφρική νόσο (XNN) (Hilbrands et al., 2020).

Τα δεδομένα σχετικά με τη θνησιμότητα που σχετίζεται με την COVID-19, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και μεταμόσχευση νεφρού, είναι ακόμη περιορισμένα. Είναι γεγονός ότι πρόκειται για ιδιαίτερα ευάλωτους πληθυσμούς. Η συμπεριφορά του συγκεκριμένου ιού, λαμβάνοντας υπόψη τις μεταλλάξεις που εμφανίζονται στο γενετικό του υλικό, θα μελετάται και στην πορεία θα εξάγονται πιο σαφή συμπεράσματα. Δυστυχώς, είναι νωρίς ακόμη για να πούμε ότι τα δεδομένα δεν αλλάζουν.

Η υποκείμενη XNN αποτελεί παράγοντα κινδύνου για σοβαρή νόσο και θνησιμότητα σε ασθενείς με COVID-19. Η θνησιμότητα που σχετίζεται με την COVID-19 είναι υψηλότερη σε υποβαλλόμενους σε αιμοκάθαρση και μεταμοσχευμένους ασθενείς, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Bruchfeld, 2021).



Επάνω δεξιά: Αιμοκάθαρση ή/και μεταμόσχευση

Κάτω δεξιά: Ορο-επιπολασμός SARS-CoV-2 (3,5–27,2% σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση)

Κίνδυνος θνησιμότητας (~20% των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και όσων έκαναν μεταμόσχευση νεφρού)

Πάνω αριστερά: Σήψη, φλεγμονή, πνευμονία, ενδοθηλιακή βλάβη, υπερπηκτικότητα, δυσλειτουργία του μυοκαρδίου, νεφροτοξικότητα φαρμάκων και αφυδάτωση

Κάτω αριστερά: Υποξία Άμεση ή/και έμμεση βλάβη οργάνων

Κίνδυνος για AKI (30-50%).

Κίνδυνος θνησιμότητας σε ΜΕΘ με AKI (40-60%)

Εικόνα 3. Ο αντίκτυπος της COVID-19 στους νεφρούς. Α. Ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση σε ΜΤΧ και οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο έκθεσης στη μόλυνση από SARS-CoV-2 στην κοινότητα, και σε θνησιμότητα που σχετίζεται με την COVID-19. Β. Η οξεία νεφρική βλάβη (AKI) είναι επίσης μια σημαντική επιπλοκή της σοβαρής COVID-19, πιθανώς ως συνέπεια πολυπαραγοντικών διαδικασιών και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας. ΜΕΘ (ICU): μονάδα εντατικής θεραπείας (Bruchfeld, 2021).

Η υψηλή συχνότητα ασυμπτωματικής λοίμωξης έχει αναμφίβολα συνεισφέρει στην ταχεία και παγκόσμια εξάπλωση του ιού. Μια βασική κλινική ανάγκη που δεν είναι εύκολο να εκπληρωθεί, είναι η ακριβέστερη και έγκαιρη αναγνώριση των ατόμων με υψηλό κίνδυνο για σοβαρή νόσηση. Αυτά τα άτομα μπορεί να ωφεληθούν από τη θωράκιση που παρέχει ο εμβολιασμός και να αποτελούν ομάδα προτεραιότητας και για την αντυκία θεραπεία που έχει εφαρμοστεί ως τώρα, όσο το δυνατόν νωρίτερα, πριν από την κλινική επιδείνωση. Αν και η ηλικία είναι ο κύριος παράγοντας κινδύνου για σοβαρή νόσο, ακόμη και οι ηλικιωμένοι μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή να έχουν ήπια νόσο. Χαρακτηριστικά αναφέρεται η περίπτωση της γηραιότερης γυναίκας στην Ισπανία, που επέζησε της πανδημίας της γρίπης του 1918, και επέζησε και από ήπια εκδήλωση της COVID-19, η οποία πιθανώς της μεταδόθηκε κατά τη διάρκεια του εορτασμού των 113ων γενεθλίων της. Το επίπεδο έκθεσης στον ιό και το υικό φορτίο πιθανότατα παίζουν ρόλο, καθώς και γενετικοί και ανοσολογικοί παράγοντες που δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί. Επιπλέον, αρκετές συννοσηρότητες σχετίζονται με πιο σοβαρή COVID-19, τονίζοντας την ανάγκη μελέτης των παραγόντων που αυξάνουν τον κίνδυνο, οι οποίοι σχετίζονται με τη νόσο και των πιθανών επιπτώσεων στην COVID-19 από φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως γι' αυτές τις ασθένειες. Πρόσφατα, η XNN αναδείχθηκε ως ο πιο κοινός παράγοντας κινδύνου για σοβαρό COVID-19 και είναι ανησυχητικό ότι, μετά την ηλικία, είναι επίσης ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για σοβαρή COVID-19 (ERA-EDTA & ERACODA, 2021).

Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων της νόσου ποικίλλει, προκαλώντας από ήπια παράπονα, μαζί με τα συμπτώματα που περνούν, έως την κλιμάκωση της ασθένειας σε σοβαρή και απειλητική για τη ζωή (Wu, & McGoogan, 2020). Στην αρχή της πανδημίας, σε έκθεση του Κινεζικού Κέντρου Ελέγχου Νοσημάτων με δεδομένα από 44.672 ασθενείς με επιβεβαιωμένη COVID-19, το 19% των ασθενών διαπιστώθηκε ότι ανέπτυξαν σοβαρά συμπτώματα και το ποσοστό θνησιμότητας ήταν 2,3% (Wu, & McGoogan, 2020). Γενικότερα, τα αναφερόμενα ποσοστά θνησιμότητας ποικίλλουν σημαντικά ανά περιοχή, λόγω των διαφορών στα δημογραφικά στοιχεία και στην εξακρίβωση των περιστατικών Hilbrands et al. (2020).

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η προχωρημένη ηλικία είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για θνησιμότητα (Rosenberg et al., 2020; Williamson et al., 2020). Οι ασθενείς άνω των 70 ετών έχουν >10 φορές αυξημένο κίνδυνο θανάτου, σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας κάτω των 50 ετών (Williamson et al., 2020). Σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, το άρρεν φύλο βρέθηκε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας (Rosenberg et al.,

2020). Επιπλέον, ένας αριθμός υποκείμενων συννοσηροτήτων και παθήσεων έχουν συσχετιστεί με τη θνησιμότητα, οι οποίες περιλαμβάνουν την παχυσαρκία, την υπέρταση, τις καρδιαγγειακές παθήσεις, τον σακχαρώδη διαβήτη, τη χρόνια πνευμονοπάθεια και τον καρκίνο (Rosenberg et al., 2020; Williamson et al., 2020). Επίσης, η ΧΝΝ έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας (Williamson et al., 2020) Hilbrands et al. (2020).

Ως το 2020, είναι εύλογο ότι υπήρχαν περιορισμένα μόνο δεδομένα σχετικά με τα αποτελέσματα, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης της λειτουργίας του νεφρού (Williamson et al., 2020; Alberici et al., 2020). Επιπλέον, οι ασθενείς που δέχονται νεφρικό μόσχευμα κάνουν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, τα οποία μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μόλυνσης από SARS-CoV-2 και να αναπτυχθούν έτσι σοβαρά συμπτώματα (Williamson et al., 2020; Alberici et al., 2020). Ως απάντηση στην πανδημία της COVID-19, μια μεγάλη ευρωπαϊκή βάση δεδομένων (ERACODA, η βάση δεδομένων για την COVID-19 της Ευρωπαϊκής Νεφρολογικής Εταιρείας) έχει δημιουργηθεί για να διερευνήσει ειδικά την πορεία και την έκβαση της COVID-19 σε ασθενείς που ζουν με μεταμοσχευμένο νεφρό ή κάνουν χρόνια αιμοκάθαρση.

## **2.2 Ο διαβήτης, η υπέρταση και η καρδιαγγειακή νόσος ως παράγοντες κίνδυνου για σοβαρή νόσηση**

Η πρώτη αναφορά στην COVID-19 στο PubMed, είναι μια δημοσίευση στο Lancet του Ιανουαρίου 2020, που περιγράφει ότι μεταξύ των ασθενών που εισήχθησαν με τη νόσο, το 20% είχε σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), το 15% υπέρταση και το 15% καρδιαγγειακή νόσο χωρίς καμία πληροφορία για τον επιπολασμό της ΧΝΝ, τον εκτιμώμενο GFR (eGFR) ή τη λευκωματουρία (Huang et al., 2020).

Μέχρι τα τέλη Μαρτίου 2020, μια άλλη αναφορά, επίσης από την Κίνα, κατέγραφε την κατάσταση ασθενών με ΧΝΝ, βρίσκοντας ότι αποτελεί συννοσηρότητα μόνο στο 1% των 274 ασθενών με COVID-19 (διάμεση ηλικία 62 έτη). Επομένως αποτελούσε πιθανότατα μια σημαντική υποτίμηση της παρουσίας ασθενών με ΧΝΝ (Chen et al., 2020).

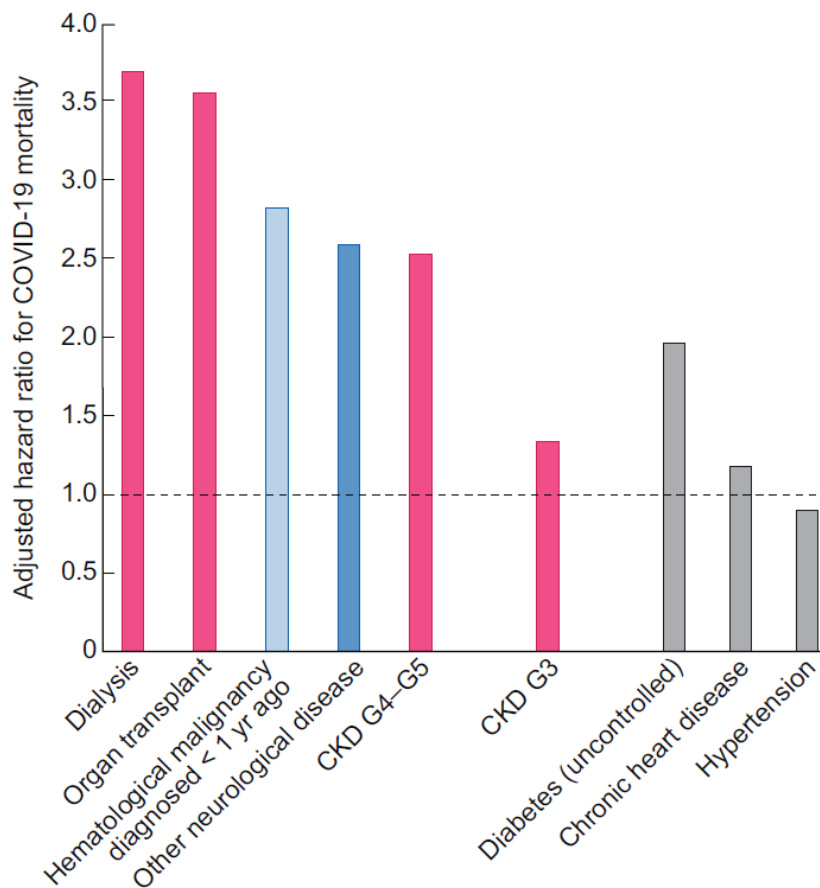
Η χρόνια υπέρταση και άλλες καρδιαγγειακές συννοσηρότητες εμφανίστηκαν συχνότερα μεταξύ των αποθανόντων ασθενών. Μια σύγχρονη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 76.993 ασθενών που συγκεντρώθηκαν από 10 μελέτες, κατέταξε τη ΧΝΝ ανάμεσα στις επτά πιο διαδεδομένες συνυπάρχουσες ασθένειες (μαζί με υπέρταση,

καρδιαγγειακή νόσο και διαβήτη) μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19 (Emami et al., 2020).

Μια άλλη μετα-ανάλυση τεσσάρων μελετών, οι οποίες περιλάμβαναν 1389 ασθενείς με COVID-19, σημείωσε ότι παρ' όλο που καμία μεμονωμένη μελέτη δεν βρήκε ότι η ΧΝΝ σχετίζεται σημαντικά με σοβαρή COVID-19, στη συνδυασμένη ανάλυση η ΧΝΝ συνδέθηκε με σοβαρή COVID-19 (Henry et al., 2020).

Επιπλέον, τον Μάρτιο του 2020, οι πολιτικές και υγειονομικές αρχές της Βρετανίας συμβούλεψαν τα ευάλωτα άτομα, στα οποία υπολογίζονται όσοι έχουν ΧΝΝ, να «θωρακιστούν» (δηλαδή να ελαχιστοποιήσουν τις κοινωνικές τους επαφές). Αυτή η δημόσια αναφορά προκάλεσε επικρίσεις, επειδή δεν ελήφθη υπόψη το γεγονός ότι η ΧΝΝ μπορεί να ποικίλλει από ήπια έως σοβαρή και ότι αυτό θα μπορούσε να έχει συνέπειες. Έτσι, στις πρώτες αναφορές δεν αξιολογήθηκε επαρκώς ο επιπολασμός της ΧΝΝ και δεν μετρήθηκαν οι συνέπειές της στη σοβαρότητα της COVID-19. Αντί γι' αυτό, επικεντρώθηκαν σε παθήσεις που σχετίζονται με τη ΧΝΝ (π.χ. υπέρταση και ΣΔ). Αυτό συμβαίνει παρά την αναγνώριση της ΧΝΝ ως γνωστό παράγοντα κινδύνου για τη σοβαρότητα πολλών άλλων βακτηριακών και ιογενών λοιμώξεων. Ήδη από τα τέλη Μαρτίου, ορισμένοι επιστήμονες ζητούσαν να αναγνωριστεί η ΧΝΝ ως κατάσταση υψηλού κινδύνου. Μισό χρόνο αργότερα, τον Σεπτέμβριο του 2020, μια αναζήτηση στο PubMed για ΧΝΝ και COVID-19 απέδωσε πάνω από 314 αποτελέσματα και βρέθηκε ότι η ΧΝΝ είναι βασικός παράγοντας κινδύνου για σοβαρή COVID-19 (ERA-EDTA & ERACODA, 2021).





Εικόνα 4.

Παράγοντες κινδύνου για θάνατο που σχετίζεται με τον COVID-19. Το γράφημα δείχνει τις πέντε ιατρικές καταστάσεις που σχετίζονται με τα υψηλότερα ποσοστά θανάτου και, επιπλέον, τον κίνδυνο που σχετίζεται με τη ΧΝΝ G3 και τον κίνδυνο που σχετίζεται με τους παράγοντες κινδύνου που αναγνωρίστηκαν στο ξεκίνημα της πανδημίας ως σχετιζόμενοι με σοβαρή νόσηση από COVID-19 (διαβήτης, χρόνια καρδιακή νόσος και υπέρταση, σε γκρι χρώμα). Με κόκκινο, παθήσεις νεφρολογικού ενδιαφέροντος. Το ανοιχτό μπλε αντιπροσωπεύει μη νεφρικούς παράγοντες κινδύνου που υπάρχουν σε <100 άτομα. Δεδομένα που προέρχονται από τους Williamson et al. (2020). Οι ασθενείς με ΧΝΝ G4–G5 έχουν eGFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> και οι ασθενείς με ΧΝΝ G3 έχουν eGFR 30–60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### 2.3 Οξεία βλάβη του νεφρού

Εκτός από την αναγνώριση της ΧΝΝ ως παράγοντα κινδύνου για μια έκβαση που δεν θα είναι καλή για την υγεία, για τους ασθενείς με COVID-19, με τα πρώτα αποδεικτικά στοιχεία που προέκυψαν, εντοπίστηκε επίσης η οξεία νεφρική βλάβη (AKI) ως σημαντική

επιπλοκή της σοβαρής COVID-19. Τις περισσότερες φορές, η AKI είναι ήπια έως μέτρια και περιλαμβάνει αύξηση του επιπέδου κρεατινίνης στον ορό και σημεία νεφρικής βλάβης, όπως αιματουρία και πρωτεϊνουρία (Bruchfeld, 2021).

Ωστόσο, έχουν αναφερθεί σοβαρές περιπτώσεις AKI που απαιτούν αιμοκάθαρση, ιδιαίτερα των ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση που λαμβάνουν μηχανικό αερισμό. Σε αυτούς τους ασθενείς, η AKI σχετίζεται με σημαντικά αυξημένη θνησιμότητα. Οι μηχανισμοί που αποτελούν τη βάση της ανάπτυξης AKI που σχετίζεται με την COVID-19 είναι πιθανώς πολυπαραγοντικοί και συμπεριλαμβάνουν την ιογενή σηψαιμία, την πνευμονία, την ενισχυμένη φλεγμονώδη απόκριση, την ενδοθηλιακή βλάβη, την υπερπηκτικότητα, τη δυσλειτουργία του μυοκαρδίου, τη νεφροτοξικότητα των φαρμάκων και τις επιδράσεις της γενικής υποξίας και αφυδάτωσης στη νεφρική αιμάτωση (Bruchfeld, 2021).

Βλάβες σε νεφρικά σωληνάρια και αγγεία έχουν εντοπιστεί σε νεφρά ασθενών με COVID-19, κυρίως σε μεταθανάτιες εξετάσεις. Ο βαθμός στον οποίο ο ιός έχει μια τάση (τροπισμό) να προκαλεί σπειραματική βλάβη στην AKI δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμη, αλλά έχει ήδη αναφερθεί σπειραματική παθολογία σε δείγματα βιοψίας ασθενών με COVID-19 και περιλαμβάνει την σπειραματοπάθεια με κατάρρευση των σπειραματικών αγγείων, η οποία φαίνεται να σχετίζεται με τον υψηλής επικινδυνότητας γονότυπο APOL1. Αρκετές μεγάλες μελέτες από τις ΗΠΑ έχουν εντοπίσει AKI σε ποσοστό έως και 50% των νοσηλεύομενων ασθενών (Bruchfeld, 2021).

Μια μελέτη από τη Νέα Υόρκη ανέφερε ότι το 20% των βαρέως πάσχοντων ασθενών χρειαζόταν αιμοκάθαρση και ότι η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα ήταν στο 50% των ασθενών με AKI, σε σύγκριση με το 8% εκείνων χωρίς AKI (προσαρμοσμένη OR 9,2; 95% CI 7,5-11,3) (Chan et al., 2021). Μια άλλη πολυκεντρική μελέτη ασθενών από το σύνολο των ΗΠΑ, ανέφερε 63% θνησιμότητα μεταξύ ασθενών με AKI (Gupta et al., 2021) που απαιτεί αιμοκάθαρση. Από τους ασθενείς που επέζησαν και συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη της Νέας Υόρκης, το 30% είχε αποκαταστήσει τη λειτουργία των νεφρών κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, ενώ η λειτουργία των νεφρών βελτιώθηκε κατά επιπλέον 36% μετά το εξιτήριο (Chan et al., 2021). Στην πολυκεντρική μελέτη, ένας στους τρεις ασθενείς εξακολουθούσε να χρειάζεται θεραπεία αντικατάστασης νεφρού κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, ενώ ένας στους έξι ασθενείς παρέμεινε εξαρτώμενος από αιμοκάθαρση, 60 ημέρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ (Gupta et al., 2021).

Μια ακόμη μελέτη από τη Νέα Υόρκη ανέφερε ποσοστό επίπτωσης AKI 38,4 ανά 1.000 ημέρες ασθένειας (patient-days) σε >9.600 ασθενείς με COVID-19. Από τους επιζώντες, το 30,6% παρέμεινε σε αιμοκάθαρση κατά το εξιτήριο. Η XNN πριν από τη

νοσηλεία ήταν ο μόνος ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται με την ανάγκη για αιμοκάθαρση κατά το εξιτήριο (προσαρμοσμένη OR 9.3; 95% CI 2.3-37.8) (Ng et al., 2021). Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι περισσότεροι σοβαρά άρρωστοι ασθενείς που επιβιώνουν από COVID-19 είναι πιθανό να ανακτήσουν τη νεφρική λειτουργία, αλλά μπορεί να απαιτηθεί μακροχρόνια παρακολούθηση, ιδιαίτερα για ασθενείς με προηγούμενη ΧΝΝ και σε εκείνους με διαρκή σημεία νεφρικής βλάβης, τα οποία περιλαμβάνουν αιματουρία ή/και πρωτεϊνουρία (Bruchfeld, 2021).

Η πανδημία COVID-19 είχε και έχει δυσανάλογη επίδραση σε ασθενείς που κινδυνεύουν από νεφρική νόσο. Οι ασθενείς με ΧΝΝ διατρέχουν υψηλό κίνδυνο μόλυνσης από SARS-CoV-2 και θνησιμότητας που σχετίζεται με την COVID-19, ενώ η ΑΚΙ είναι μια συχνή επιπλοκή της COVID-19 και αυξάνει τη θνησιμότητα σε μολυσμένους ασθενείς, ιδιαίτερα σε περιβάλλον ΜΕΘ. Αν και οι περισσότεροι ασθενείς που επιβιώνουν από ΑΚΙ παρουσιάζουν βελτιώσεις στη λειτουργία των νεφρών, η μακροχρόνια ανάρρωσή τους πρέπει να αξιολογηθεί, για να διασφαλιστεί ότι τα μέσα που έχει στη διάθεσή του το προσωπικό των μονάδων τεχνητού νεφρού και των κλινικών, να κατανέμονται ανάλογα. Καθώς θα εμφανίζονται νέα κύματα της COVID-19, οι στρατηγικές για τη μείωση του κινδύνου που διατρέχουν να εκτεθούν στον ιό, οι πληθυσμοί υψηλού κινδύνου, παραμένουν πρωταρχικής σημασίας. Η φροντίδα από απόσταση, η τηλεϊατρική, η ελαχιστοποίηση των επισκέψεων για αιματολογικές εξετάσεις και τα καλύτερα κίνητρα για αιμοκάθαρση στο σπίτι, μπορεί να είναι χρήσιμα στη διαχείριση ασθενών με ΧΝΝ, εκτός από την εφαρμογή μέτρων ελέγχου, εργαστηριακών δοκιμών και απομόνωσης σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες. Το αν η COVID-19 θα κλιμακώσει τον μακροπρόθεσμο κίνδυνο για ΧΝΝ και θα αυξήσει έτσι την ανάγκη για χρόνια αιμοκάθαρση στο μέλλον, αποτελεί ανησυχία που απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση (Bruchfeld, 2021).

## 2.4 Κίνδυνος θνησιμότητας

Η βάση δεδομένων ERACODA είναι ένα μεγάλο σύνολο δεδομένων που συλλέγονται από όλη την Ευρώπη, η οποία περιέχει λεπτομερή δεδομένα μεμονωμένων ασθενών, διευκολύνοντας τις αναλύσεις παραγόντων κινδύνου για θνησιμότητα, ώστε να έχουν ισχύ, σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση ή αφότου έκαναν μεταμόσχευση, και έχουν προσβληθεί από COVID-19. Τα αποτελέσματα της μελέτης των Hilbrands et al. (2020) δείχνουν ότι η θνησιμότητα σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και σε αιμοκάθαρση, με COVID-19, είναι υψηλή και σχετίζεται κυρίως με προχωρημένη ηλικία και αδυναμία, ενώ η υπέρταση,

ο σακχαρώδης διαβήτης, η στεφανιαία νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια και η χρόνια πνευμονοπάθεια δεν εμφανίστηκαν ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου στην ανάλυση των Hilbrands et al. (2020). Μετά την προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο και την ευπάθεια, δεν παρατήρησαν σημαντική διαφορά στη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα μεταξύ ασθενών που έκαναν μεταμόσχευση νεφρού και σε αιμοκάθαρση.

Για ασθενείς που έκαναν μεταμόσχευση, η μελέτη των Hilbrands et al. (2020) δείχνει μια πιθανότητα θανάτου σε 28 ημέρες, 21,3%. Αρκετές μικρές σειρές περιστατικών με ποικίλα κριτήρια για την επιλογή ασθενών και διαφορές της διάρκειας παρακολούθησης, ανέφεραν ποσοστά θνησιμότητας σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού που κυμαίνονται από 6% έως 28% (Alberici et al., 2020).

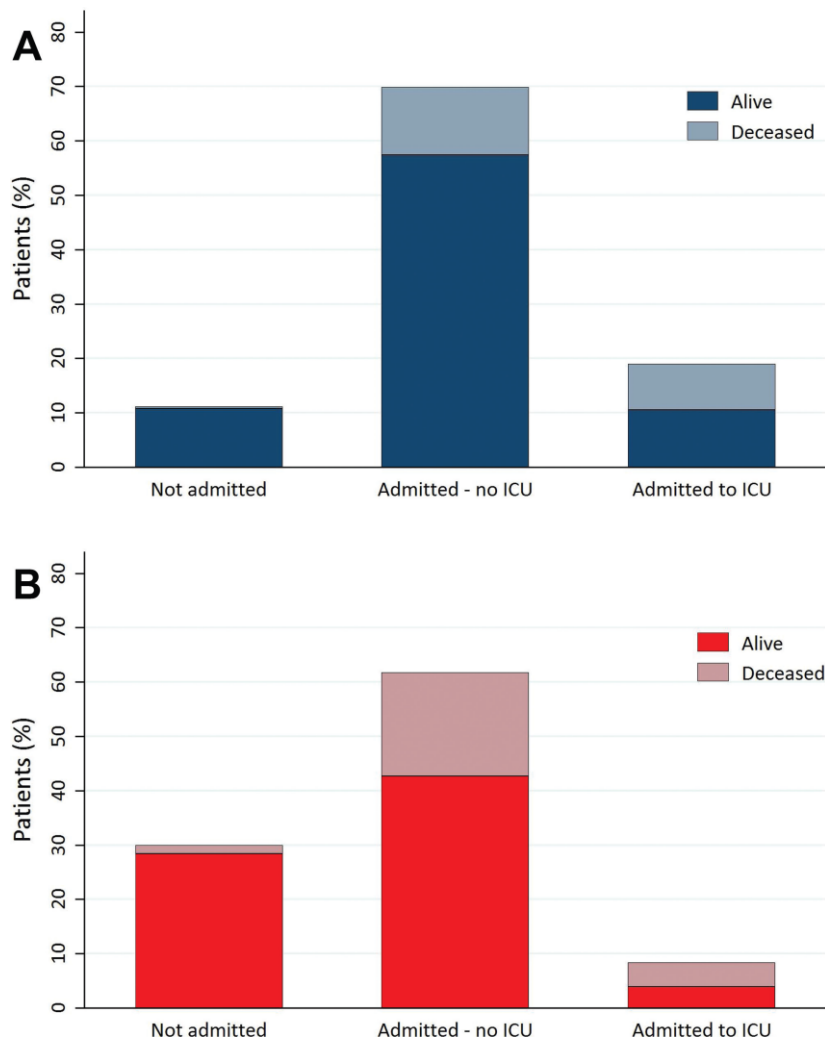
Προηγούμενες μελέτες για την COVID-19 στον γενικό πληθυσμό ανέφεραν επίσης ένα ευρύ φάσμα ποσοστών θνησιμότητας, λόγω διαφορών στα δημογραφικά στοιχεία και την επιλογή των ασθενών (Rosenberg et al., 2020). Τα αναφερθέντα ποσοστά θνησιμότητας εντός νοσοκομείου ήταν 10,2%, 15,6% και 20,3% σε κοόρτες από τον γενικό πληθυσμό με διάμεση ηλικία 62, 61 και 63 ετών, αντίστοιχα (Rosenberg et al., 2020). Συγκριτικά, το εύρημα των Hilbrands et al. (2020) για ποσοστό 23,6% ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας σε μια κοόρτη μέσης ηλικίας  $60 \pm 13$  ετών, υποδηλώνει ότι το ποσοστό θνησιμότητας των ασθενών με μεταμόσχευση λόγω COVID-19, είναι υψηλότερο από ό,τι στο γενικό πληθυσμό. Μια παρόμοια άποψη προκύπτει όταν συγκριθούν τα δεδομένα των Hilbrands et al. (2020) με τα ποσοστά θνησιμότητας ανά ηλικιακή ομάδα που αναφέρονται από Ευρωπαϊκές χώρες. Για όλες τις ηλικιακές ομάδες, η θνησιμότητα είναι σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς με μεταμόσχευση και αιμοκάθαρση, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι χρειάζεται προσοχή όταν συγκρίνονται τα ποσοστά θνησιμότητας του γενικού πληθυσμού μιας κοόρτης όπως αυτής των Hilbrands et al. (2020), καθώς τα δημογραφικά στοιχεία, η διαπίστωση των περιστατικών, καθώς και οι περίοδοι παρακολούθησης, διαφέρουν. Παρατήρησαν ότι η θνησιμότητα ήταν πολύ χαμηλή σε ασθενείς που έκαναν μεταμόσχευση και σε αιμοκάθαρση αλλά δεν νοσηλεύονταν, υποδεικνύοντας ότι η κρίση των κλινικών γιατρών, κατά την εμφάνιση της ασθένειας, εντόπισε σωστά εκείνους τους ασθενείς που μπορούσαν να δεχθούν βοήθεια με ασφάλεια, μένοντας στο σπίτι.

Μια πιθανή εξήγηση για τη σχετικά υψηλή θνησιμότητα σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, είναι ο υψηλός επιπολασμός της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας, η οποία έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για θνησιμότητα σε ασθενείς με COVID-19 (Williamson et al., 2020; Zhou et al., 2020). Σύμφωνα με μια

προηγούμενη μελέτη, οι Hilbrands et al. (2020) διαπίστωσαν ότι, και μια επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας κατά την παρουσίαση της ασθένειας, συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τη θνησιμότητα (Zhou et al., 2020).

Άλλοι παράγοντες κατά την παρουσίαση της ασθένειας που συσχετίστηκαν με θανατηφόρα περιστατικά στις 28 ημέρες, σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς, ήταν η ηλικία, ο ρυθμός αναπνοής και η χρήση πρεδνιζόνης πριν από την εισαγωγή. Η συσχέτιση μεταξύ της χρήσης πρεδνιζόνης πριν από την εισαγωγή και της έκβασης, θα πρέπει να εξεταστεί πιο προσεκτικά σε μελλοντικές μελέτες.

Οι Hilbrands et al. (2020) παρατήρησαν ότι στους νοσηλευόμενους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, της κοόρτης που μελέτησαν, η ποσότητα μυκοφαινόλης και τακρόλιμους (tacrolimus, ανοσοκατασταλτικός παράγοντας) που χορηγούνταν, συχνά μειώθηκε, ή σταμάτησε τη χορήγηση. Η πρεδνιζόνη συχνά αυξήθηκε, σύμφωνα με τις δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες που συντάχθηκαν με βάση τη γνώμη που έχουν διαμορφώσει οι ειδικοί. Τα δεδομένα των Hilbrands et al. (2020) δεν επέτρεψαν την αξιολόγηση υψηλότερων δόσεων κορτικοστεροειδών για τυχόν ευεργετικά αποτελέσματα, ενώ αυτό αποδείχθηκε πρόσφατα για τη βραχυπρόθεσμη θεραπεία με δεξαμεθαζόνη, σε ασθενείς με COVID-19 στους οποίους χορηγείται οξυγόνο, με ή χωρίς επεμβατικό μηχανικό αερισμό. Η διακοπή της ανοσοκατασταλτικής φαρμακευτικής αγωγής συνέβη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή νόσο, που χρειάζονταν εισαγωγή σε ΜΕΘ. Σε μελλοντικές μελέτες, θα πρέπει να αξιολογηθεί κατά πόσον αυτή η στρατηγική είναι αποτελεσματική για να βελτιωθούν οι εκβάσεις για την υγεία μετά από COVID-19 και εάν είναι ασφαλής, όσον αφορά τη λειτουργία του μοσχεύματος και την απόρριψή του (Hilbrands et al., 2020).



Εικόνα 5. Η κατάσταση την 28<sup>η</sup> ημέρα μετά την διαπίστωση ότι έχουν COVID-19, (A) ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού (n = 305) και (B) ασθενών σε αιμοκάθαρση (n = 768) (Hilbrands et al., 2020).

Οι Hilbrands et al. (2020) παρατήρησαν ότι η θνησιμότητα μετά από 28 ημέρες, των μεταμοσχευθέντων ασθενών κατά τον πρώτο χρόνο μετά τη μεταμόσχευση, ήταν υψηλότερη από αυτή των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και ήταν στη λίστα αναμονής για μεταμόσχευση νεφρού, ή προετοιμάζονταν για τοποθέτηση στη λίστα αναμονής. Αν και αυτό μπορεί να επηρεάσει την απόφαση κάποιου να υποβληθεί σε μεταμόσχευση κατά τη διάρκεια της πανδημίας, πρέπει να ληφθούν υπόψη αρκετές πτυχές κατά την ερμηνεία αυτής της παρατήρησης. Πρώτον, αυτή η παρατήρηση βασίστηκε σε ένα σχετικά μικρό υποσύνολο ασθενών, με 15 μόνο συμβάντα. Δεύτερο, ο κίνδυνος θανάτου από COVID-19 εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον κίνδυνο μόλυνσης από SARS-CoV-2, ο οποίος μπορεί να ποικίλλει σε διαφορετικά στάδια της πανδημίας και σε διάφορες περιοχές και μπορεί να διαφέρει μεταξύ ασθενών με μεταμόσχευση και σε αιμοκάθαρση. Τρίτον, τα

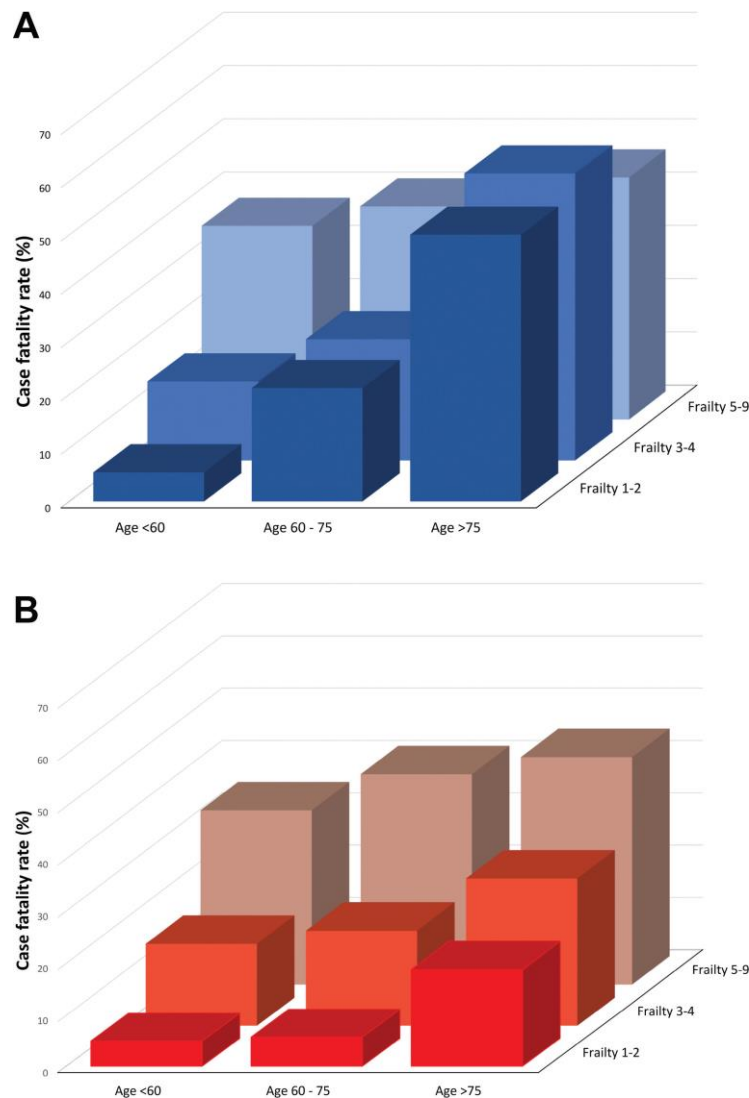
μακροπρόθεσμα αποτελέσματα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, καθώς η χρόνια θεραπεία αιμοκάθαρσης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας. Τέλος, θα πρέπει να αξιολογηθεί η διαθεσιμότητα των μέσων για την παροχή επαρκούς φροντίδας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση και αιμοκάθαρση. Μεμονωμένοι παράγοντες που αφορούν άμεσα στον ασθενή όπως η ηλικία, η ευπάθεια, η ανάγκη για θεραπεία επαγωγής της εξάντλησης των λεμφοκυττάρων και η επείγουσα ανάγκη μεταμόσχευσης νεφρού, παίζουν και αυτοί ρόλο. Κατά τη γνώμη των Hilbrands et al. (2020), ο κίνδυνος θνησιμότητας τον πρώτο χρόνο μετά τη μεταμόσχευση νεφρού μπορεί να μην υπερβαίνει τον κίνδυνο που σχετίζεται με τη συνέχιση της αιμοκάθαρσης, όταν ο επιπολασμός της λοίμωξης SARS-CoV-2 στον γενικό πληθυσμό είναι χαμηλός.

Στη μελέτη των Hilbrands et al. (2020) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, το ποσοστό θνησιμότητας 28 ημερών που σχετίζεται με τον COVID-19 ήταν 25,0% για όλους τους ασθενείς και 33,5% για ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο. Μια πρόσφατη αναφορά από το μητρώο COVID-19 της Ισπανικής Νεφρολογικής Εταιρείας, έδειξε ποσοστό θνησιμότητας 24,9% σε σχεδόν 600 ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, αν και η παρακολούθηση περιορίστηκε σε <3 εβδομάδες στην πλειονότητα των ασθενών. Σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση που πέθαναν στη μελέτη των Hilbrands et al. (2020), μόνο μια μειοψηφία εισήχθη στη ΜΕΘ, υποδηλώνοντας την παρουσία προηγμένου σχεδιασμού φροντίδας σε αυτό τον πληθυσμό.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η βαθμολογία κλινικής ευπάθειας κατά την εμφάνιση της νόσου ήταν ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας. Σε ανάλυση πολλών μεταβλητών, η συσχέτιση μεταξύ ευπάθειας και θνησιμότητας ήταν ακόμη ισχυρότερη από τη συσχέτιση μεταξύ ηλικίας και θνησιμότητας, η οποία ήταν αντίθετη από την κατάσταση στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού των (Hilbrands et al., 2020).

Αν και αυτό το εύρημα μπορεί να εξηγηθεί από ένα ζήτημα στατιστικής ισχύος (υπάρχουν περισσότεροι ασθενείς που κάνουν αιμοκάθαρση, με ευρύτερο εύρος βαθμολογίας της ευπάθειας όπως αυτή εκτιμάται κλινικά, σε σύγκριση με ασθενείς που έχουν κάνει μεταμόσχευση νεφρού), η εξήγηση θα μπορούσε επίσης να είναι ότι σε κάθε ηλικιακή κατηγορία, οι λιγότερο ευάλωτοι ασθενείς σε αιμοκάθαρση λαμβάνουν μόσχευμα νεφρού. Έτσι, η ευπάθεια μπορεί να συνδέεται πιο έντονα με το αποτέλεσμα από την αιμοκάθαρση, παρά με ασθενείς που έκαναν μεταμόσχευση. Όποια και αν είναι η εξήγηση αυτού του ευρήματος, αυτό υποδηλώνει ότι θα πρέπει να χρησιμοποιείται μια βαθμολογία κλινικής ευπάθειας και όχι η ηλικία, για να διαμορφωθούν οι αποφάσεις για τη θεραπεία, σε

ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και έχουν COVID-19, οι οποίοι χρειάζονται υποστήριξη με εντατική θεραπεία και προγραμματισμό για την καλύτερη δυνατή φροντίδα (Hilbrands et al., 2020).



Εικόνα 6.

Σχέση μεταξύ ηλικίας, βαθμολογίας κλινικής ευπάθειας και ποσοστού θνησιμότητας 28 ημερών σε (A) μεταμόσχευση νεφρού και (B) ασθενείς σε αιμοκάθαρση, με COVID-19. Οι βαθμολογίες ηλικίας και κλινικής ευπάθειας υποδιαιρούνται σε τρεις κλινικές κατηγορίες (Hilbrands et al., 2020).

Οι Jager et al. (2020) παρουσίασαν δεδομένα με βάση τον πληθυσμό, για περισσότερους από 4000 ασθενείς με KRT που έχουν προσβληθεί από COVID-19, τα οποία συλλέγονται μέσω εθνικών και περιφερειακών μητρώων νεφροπαθών στην Ευρώπη.



Αναφέρουν την πιθανότητα θανάτου σε 28 ημέρες μετά τη διάγνωση και τους σχετικούς παράγοντες κινδύνου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, από 7 ευρωπαϊκές χώρες, και σε λήπτες μοσχεύματος από 2 ευρωπαϊκές χώρες. Τόσο στην ομάδα της αιμοκάθαρσης, όσο και στην ομάδα των ληπτών μοσχεύματος, το ένα πέμπτο των ασθενών απεβίωσε 28 ημέρες μετά τη διάγνωση. Μια αντιστοίχιση με σύγκριση «ενός προς έναν» έδειξε ότι οι λήπτες μοσχευμάτων διέτρεχαν υψηλότερο κίνδυνο θανάτου κατά 28%, σε σύγκριση με τους ομολόγους τους σε αιμοκάθαρση. Περαιτέρω ανάλυση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, αποκάλυψε την υψηλότερη ηλικία, το αρσενικό φύλο και τη χώρα ως παράγοντες κινδύνου, ενώ στους μεταμοσχευθέντες μόνο η μεγαλύτερη ηλικία συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θανάτου (Jager et al., 2020).

Τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η συχνότητα εμφάνισης διαγνωσμένης COVID-19 στον πληθυσμό που κάνει KRT ήταν χαμηλή. Καθώς το 2,9% του πληθυσμού αιμοκάθαρσης και το 1,4% όσων ζούσαν με λειτουργικό μόσχευμα προσβλήθηκαν από COVID-19, αυτή η ασθένεια φαίνεται να είχε μεγαλύτερη επίδραση στον πληθυσμό KRT, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, που μπορεί να οφείλεται στη μεγαλύτερη ηλικία τους ή ίσως είναι συνέπεια συχνότερων εξετάσεων (Jager et al., 2020).

Οι ασθενείς που αντιμετωπίζουν το πρόβλημα της λειτουργίας των νεφρών με θεραπεία υποκατάστασης (KRT, είτε αιμοκάθαρση είτε μεταμόσχευση νεφρού), αποτελούν έναν ευάλωτο πληθυσμό. Υπό κανονικές συνθήκες, τα τυποποιημένα για την ηλικία ποσοστά θνησιμότητας εξαιτίας καρδιαγγειακών και μη καρδιαγγειακών παθήσεων, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, είναι ήδη 8,8 και 8,1 φορές υψηλότερα από ό,τι στον γενικό πληθυσμό, αντίστοιχα (de Jager et al., 2009). Ακόμη, σε σύγκριση με τα αντίστοιχα για την ηλικία και το φύλο άτομα στον γενικό πληθυσμό, οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος παρουσιάζουν 30%-50% μειωμένο προσδόκιμο ζωής (ERA-EDTA Registry, 2017, 2019).

Μπορεί να αναμένεται ότι η COVID-19 προκαλεί σημαντική θνησιμότητα, τόσο στους πληθυσμούς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, όσο και στους πληθυσμούς που έκαναν μεταμόσχευση νεφρού, λόγω της υποκείμενης χρόνιας νεφρικής νόσου και του υψηλού επιπολασμού συννοσηρών παθήσεων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Στους λήπτες μοσχεύματος, η πιθανή επίδραση της μακροχρόνιας χρήσης ανοσοκαταστολής είναι θέμα συζήτησης. Ορισμένοι υποστηρίζουν ότι μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρής μόλυνσης λόγω του εξασθενημένου ανοσοποιητικού τους συστήματος, ενώ άλλοι εικάζουν ότι η ανοσοκατασταλτική θεραπεία

μπορεί να είναι προστατευτική, καθώς μπορεί να αντιμετωπίσει την καταγίδα κυτοκινών που προκαλείται από τον COVID-19 (Jager et al., 2020).

Σε μια μόνο μονάδα στην Κίνα, σε 5 περιπτώσεις COVID-19 ασθενών σε αιμοκάθαρση, δεν αναφέρθηκαν θάνατοι. Αλλά σε αρκετές σειρές περιπτώσεων από την Ιταλία (n = 41, n = 94), την Ισπανία (n = 36), και τις ΗΠΑ (n = 59), με παρακολούθηση που διέφερε στη συνέχεια για τον κάθε ασθενή, σημειώνεται υψηλή θνησιμότητα, με ποσοστά που κυμαίνονται από 29% έως 41%. Οι προκαταρκτικές αναφορές σε λήπτες μοσχευμάτων φαίνεται να υποδηλώνουν κάπως χαμηλότερη θνησιμότητα, με εκτιμήσεις που κυμαίνονται από 13% (n = 15) στις ΗΠΑ έως 25% στην Ιταλία (n = 20) (Columbia University Kidney Transplant Program, 2020; Banerjee et al., 2020; Alberici et al., 2020). Η μεγαλύτερη μελέτη μέχρι σήμερα είναι από την Ισπανία, αναφέροντας μια ομάδα 868 ασθενών με KRT (67% ασθενείς σε αιμοκάθαρση και 33% ασθενείς που έκαναν μεταμόσχευση), με ποσοστό θνησιμότητας 23% (Jager et al., 2020).

Οι εκτιμήσεις κινδύνου από μελέτες με μικρά μεγέθη δείγματος, είναι γνωστό ότι υπόκεινται σε έλλειψη ακρίβειας, λόγω τυχαίας διακύμανσης. Επιπλέον, επειδή ορισμένα από τα προαναφερθέντα δείγματα προέρχονται από πληθυσμούς που εξυπηρετούνται σε νοσοκομεία, οι εκτιμήσεις αντικατοπτρίζουν τον κίνδυνο σε μια επιλεγμένη ομάδα ασθενών με πιο σοβαρά νοσήματα και μπορεί να μην γενικεύονται στον ευρύτερο πληθυσμό ασθενών με KRT.

Παρ' όλο που οι ασθενείς των Jager et al. (2020) με COVID-19 προέρχονται από μητρώα που βασίζονται στον πληθυσμό, ενδέχεται να μην αντιπροσωπεύουν όλους τους ασθενείς KRT με COVID-19. Η πλειονότητα των λοιμώξεων είναι ασυμπτωματικές ή ήπιες και δεν απαιτούν νοσηλεία, ίσως ούτε καν συμβουλή γενικού ιατρού ή νεφρολόγο. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να μην έχουν ελεγχθεί και, επομένως, να έχουν παραμείνει αδιάγνωστοι. Καθώς οι εργαστηριακές δοκιμές σε κέντρα αιμοκάθαρσης έγιναν πιο συχνές, ακόμη και οι τυπικές, κατά τη διάρκεια της εξάπλωσης της πανδημίας, αυτό είναι λιγότερο πιθανό να συμβεί στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, γιατί επισκέπτονται τη μονάδα αιμοκάθαρσης ορισμένες φορές την εβδομάδα. Τα ποσοστά των ασθενών με COVID-19 ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση και σε λήπτες μοσχεύματος. Οι Jager et al. (2020) υποθέτουν ότι σε αυτές τις ομάδες, οι εργαστηριακές δοκιμές μπορεί να έχουν περιοριστεί στις συμπτωματικές και πιο σοβαρές περιπτώσεις, και επομένως τα δεδομένα γι' αυτούς τους πληθυσμούς πιθανότατα αντιπροσωπεύουν μια ομάδα ασθενών με σοβαρότερη ασθένεια. Αυτό υποστηρίζεται από τον σχετικά υψηλό αριθμό ληπτών μοσχεύματος που πέθαναν την ημέρα της διάγνωσης (3,3%). Έτσι μπορεί

να εξηγηθεί το εύρημα των Jager et al. (2020), ότι οι ασθενείς με μόσχευμα διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο θανάτου από τους ασθενείς σε αιμοκάθαρση. Από την άλλη πλευρά, το να είναι ανοσοκατεσταλμένος ένας ασθενής μπορεί να ήταν μεγαλύτερο μειονέκτημα κατά την αντιμετώπιση της λοίμωξης, παρά πλεονέκτημα, μέσω της μείωσης της καταγιίδας κυτοκινών (Tay et al., 2020).

Τα δεδομένα σχετικά με το ποσοστό θνησιμότητας στον γενικό πληθυσμό της Ιταλίας ανήλθαν σε 3,5% σε ηλικίες 60-69 ετών και σε 12,8% για άτομα ηλικίας 70-79 ετών. Παρόμοια στοιχεία από την Ισπανία δείχνουν ελαφρώς υψηλότερα ποσοστά: 5,2 % και 14,6%, αντίστοιχα. Αυτό μπορεί να υποδηλώνει ότι η θνησιμότητα από COVID-19 στον πληθυσμό που υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση (διάμεση ηλικία 71,7 έτη) είναι περίπου 2 φορές υψηλότερη και σε μεταμοσχευμένους ασθενείς (μέση ηλικία 60,9 έτη) 6 φορές υψηλότερη, σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς KRT αλλά με COVID-19, παρόμοιας ηλικίας. Αναμφίβολα, η πολυνοσηρότητα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και μεταμόσχευση θα έχει παίξει σημαντικό ρόλο στην εξήγηση αυτής της σημαντικής θνησιμότητας, αλλά τα δεδομένα δεν είναι αρκετά για περισσότερη διερεύνηση αυτού του θέματος. Θα πρέπει, ωστόσο, να ληφθεί υπόψη ότι, τόσο στις ομάδες αιμοκάθαρσης, όσο και στις ομάδες μοσχεύματος, σχεδόν το 80% των ασθενών επέζησε της COVID-19, τουλάχιστον έως και 28 ημέρες μετά τη διάγνωση, παρά το γεγονός ότι ένας σημαντικός αριθμός από αυτούς μπορεί να μην είχε εισαχθεί σε ΜΕΘ, λόγω του ενδεχόμενου υψηλού κινδύνου απώλειας της ζωής (Jager et al., 2020).

Τόσο στους ασθενείς που κάνουν αιμοκάθαρση, όσο και στους ασθενείς που έχουν κάνει μεταμόσχευση και έχουν επίσης COVID-19, η υψηλότερη ηλικία παρέμεινε ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για θνησιμότητα. Το εύρημα των Jager et al. (2020) ότι το ανδρικό φύλο ήταν παράγοντας κινδύνου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με COVID-19, είναι ενδιαφέρον. Επιβεβαιώνει προηγούμενα ευρήματα στο γενικό πληθυσμό και επίσης την ελαφρώς αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα που βρέθηκε σε ηλικιωμένους άνδρες, σε σύγκριση με γυναίκες που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση χωρίς COVID-19 (Carrero et al., 2011).

## **2.5 Η σοβαρότητα του κινδύνου μόλυνσης από COVID-19 για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση**

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι ένας πληθυσμός που εμφανίζει μειωμένη λειτουργία των λεμφοκυττάρων και των κοκκιοκυττάρων και με αυστηρό ορισμό, διατρέχουν, τουλάχιστον θεωρητικά, αυξημένο κίνδυνο νόσησης με COVID-19, δεδομένων και των χαρακτηριστικών του μέσου κέντρου αιμοκάθαρσης, όπου η κοινωνική απόσταση είναι δύσκολο να επιτευχθεί (Perna et al., 2020).

Ωστόσο, τα ελάχιστα διαθέσιμα στοιχεία δίνουν μια κάπως διαφορετική εικόνα. Σε μια αναφορά από μια πανεπιστημιακή μονάδα αιμοκάθαρσης (Νοσοκομείο Zhongnan) στη Wuhan της Κίνας, με 201 ασθενείς, ο επιπολασμός ήταν ίσος με 5 (2,5%). Επιπλέον, οι περιπτώσεις δεν είχαν σοβαρά συμπτώματα ή δεν πέθαναν (Wang et al., 2020).

Σύμφωνα με άλλη αναφορά, που σχετίζεται με άλλη πανεπιστημιακή μονάδα αιμοκάθαρσης (Νοσοκομείο Renmin) στη Γουχάν της Κίνας, την περίοδο μεταξύ 14 Ιανουαρίου 2020, όταν διαγνώστηκε το πρώτο επιβεβαιωμένο κρούσμα, και 17 Φεβρουαρίου 2020, όταν ανακοινώθηκε ότι η επιδημία έχει εξαιρεθεί, μεταξύ 230 ασθενών αιμοκάθαρσης διαγνώστηκαν 37 (16%) περιπτώσεις COVID-19. Κατά τη διάρκεια της επιδημίας πέθαναν 7 ασθενείς σε αιμοκάθαρση (18,9%). Τα συμπτώματα ήταν ήπια στους περισσότερους επιζώντες ασθενείς και δεν υπήρξαν περιπτώσεις εισαγωγής στη ΜΕΘ. Οι εργαστηριακές εξετάσεις έδειξαν μειωμένη κυτταρική ανοσιακή λειτουργία (ειδικά λεμφοκύτταρα τύπου T κυττάρων, Th κύτταρα, φονικά T κύτταρα και NK κύτταρα) και αδυναμία ανάπτυξης της «καταιγίδας κυτοκινών» που συνδέεται με πνευμονία, σε σύγκριση με ασθενείς με COVID-19 που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η αιτία θανάτου σχετιζόταν με καρδιαγγειακές επιπλοκές (Perna et al., 2020).

Από την εμπειρία από την Ιταλία, μεταξύ 200 ασθενών, 18 μολύνθηκαν και απομονώθηκαν (9%), και σε μια άλλη μονάδα 170 ασθενών μολύνθηκαν μόνο 4 (Rombolà et al., 2020).

Στις περιοχές του Πιεμόντε και της Αόστα, μεταξύ 2.893 ασθενών, 98 μολύνθηκαν (3,4%) κατά τον πρώτο μήνα της επιδημίας (Manganaro et al., 2020).

Σε καμία από τις αναφερόμενες μελέτες δεν αναφέρθηκε ποια τακτική ακολούθησαν για τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής κατά την αιμοκάθαρση. Ενώ αμφισβητείται το μοντέλο των νοσοκομείων ανοιχτού χώρου που εφαρμόζεται τώρα σε πολλά νοσοκομεία, είναι ασύμβατο με την ανάγκη αντιμετώπισης των επιδημιών. Αυτές οι αναφορές

δημιουργούν επίσης αβεβαιότητα σχετικά με την ιδέα ότι αυτοί οι ασθενείς διατρέχουν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο για COVID-19 (Perna et al., 2020).

## 2.6 Αιμοκάθαρση και Αντιπηκτική αγωγή

Η ηπαρίνη στην πραγματικότητα αποτελείται από ένα ετερογενές μείγμα σουλφοβλεννοπολυσακχαριτών, που περιέχει επίσης ένα ελάχιστο πεπτιδικό συστατικό 2 αμινοξέων (γλυκίνη και σερίνη). Η ηπαρίνη ασκεί δεσμευτική ικανότητα τόσο στην ενδοθηλιακή επιφάνεια, όσο και σε διάφορες πρωτεΐνες στο πλάσμα (εικόνα 3). Το εύρος μοριακού βάρους της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (UFH) είναι 5.000-30.000. Τα κλάσματα ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) αναστέλλουν αποτελεσματικά τον ενεργοποιημένο παράγοντα X (παράγοντας Xa), ενώ ασκούν λιγότερο ανασταλτική δράση στη θρομβίνη, σε σύγκριση με τις μη κλασματοποιημένες μορφές. Έχει αποδειχθεί ότι τα παρασκευάσματα LMWH διατηρούν την αποτελεσματικότητά τους έναντι των θρομβοεμβολών και, σε σύγκριση με το UFH, παρουσιάζουν αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα και την ανάγκη για λιγότερο συχνή χορήγηση. Η βιολογική δραστηριότητα της ηπαρίνης εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από το ενδογενές αντιπηκτικό αντιθρομβίνης (Law et al., 2020).

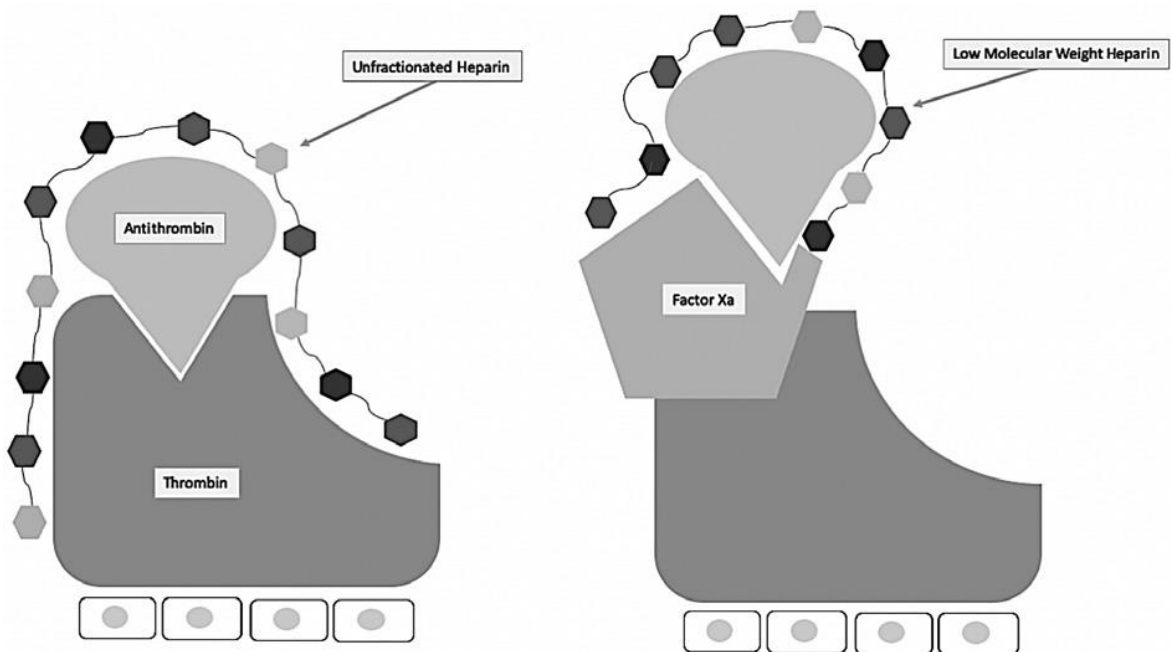
Η δράση της αντιθρομβίνης ως αναστολέα της πρωτεάσης σερίνης ασκείται προς τη θρομβίνη και τον παράγοντα Xa, με αποτέλεσμα την αναστολή και των δύο (εικόνα 3). Η συγγενής ή επίκτητη ανεπάρκεια αντιθρομβίνης συνδέεται πράγματι με υψηλό κίνδυνο θρομβοεμβολικών επιπλοκών και μειωμένη αλληλεπίδραση με την ηπαρίνη. Η χορήγηση αντιθρομβίνης ενδείκνυται γενικά για την προφύλαξη από θρομβοεμβολικά ατυχήματα στη νεφρολογία (π.χ. σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο). Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι κατά τη σήψη, η ενεργοποίηση της εξωτερικής οδού πήξης, μαζί με μια σχετική μείωση τόσο των μηχανισμών αναστολής της πήξης, όσο και των ινωδολυτικών μηχανισμών, μπορεί να οδηγήσει σε προπηκτική κατάσταση, οδηγώντας σε μικροαγγειακή θρόμβωση και πολυοργανική δυσλειτουργία. Τα επίπεδα αντιθρομβίνης μειώνονται στη σήψη και, όταν είναι χαμηλά, μπορεί να προβλέψουν υψηλή θνησιμότητα. Επιπλέον, η ηπαρίνη χρησιμοποιείται σε αυτό το πλαίσιο, επίσης για τον ανοσοτροποποιητικό και αντιφλεγμονώδη ρόλο της (Perna et al., 2020).

Κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθεί αντιπηκτική αγωγή του κυκλώματος αιμοκάθαρσης για να αποφευχθεί η πήξη του αίματος στο σύστημα λόγω της ενεργοποίησης του παράγοντα VII, των αιμοπεταλίων και των

λευκοκυττάρων. Η αντιπηκτική αγωγή συνήθως εκτελείται με τη χρήση ηπαρίνης, συχνά στη Δυτική Ευρώπη σε μορφή χαμηλού μοριακού βάρους, η οποία έχει ορισμένα πλεονεκτήματα έναντι της UFH. Σε σχέση με την UFH, στην πραγματικότητα, η LMWH θα μπορούσε να προκαλέσει λιγότερη ανεπιθύμητη αιμορραγία μετά την ολοκλήρωση της συνεδρίας αιμοκάθαρσης και ίσως λιγότερη μείωση των τριγλυκεριδίων (Perna et al., 2020).

### 2.6.1 Αξιολόγηση του κινδύνου θρομβοπενίας που προκαλείται από ηπαρίνη

Η επαγόμενη από ηπαρίνη θρομβοπενία (HIT) είναι μια κατάσταση που προκαλείται από ανοσοσύμπλεγμα που ορίζεται ως μείωση του αριθμού αιμοπεταλίων κάτω από 150.000 ανά  $\text{mm}^3$ , με διάμεση κατώτερη τιμή περίπου στα 55.000 ανά  $\text{mm}^3$ , που σχετίζεται με θετικό τεστ για ηπαρινοεξαρτώμενα αντισώματα (Salter et al., 2016). Το τυπικό μοτίβο έναρξης (60% των περιπτώσεων) οδηγεί σε μείωση των αιμοπεταλίων 5-10 ημέρες μετά την έκθεση. Το μοτίβο ταχείας έναρξης (30% των περιπτώσεων) εμφανίζεται αμέσως μετά την έκθεση. Το πρότυπο καθυστερημένης έναρξης (~10%) εμφανίζεται 9,2 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας χορήγησης ηπαρίνης, κατά μέσο όρο, αν και σημεία και συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν έως και 3 εβδομάδες μετά την έκθεση (Salter et al., 2016) (Perna et al., 2020).



Εικόνα 7. Μηχανισμός δράσης των UFH και LMWH με τις κύριες αλληλεπιδράσεις δέσμευσης συνδέτη που εμπλέκονται. Μία από τις βασικές πρωτεΐνες για τη δράση της ηπαρίνης είναι η αντιθρομβίνη, ένας αναστολέας πρωτεάσης σερίνης (SERPINS1) που

αδρανοποιεί αρκετούς παράγοντες πήξης. Μηχανιστικά, η ηπαρίνη συνδέεται με την αντιθρομβίνη, εκθέτοντας έτσι τη θέση δέσμευσης του αναστολέα πρωτεάσης της αντιθρομβίνης και σχηματίζοντας ισομοριακά σύμπλοκα με τους συνδέτες της. Η αντιθρομβίνη χρησιμοποιεί μοναδικούς και εκτεταμένους μηχανισμούς διαμορφωτικής αλλαγής για να αναστέλλει τους συνδέτες που διαθέτει για την πρωτεάση (Law et al., 2020). Η ηπαρίνη αυξάνει κατά τάξεις μεγέθους την τάση της αντιθρομβίνης να αλληλεπιδρά με έναν αριθμό πρωτεϊνών του πλάσματος. Το σύμπλοκο που προκύπτει, ιδιαίτερα με τη θρομβίνη (παράγοντας IIa) και τους παράγοντες IXa, XIa και Xa, αναστέλλει τις δραστικότητες πρωτεάσης αυτών των παραγόντων πήξης. Η ηπαρίνη όντως λειτουργεί ως συμπαράγοντας αναστολής της αντιθρομβίνης και πρωτεάσης χωρίς να καταναλώνεται και, μόλις σχηματιστεί το σύμπλεγμα αντιθρομβίνης-πρωτεάσης, η ηπαρίνη απελευθερώνεται στην άθικτη μορφή της, ενεργοποιώντας έτσι επανειλημμένα νέα μόρια αντιθρομβίνης. Η βιολογική δραστηριότητα της ηπαρίνης εξαρτάται ουσιαστικά από την ενδογενή αντιθρομβινική αντιπηκτική δράση. Ο ρόλος της αντιθρομβίνης είναι καθοριστικός στη ρύθμιση της πήξης, μετατοπίζοντας τη θρομβίνη από προπηκτική σε αντιπηκτική δράση. Η παρουσία ηπαρίνης αυξάνει δραματικά τη σύνθετη σταθερότητα της αντιθρομβίνης, με τους προαναφερθέντες παράγοντες πήξης (Law et al., 2020). Μια σημαντική διαφορά μεταξύ UFH και LMWH είναι ότι η αλληλεπίδραση της αντιθρομβίνης με την UHF προκαλεί σχεδόν εξίσου αναστολή και αποικοδόμηση τόσο του Xa, όσο και της θρομβίνης, ενώ η LMWH καθορίζει κατά προτίμηση την αποικοδόμηση του παράγοντα Xa (Perna et al., 2020).

Θα πρέπει πράγματι να εφαρμόζεται προσεκτική αξιολόγηση και παρακολούθηση για τον κίνδυνο HIT (Watson et al., 2012). Η LMWH προσφέρει το πλεονέκτημα της μειωμένης δέσμευσης με τον παράγοντα 4 των αιμοπεταλίων, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο HIT (Onishi et al., 2016). Από την άλλη πλευρά, μια LMWH μικρότερου μεγέθους μπορεί να παρεμποδίσει την αποτελεσματικότητα της πρωταμίνης ως αντίδοτου. Η αναφορά ενός αριθμού θρομβοκυττάρων μικρότερου από 50%, είναι πολύ χρήσιμη, γιατί αποτελεί ένα όριο κάτω από το οποίο προκαλείται κάποια ανησυχία (Watson et al., 2012; Onishi et al., et al., 2016). Στη συνέχεια, μπορούν να ζητηθούν εργαστηριακές εξετάσεις για να επιβεβαιωθεί η παρουσία αντισωμάτων αιμοπεταλιακού παράγοντα 4 (PF4)/ηπαρίνης. Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την αναφορά της παρουσίας ενεργοποιητικών αντισωμάτων κατά των συμπλεγμάτων PF4-ηπαρίνης (PF4-H) στο σημείο αποκοπής για θετική δοκιμασία (π.χ. 1 U/mL) (Watson et al., 2012). Έχει αναπτυχθεί μια βαθμολογία με

βάση 8 κλινικά χαρακτηριστικά, το καθένα με βαθμολογία μεταξύ -2 και +3, ενώ υπάρχουν περισσότερα από ένα τέτοια συστήματα βαθμολόγησης (Salter et al., 2016).

### **2.6.2 Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους και COVID-19**

Η LMWH έχει ορισμένες αντικές ιδιότητες *in vitro* και χρησιμοποιείται συνήθως σε ασθενείς με COVID-19 για την πρόληψη ή την παράκαμψη της ενεργοποίησης του καταρράκτη πήξης που προκαλείται από φλεγμονή (Lin et al., 2020).

Αυτή είναι μια ιδιαίτερα σοβαρή και θανατηφόρα επιπλοκή, που οδηγεί σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και φλεβική θρομβοεμβολή. Σε μια αναδρομική μελέτη, η θεραπεία με LMWH μείωσε την απελευθέρωση και τη δραστηριότητα της ιντερλευκίνης-6, η οποία είναι υπεύθυνη για τη «καταιγίδα κυτοκινών», και οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία είχαν επίσης υψηλότερο ποσοστό λεμφοκυττάρων (Shi et al., 2020). Η θεραπεία με LMWH σχετίζεται επίσης με καλύτερα αποτελέσματα σε σοβαρούς ασθενείς με COVID-19 με πηκτικότητα που επάγεται από σήψη και σημαντικά αυξημένα επίπεδα D-διμερούς (Perna et al., 2020).

Πρέπει να επισημανθεί ότι η ουραιμία προσφέρει ένα μοναδικό μικροπεριβάλλον, στο οποίο η πήξη και η αντιπηκτική ισορροπία μπορούν να απορυθμιστούν με πολλούς τρόπους. Για παράδειγμα, έχει ανιχνευθεί η παρουσία αντισωμάτων κατά της πρωτεΐνης C και της πρωτεΐνης S, γεγονός που μπορεί να υπογραμμίσει κρίσιμα την οξεία έναρξη μιας προπηκτικής κατάστασης σε αυτούς τους ασθενείς (που ήδη χαρακτηρίζεται από αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο). Αυτά τα δεδομένα μπορεί πράγματι να αποτελούν προληπτικά την ένδειξη παρακολούθησης της πρωτεΐνης C και της ελεύθερης πρωτεΐνης S. Μπορεί να υποθεθεί ότι, μετά τη μόλυνση από SARS-CoV-2, η παρουσία αντισωμάτων με πιθανή ανασταλτική δράση στην πρωτεΐνη C και την πρωτεΐνη S, μπορεί ακόμη και να αυξήσει τη λειτουργική επίδραση μιας συνθήκης αντίστασης στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC), ενώ ήδη υπάρχει στον ασθενή. Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται πράγματι ο έλεγχος για αντοχή στο APC (Perna et al., 2020).



Πίνακας 1. Προτεινόμενο προφίλ εργαστηριακών δοκιμών για την παρακολούθηση της θεραπείας με LMWH και του κινδύνου ανεπιθύμητων δράσεων (Perna et al., 2020).

Εργαστηριακή εξέταση	Σκεπτικό/σκοπός δοκιμής	Παραπομπές
aPTT	Εγγενής και κοινή οδός πήξης	Watson et al. (2012)
Αντιθρομβίνη <sup>1</sup>	Συμμετέχει στη δραστηριότητα της ηπαρίνης και στη δέσμευση του Χα	Onishi et al. (2016)
Αριθμός αιμοπεταλίων <sup>2</sup>	Παρακολούθηση ανεπιθύμητων ενεργειών (HIT)	Watson et al. (2012) Onishi et al. (2016)
HIT <sup>2</sup>	Αντισώματα έναντι συμπλεγμάτων PF4-H	Watson et al. (2012) Onishi et al. (2016)
D-dimer	Προϊόντα αποδόμησης θρόμβων	Lin et al. (2020)
Δοκιμασία δραστικότητας	Παρακολούθηση της κλινικής αποτελεσματικότητας της LMWH	Egan & Ensom (2015)

<sup>1</sup> Τα αποτελέσματα της αντιθρομβίνης εξηγούνται στην εικόνα 7.

<sup>2</sup> Η επαγόμενη από την ηπαρίνη θρομβοπενία ορίζεται ως η μείωση του αριθμού αιμοπεταλίων κάτω από 150.000 ανά mm<sup>3</sup>, με διάμεση κατώτατη τιμή 55.000 ανά mm<sup>3</sup>, ξεκινώντας 5 ή περισσότερες ημέρες μετά την έναρξη της χορήγησης ηπαρίνης, που σχετίζεται με θετικό τεστ για ηπαρινοεξαρτώμενα αντισώματα (Salter et al., 2016).

## 2.7 Εντοπισμός του ιού σε ασθενείς που κάνουν PD

Σε έκθεση που συντάχθηκε από την SIN (The Italian Society of Nephrology, Ιταλική Νεφρολογική Εταιρεία) έχουν συγκεντρωθεί δεδομένα ασθενών που κάνουν περιτοναϊκή κάθαρση (PD) ενώ έχουν και COVID-19. Στην ενημέρωση με δεδομένα έως τον Μάιο του 2020, αναφέρθηκαν 57 κρούσματα COVID-19 και 28 θάνατοι συνολικά. Αυτή η αναφορά δείχνει υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας, σχεδόν 49%, από όσο καταγράφεται στον γενικό πληθυσμό. Συγκεκριμένα, η θετικότητα του SARS-CoV-2 αντιστοιχούσε σε αναποτελεσματική PD, υποδεικνύοντας έτσι μια πιθανή επίδραση του ιού στην περιτοναϊκή μεμβράνη. Η πρώτη περίπτωση στη βιβλιογραφία που έδειξε ότι υπάρχει SARS-CoV-2 στο περιτοναϊκό υγρό, περιγράφηκε κατά τη διάρκεια επείγουσας χειρουργικής λαπαροτομίας σε ασθενή με COVID-19. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας λαπαροτομίας, ελήφθησαν δύο επιχρίσματα από περιτοναϊκό υγρό και στη συνέχεια στάλθηκαν για ανίχνευση του SARS-

CoV-2 με ειδική αλυσιδωτή αντίδραση ανάστροφης μεταγραφάσης-πολυμεράσης (RT-PCR) σε πραγματικό χρόνο, που στοχεύει σε τρία γονίδια του SARS-CoV-2. Στη συνέχεια ανιχνεύτηκε στο περιτοναϊκό υγρό σε υψηλότερη συγκέντρωση από ό,τι στην αναπνευστική οδό. Σύμφωνα με τις στρατηγικές της International Society Peritoneal Dialysis (ISPD) σχετικά με την COVID-19 σε ασθενείς που κάνουν PD, η διαχείριση της λοίμωξης είναι η ίδια, όπως και για όλους τους άλλους ασθενείς. Οι ασθενείς με ήπια ή μέτρια COVID-19 που κάνουν PD, μπορούν να συνεχίσουν τη δεύτερη όπως τη συνηθίζουν, με προσαρμογή της συνταγής σύμφωνα με τη συνήθη γενική αξιολόγηση. Οι περιπτώσεις που είναι σοβαρές ή κρίσιμες και απαιτούν υποστήριξη της ζωής εξαιτίας του συνδρόμου πολυοργανικής ανεπάρκειας, μπορούν να κάνουν προσωρινά αυτοματοποιημένη περιτοναϊκή κάθαρση ή θεραπεία συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης (CKRT) (Gagliardi, et al., 2020).

## **Κεφάλαιο 3**

### **3.1 Ψυχολογική δυσφορία ασθενών σε αιμοκάθαρση**

Οι ασθενείς σε αιμοκάθαρση είχαν σχετικά υψηλή ψυχολογική δυσφορία κατά την περίοδο της πανδημίας. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς σε HD εμφάνισαν υψηλότερη ψυχολογική δυσφορία και ανησυχίες σχετικά με την COVID-19, σε σύγκριση με τους ασθενείς σε PD. Διάφορες ανησυχίες και προληπτικά μέτρα για την COVID-19 συνδέθηκαν με την ψυχολογική δυσφορία των ασθενών και με τους δύο τρόπους αιμοκάθαρσης. Σε προηγούμενη μελέτη, βρέθηκε ότι οι παράγοντες που αναλύθηκαν και σχετίζονται με ψυχολογική δυσφορία, προϋπάρχουσες σωματικές παθήσεις που έχουν ως συνέπεια έναν υψηλότερο κίνδυνο μόλυνσης από COVID-19, συσχετίστηκαν με εντονότερο άγχος και κατάθλιψη (Wang et al., 2020).

Οι Yu et al. (2021) συμφωνούν με τη δική τους μελέτη, η οποία δείχνει υψηλό βαθμό άγχους και συμπτώματα κατάθλιψης και ψυχολογική δυσφορία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση κατά την περίοδο της πανδημίας COVID-19. Έχουν εντοπιστεί αισθήματα αδυναμίας ή απώλειας ελέγχου και ανησυχίες για την υγεία και την εξάπλωση του ιού. Το γεγονός ότι η COVID-19 μεταδίδεται από άνθρωπο σε άνθρωπο και ότι σχετίζεται με υψηλή νοσηρότητα, μπορεί να εντείνει την αντίληψη των προσωπικών προβλημάτων υγείας, ειδικά για ασθενείς με χρόνιες ασθένειες (Wang, Tang et al., 2020).

Ωστόσο, λόγω της ξαφνικής εμφάνισης αυτής της επιδημίας, οι ερευνητές δεν έχουν τρόπο να αξιολογήσουν την ψυχολογική κατάσταση ενός ατόμου πριν από το ξέσπασμα. Αφού δεν υπήρχαν δεδομένα πριν από την COVID-19, είναι δύσκολο να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η πιο έντονη ψυχολογική δυσφορία των ασθενών σε HD οφείλεται μόνο στην COVID-19. Είναι ενδιαφέρον ότι μια πρόσφατη μελέτη από την Ολλανδία (Bonenkamp et al., 2021).

που διερεύνησε την ψυχική υγεία των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (σε HD, PD και αιμοκάθαρση στο σπίτι [HHD]) κατά τη διάρκεια της πανδημίας και σε σύγκριση με την περίοδο πριν από την πανδημία, ανέφερε ότι η ψυχική υγεία των ασθενών που κάνουν αιμοκάθαρση δεν επηρεάζεται από την πανδημία. Για να ξεπεραστεί αυτός ο περιορισμός, οι Yu et al. (2021) συμπεριέλαβαν ανησυχίες και προληπτικά μέτρα που ελήφθησαν για την πανδημία και έδειξαν τη συσχέτισή τους με την ψυχολογική δυσφορία των ασθενών. Προσπάθησαν επίσης να εντοπίσουν αν υπάρχει διαφορά μεταξύ των

ασθενών σε HD και PD. Σύμφωνα με τη δική τους μελέτη, η ψυχολογική δυσφορία από την COVID-19 ήταν πιο έντονη σε ασθενείς σε HD, από ό,τι σε ασθενείς σε PD. Βρήκαν ακόμη ότι οι ασθενείς σε HD είχαν χαμηλότερο επίπεδο εμπιστοσύνης. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με τη σοβαρότητα των καταθλιπτικών και αγχωτικών συμπτωμάτων τους. Η φύση των ασθενών που υποβάλλονται σε HD και επειδή αυτή εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τα νοσοκομεία και τους ειδικούς γιατρούς, μπορεί να έχει αντίκτυπο στα παραπάνω αποτελέσματα. Όσον αφορά τις ανησυχίες σχετικά με την COVID-19, περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς τόσο σε HD όσο και σε PD, είχαν την αίσθηση ότι υπήρχε πάρα πολύ περιττή ανησυχία για την COVID-19. Οι ασθενείς με χρόνια νόσο βίωσαν ψυχολογική δυσφορία, περισσότερο από τον γενικό πληθυσμό, όπως αναφέρεται σε προηγούμενες μελέτες (Wang et al., 2020), οι οποίες έχουν αποτελέσματα παρόμοια με αυτά των Yu et al. (2021).

Επιπλέον, σε σύγκριση με ασθενείς με PD, περισσότεροι ασθενείς με HD απάντησαν ότι ένιωθαν λιγότερο πιθανό να εκτεθούν στον ιό. Ωστόσο, μόνο λίγοι από αυτούς απάντησαν ότι θα επιζούσαν αν μολυνθούν από τον COVID-19. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με HD μπορεί να έχουν γνωστική προκατάληψη που σχετίζεται με την αντίληψη κινδύνου και μεγαλύτερο συναισθηματικό αντίκτυπο από τους ασθενείς με PD. Οι γνωστικές προκαταλήψεις συνδέονται με την ψυχοπαθολογία. Μπορούν να αλλάξουν την αντίληψη για την απειλή, ενώ η αντίληψη για τον κίνδυνο συνδέεται στενά με τον συναισθηματικό αντίκτυπο της ίδιας της απειλής (Schudy et al., 2020).

Όσον αφορά τα προληπτικά μέτρα, οι ασθενείς σε PD διατήρησαν καλύτερα την συμμόρφωση για το πλύσιμο των χεριών και τη χρήση μάσκας, σε σύγκριση με τους ασθενείς σε HD. Ίσως επειδή οι ασθενείς σε PD είναι εκπαιδευμένοι να φορούν πάντα μάσκες και να τηρούν την υγιεινή των χεριών όταν κάνουν τη διαδικασία απαλλαγής από το περιτοναϊκό υγρό. Έτσι, έχουν δημιουργήσει κάποιες πολύ ωφέλιμες συνήθειες. Είναι ενδιαφέρον ότι άλλα προληπτικά μέτρα, όπως η κοινή χρήση σκευών ή ο μέσος χρόνος παραμονής στο σπίτι, δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων. Το γεγονός ότι οι ασθενείς σε HD πρέπει να διανύουν κάποια απόσταση για να φτάσουν στη μονάδα αιμοκάθαρσης και να μένουν τέσσερις ώρες, επί τρεις φορές την εβδομάδα, μπορεί να έχει προκαλέσει την έλλειψη σημαντικής διαφοράς στον χρόνο που περνούν στο σπίτι. Με άλλα λόγια, οι ασθενείς σε PD έδειξαν καλύτερη συμμόρφωση μόνο για στοιχεία στα οποία είχαν εκπαιδευτεί. Η αποτελεσματικότητα της γνώσης των προληπτικών μέτρων και της ικανότητας να τα εφαρμόζουν σωστά οι ίδιοι οι ασθενείς, θα μπορούσε να μετριάσει την

ψυχολογική δυσφορία για τους ασθενείς σε PD, περισσότερο από ό,τι για τους ασθενείς σε HD. Αυτή η ερμηνεία μπορεί να επεκταθεί στη σημασία της εκπαίδευσης των ασθενών σχετικά με τον έλεγχο των λοιμώξεων. Αναμένεται ότι, εάν το ιατρικό προσωπικό δώσει μεγαλύτερη προσοχή στην εκπαίδευση των ασθενών με HD, σχετικά με τα προληπτικά μέτρα για την COVID-19, μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της ψυχολογικής τους δυσφορίας. Σε ασθενείς σε PD, η πιθανότητα επιβίωσης εάν μολυνθούν από τον ιό και οι ανησυχίες για τα μέλη της οικογένειάς τους, μπορεί να επηρεάσουν τη σοβαρότητα της ψυχολογικής τους δυσφορίας. Λαμβάνοντας υπόψη την ανεξάρτητη διαχείριση της αιμοκάθαρσης και την εμπιστοσύνη στον έλεγχο των λοιμώξεων, οι οποίες σχετίζονται με την πανδημία, κρίνοντας από τη συνήθεια των ασθενών με PD να παρακολουθούν λοιμώξεις (οι ασθενείς με PD μπορεί να διατηρούν υψηλότερο επίπεδο εγρήγορσης για λοιμώξεις, επειδή πάντα προσπαθούν να μην αναπτύξουν λοιμώξεις από περιτονίτιδα), τα αποτελέσματα των Yu et al. (2021) υποδηλώνουν ότι η κατάθλιψη και το άγχος των ασθενών με PD μπορεί να έχουν προκαλέσει πιο ρεαλιστικές και πρακτικές ανησυχίες, όπως για την έκθεση σε ιούς και την επιβίωση από λοιμώξεις.

Όμως, τα αποτελέσματα αυτά ενδέχεται να μην γενικεύονται σε πληθυσμούς άλλων εθνοτήτων. Θα χρειαστούν περισσότερες διαχρονικές πολυκεντρικές μελέτες, με μεγαλύτερα δείγματα.

## Κεφάλαιο 4

### **4.1 Εμβολιασμός και ανοσιακή απόκριση**

Τα ποσοστά θνησιμότητας σε κοόρτες αιμοκάθαρσης και μεταμοσχεύσεων δείχνουν ξεκάθαρα ότι πρόκειται για πληθυσμούς υψηλού κινδύνου. Με δεδομένες τις διαφορές μεταξύ των παραγόντων κινδύνου σ' αυτόν τον πληθυσμό, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, τα ευρήματα στο γενικό πληθυσμό δεν μπορούν και δεν πρέπει να ισχύουν για πληθυσμούς νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (NNTΣ). Υπάρχουν άλλοι επιτακτικοί λόγοι για τους οποίους ο πληθυσμός της ΧΝΝ πρέπει να ερευνάζεται με ειδικότερο τρόπο. Τις τελευταίες 2 δεκαετίες έχει καταστεί σαφές ότι ορισμένα φάρμακα που είναι αποτελεσματικά σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, έχουν μικρή ή καθόλου αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, ειδικά σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Αυτό ισχύει, μεταξύ άλλων, για τις στατίνες. Επομένως, τα φάρμακα που συνταγογραφούνται για τη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας από την COVID-19, πρέπει να ελέγχονται σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, για να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά τους σε αυτήν την κατηγορία ασθενών. Δυστυχώς, στις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές φαρμάκων, συχνά αποκλείονται ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, για τη δική τους ασφάλεια. Η σύσταση που μπορεί να διατυπωθεί γι' αυτό το θέμα, είναι ότι οι ερευνητές στο πεδίο της νεφρολογίας θα πρέπει να φροντίσουν να συμπεριλάβουν ασθενείς με ΧΝΝ στις δοκιμές φαρμάκων για τον COVID-19, για να αποφευχθούν οι διαφορές αποτελεσματικότητας της θεραπείας αυτής της ομάδας ασθενών, αν προσβληθούν και από αυτή τη νόσο. Ένα πρώτο βήμα για την επίτευξη αυτού του στόχου είναι να επιτευχθεί η συνειδητοποίηση της σημασίας της ΧΝΝ ως βασικού παράγοντα κινδύνου, από όσους εργάζονται για τη διαμόρφωση της αντιμετώπισης της πανδημίας. Επιπλέον, είναι γνωστό στους ειδικούς ότι λόγω της ανοσοκατασταλτικής φύσης του ουραιμικού περιβάλλοντος, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και λόγω της χρήσης ανοσοκατασταλτικών σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, αυτοί οι ασθενείς ανταποκρίνονται στον εμβολιασμό πολύ λιγότερο απ' όσο είναι αναγκαίο. Γι' αυτό, είναι επιτακτική ανάγκη για τους ασθενείς με ΧΝΝ, να συμπεριλαμβάνονται σε κλινικές δοκιμές στις οποίες δοκιμάζεται η αποτελεσματικότητα των εμβολίων κατά της λοίμωξης SARS-CoV-2. Είναι εύλογο ότι σε ασθενείς με σοβαρά υποκείμενα νοσήματα όπως αυτό, μπορεί να απαιτούνται διαφορετικά

προγράμματα εμβολιασμού (όπως μια υψηλότερη δόση ή περισσότεροι επαναλαμβανόμενοι εμβολιασμοί) (ERA-EDTA & ERACODA, 2021).

Γενικά, η ανοσολογική απόκριση στον εμβολιασμό είναι λιγότερο ισχυρή σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN), σε σύγκριση με ασθενείς οι οποίοι δεν αντιμετωπίζουν συνεχή θέματα υγείας. Γι' αυτό, ο προφυλακτικός εμβολιασμός κατά του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου που προκαλεί ο SARS-CoV-2 είναι ένα σημαντικό στοιχείο, ιδιαίτερα για ασθενείς με XNN που λαμβάνουν θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (RRT) (Matsunami et al., 2021). Μέχρι τώρα, οι μελέτες που διερευνούν την ανοσολογική απόκριση αυτών των ασθενών στον SARS-CoV-2, είναι περιορισμένες (Stumpf et al., 2021; Marinaki et al., 2021).

Πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη σε μια μονάδα, αξιολογώντας τις αποκρίσεις αντισωμάτων μεταξύ 78 ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (HD), 27 ασθενών σε περιτοναϊκή κάθαρση (PD) και 21 ληπτών μοσχεύματος νεφρού (KTx), 2-8 εβδομάδες μετά τη λήψη της δεύτερης δόσης, το 2019 με εμβόλια που βασίζονται σε mRNA. Από τους ασθενείς σε HD και PD, αποκλείστηκε ένας ασθενής σε θεραπεία για ανοσοκαταστολή (Matsunami et al., 2021).

Τα ειδικά για τον SARS-CoV-2 αντισώματα αξιολογήθηκαν και συγκρίθηκαν με αυτά 38 μαρτύρων (πληθυσμός που αναμένεται να έχει βέλτιστη απόκριση αντισωμάτων) που ήταν εθελοντές και πληρούσαν τα κριτήρια ηλικίας άνω των 60 ετών χωρίς στοιχεία νεφρικής ανεπάρκειας, ενεργού καρκίνου ή τρέχουσας θεραπείας για ανοσοκαταστολή (Matsunami et al., 2021).

Ο διάμεσος χρόνος αιμοκάθαρσης ήταν 6,0 και 2,6 χρόνια στους ασθενείς σε HD και PD. Στους λήπτες KTx, ο διάμεσος χρόνος μετά τη μεταμόσχευση νεφρού ήταν 4,0 χρόνια.

Μετά τον δεύτερο εμβολιασμό, τα anti-SARS-CoV-2-S (ακίδας) IgG επίπεδα βρέθηκαν θετικά (>0,8 U/ml) και στους 38 μάρτυρες (100%), στους 77 από τους 78 ασθενείς που υποβάλλονται σε HD (98,7%), και στους 26 από τους 27 ασθενείς που υποβάλλονται σε PD (96,2%), αλλά μόνο στους 10 από τους 21 λήπτες μοσχεύματος (KTx) (47,6%). Τα διάμεσα επίπεδα S-IgG ήταν σημαντικά χαμηλότερα στους ασθενείς σε HD ( $p < 0,0001$ ) και στους λήπτες KTx ( $p < 0,0001$ ), σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Αντίθετα, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών σε PD και των μαρτύρων Δεν παρατηρήθηκε απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση ή άλλη παρενέργεια μετά τον εμβολιασμό (Matsunami et al., 2021).

Οι λήπτες ΚΤx λάμβαναν την ίδια ανοσοκατασταλτική θεραπεία με αναστολέα καλσινευρίνης (CNI, οι 20 από 21 ασθενείς), μυκοφαινολάτη μοφετίλ [MMF, ή μιζοριβίνη (MZB) οι 19 από 21] και στεροειδές στο σύνολό τους.

Πρόσφατα, μελέτες έδειξαν ότι η ανάπτυξη αντισωμάτων λόγω της δεύτερης δόσης των εμβολίων mRNA βρέθηκε ότι είναι υψηλότερη στο 95,4% ασθενών σε HD (Broseta et al., 2021).

Μια άλλη μελέτη ανέφερε ότι η απόκριση αντισωμάτων σε ασθενείς σε PD μετά από μια δεύτερη δόση, ήταν υψηλότερη στο 95,6% (Agur et al., 2021). Συγκριτικά, η μελέτη των Matsunami et al. (2021) έδειξε παρόμοια αποτελέσματα με 98,7 και 96,2% θετικότητα αντισωμάτων σε ασθενείς σε HD και PD αντίστοιχα. Αντίθετα, η απόκριση αντισωμάτων σε εμβόλια mRNA δεύτερης δόσης COVID-19 σε λήπτες ΚΤx αναφέρθηκε σε αρκετές μελέτες ότι δεν ήταν καλή, κυμαινόμενη από 48 έως 58,8% (Marinaki et al., 2021; Benotmane et al., 2021).

Παράγοντες κινδύνου για ανεπαρκή απόκριση αντισωμάτων ήταν η μεγαλύτερη ηλικία, ο λιγότερος χρόνος μετά τη μεταμόσχευση, ο αριθμός των χρησιμοποιούμενων ανοσοκατασταλτικών και ο τύπος ανοσοκατασταλτικού. Αν και δεν έχει καθοριστεί όριο για προστατευτική ανοσία, οι Matsunami et al. (2021) βρήκαν χαμηλή θετικότητα αντισωμάτων (47,6%) και τίτλους λόγω δεύτερων δόσεων των εμβολίων mRNA του COVID-19 σε λήπτες ΚΤx. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με την εξασθενημένη ανοσοαπόκριση μετά από επίμονη χρήση ανοσοκατασταλτικών που έχει περιγραφεί από πολλούς ερευνητές.

## **4.2 Η διαχείριση των ασθενών στα κέντρα αιμοκάθαρσης**

Η Κινεζική Νεφρολογική Εταιρεία, τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC), καθώς και οι οργανισμοί που έχουν ως αντικείμενο τη νεφρική υποκατάσταση, διατύπωσαν οδηγίες για τις μονάδες που διεξάγουν αιμοκάθαρση και εποπτεύουν την περιτοναϊκή κάθαρση κατά τη διάρκεια της επιδημίας. Επιπλέον, η ομάδα εργασίας EUDIAL (European Dialysis Working Group) ERA-EDTA έχει δημοσιεύσει συστάσεις για την πρόληψη και τον περιορισμό της πανδημίας σε κέντρα αιμοκάθαρσης (Gagliardi, et al., 2020).



Το πρώτο βήμα για τη διαχείριση της πανδημίας στα κέντρα αιμοκάθαρσης είναι η εξασφάλιση εκπαίδευσης για όλο το προσωπικό. Οι γιατροί, οι νοσηλευτές και άλλοι εργαζόμενοι, έχουν εκπαιδευτεί επαρκώς σχετικά με τα μέτρα πρόληψης, τη χρήση και την απόρριψη ιατροτεχνολογικών προϊόντων και τυχόν μολυσμένων ενδυμάτων, στολών και αντικειμένων (Basile et al., 2020).

Σε όλα τα κέντρα, ανατίθεται σε ένα μέλος του προσωπικού να λάβει το επίχρισμα από το ρινοφάρυγγα για να πραγματοποιηθεί αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR). Γίνεται η ανάλογη εκπαίδευση στις σωστές μεθόδους διενέργειας του διαγνωστικού ελέγχου αλλά και στον τύπο των υλικών που απαιτούνται κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. Κάθε χειριστής πρέπει να είναι εξοπλισμένος με μάσκα υψηλής προστασίας (FFP2), ικανή να φιλτράρει το 95% των σωματιδίων και των αερολυμάτων στον εισπνεόμενο αέρα. Τα μέσα ατομικής προστασίας (ΜΑΠ) περιλαμβάνουν γυαλιά, κάλυμμα κεφαλής, χειρουργική μπλούζα μιας χρήσης και γάντια (Basile et al., 2020).

Επιπλέον, όλα τα μέλη του προσωπικού μαθαίνουν να εκτελούν τηλεφωνικά ανίχνευση των στενότερων επαφών του νεφροπαθούς. Η έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών που είναι φορείς του ιού, οδηγεί σε καλύτερη προετοιμασία του προσωπικού κατά την άφιξή τους, ώστε να μπορούν να τους κατευθύνουν, έτσι ώστε να αποφύγουν να πλησιάσουν σε άλλους ασθενείς (Gagliardi, et al., 2020).

Το δεύτερο κρίσιμο βήμα αφορά στην εκπαίδευση των ασθενών στη μονάδα τεχνητού νεφρού. Είναι σημαντικό για κάθε ασθενή ξεχωριστά, να κατανοήσει ότι πρέπει να μειώσει δραστικά τις διαπροσωπικές επαφές εκτός της μονάδας, περιορίζοντας τις εξόδους μόνο για μεταβάσεις από και προς τη μονάδα. Γι' αυτό θα χρησιμοποιηθούν ατομικά μέσα μεταφοράς, μειώνοντας και την επαφή με μέλη της οικογένειας, ειδικά με παιδιά (Basile et al., 2020). Ο πληθυσμός των παιδιών μπορεί να λειτουργήσει ως φορέας της νόσου, συχνά χωρίς να παρουσιάζει συμπτώματα, ή με ήπια συμπτώματα (Gagliardi, et al., 2020).

Όλοι οι ασθενείς λαμβάνουν επίσης οδηγίες σχετικά με το πώς και πότε να τηρούν την υγιεινή των χεριών, τη χρήση μασκών προσώπου, την απόρριψή τους και την απόρριψη τυχόν μολυσμένων αντικειμένων. Τα μέλη της οικογένειας που ζουν με ασθενείς που κάνουν οποιαδήποτε από τις μεθόδους υποκατάστασης, ευαισθητοποιούνται και ζητούν να ακολουθήσουν προληπτικές διαδικασίες, όπως μέτρηση της θερμοκρασίας του σώματος, καλή προσωπική υγιεινή, συχνό πλύσιμο των χεριών και έγκαιρη αναφορά ατόμων που έχουν τελικά μολυνθεί, παρ' όλα τα μέτρα που λαμβάνονται (Basile et al., 2020).

Έπρεπε βέβαια να γίνουν προσαρμογές και στα κέντρα αιμοκάθαρσης. Τα προληπτικά μέτρα, μάλιστα, πρέπει να ξεκινούν από την αίθουσα αναμονής. Όλα τα κέντρα αιμοκάθαρσης έπρεπε να προσαρμόσουν τις αίθουσες αναμονής τους για να εξασφαλίσουν μια ασφαλή πρώτη υποδοχή για τους ασθενείς. Στην πραγματικότητα, είναι σημαντικό οι ασθενείς να συγκεντρώνονται σε μεγάλα δωμάτια που να επιτρέπουν μια απόσταση τουλάχιστον 2 μέτρων μεταξύ των ασθενών, εξοπλισμένα με συστήματα κλιματισμού και αερισμού, ικανά να απομακρύνουν σωματίδια και σταγονίδια αερολύματος από τον αέρα, εξοπλισμένα με διαλύματα που περιέχουν αλκοόλη, για την υγιεινή των χεριών (Gagliardi, et al., 2020).

Πρέπει να εφαρμοστούν πρόσθετα προληπτικά μέτρα κατά τη μετάβαση από την αίθουσα αναμονής στην αίθουσα θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε μέτρηση θερμοκρασίας και πρέπει να ενθαρρύνονται για να πραγματοποιούν υγιεινή των χεριών και την υγιεινή του βραχίονα όπου έχει γίνει η αρτηριοφλεβική αναστόμωση, καθώς και να απολυμαίνονται σχολαστικά τις θέσεις που γίνεται η φλεβοκέντηση (Rombolà et al., 2020). Στο τέλος αυτών των βημάτων, ο ασθενής που φοράει ήδη μάσκα, μπορεί να περάσει στην αίθουσα θεραπείας. Αυτή, όπως και η αίθουσα αναμονής, πρέπει να είναι εξοπλισμένες με κατάλληλα συστήματα κλιματισμού/αερισμού και πρέπει να εγγυώνται απόσταση τουλάχιστον 2 μέτρων μεταξύ των επιμέρους θέσεων (Basile et al., 2020).

Εάν εντοπιστούν ασθενείς με ύποπτα συμπτώματα για COVID-19 (με πυρετό, βήχα) μετά την άφιξη στη MTN, πρέπει να απομονωθούν αμέσως και να υποβληθούν σε προληπτικές εξετάσεις. Αναμένοντας τα αποτελέσματα των εξετάσεων, εάν η θεραπεία της αιμοκάθαρσης δεν αναβληθεί, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως επιβεβαιωμένο κρούσμα (Rombolà et al., 2020). Επομένως, ο ασθενής πρέπει να κάνει αιμοκάθαρση σε προεπιλεγμένο δωμάτιο, το οποίο προορίζεται για θετικούς ασθενείς, εάν βέβαια υπάρχει δυνατότητα να διατεθεί τέτοιος χώρος. Εάν αυτό δε μπορεί να γίνει, ο ασθενής πρέπει να περιμένει σε απομονωμένο δωμάτιο και να κάνει τη θεραπεία του στο τέλος της τελευταίας βάρδιας της ημέρας. Εάν έως εκείνη την ώρα δεν υπάρχει ακόμη το αποτέλεσμα της PCR, η άμεση απολύμανση των χώρων είναι απαραίτητη (Basile et al., 2020). Εάν το αποτέλεσμα είναι αρνητικό, οι ασθενείς μπορούν να επιστρέψουν στον χώρο που εκτελείται η αιμοκάθαρση (Rombolà et al., 2020).

Η διαχείριση ασθενών που κάνουν αιμοκάθαρση και έχουν επιβεβαιωμένη λοίμωξη COVID-19, πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με αυστηρά πρωτόκολλα, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος τόσο για τους άλλους ασθενείς, όσο και για το προσωπικό

που τους φροντίζει. Οι περισσότερες από τις κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, εξαιτίας της πολυπλοκότητας της διαχείρισης και της ευαισθησίας τους, θα πρέπει να νοσηλεύονται μέχρι την πλήρη ανάρρωση (Rombolà et al., 2020). Οι συνεδρίες αιμοκάθαρσης, σε αυτή την περίπτωση, μπορούν να πραγματοποιούνται τακτικά σε απομονωμένα δωμάτια ή, εναλλακτικά, όπου βρίσκεται κλινής ο ασθενής, με μηχανήματα που χρησιμοποιούνται συνήθως για ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή μηχανήματα αιμοκάθαρσης που εκτελείται στο σπίτι (Gagliardi, et al., 2020).

Σε περίπτωση μολυσμένου ασθενούς με ήπια συμπτώματα και μη νοσηλεύομένου, οι συνεδρίες αιμοκάθαρσης πρέπει να γίνονται όπως ορίζεται στο θεραπευτικό σχήμα του, σε απομονωμένο περιβάλλον με κατάλληλη οργάνωση του ιατρικού προσωπικού (Gagliardi, et al., 2020). Είναι σημαντικό όχι μόνο να αποφεύγεται η επαφή αυτών των ασθενών με υγιείς ασθενείς, αλλά και να αποφεύγεται η ανάμειξη ύποπτων και επιβεβαιωμένων περιπτώσεων (Basile et al., 2020). Εάν υπάρχουν περισσότεροι μολυσμένοι, ασυμπτωματικοί ασθενείς ή όσοι είχαν συμπτώματα τα οποία δεν εμφανίζονται πλέον, και εκτελούν την θεραπεία στην ίδια MTN, χωρίς να απαιτείται νοσηλεία, μπορούν να υποβληθούν σε αιμοκάθαρση μαζί, σε συγκεκριμένο τμήμα της μονάδας, κατά προτίμηση στην τελευταία βάρδια της ημέρας. Μια επιλεγμένη ομάδα επαγγελματιών πρέπει να φροντίζει αυτούς τους ασθενείς και να εφαρμόσει όλα τα προληπτικά μέτρα. Η αίθουσα αιμοκάθαρσης πρέπει να απολυμαίνεται κατάλληλα στο τέλος της συνεδρίας και τα απόβλητα πρέπει να θεωρούνται άκρως μολυσματικά και να απορρίπτονται τηρώντας τα μέτρα που προβλέπονται (Gagliardi, et al., 2020).

Η διαχείριση του ασθενούς που κάνει PD στο σπίτι είναι πιο απλή από εκείνη του ασθενούς που υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση. Χρειάζεται να πηγαίνουν στο νεφρολογικό κέντρο μόνο για προγραμματισμένους περιοδικούς ελέγχους. Η πανδημία έχει καταστήσει απαραίτητη την επικοινωνία μέσω της τεχνολογίας, η οποία χρησιμοποιείται ούτως ή άλλως από τους ασθενείς που κάνουν την PD το σπίτι (Gagliardi, et al., 2020).

Τέλος, σε πολλά νοσοκομεία οι συνήθεις πτέρυγες νοσηλείας νεφρολογικών κλινικών έχουν κλείσει λόγω της ανάγκης δημιουργίας χώρων για περιστατικά COVID. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες και συστάσεις σχετικά με τη διαχείριση των νεφροπαθών, πρέπει να θεωρούνται προσωρινές και υπόκεινται σε συνεχείς αναθεωρήσεις και ενημερώσεις καθώς προκύπτουν νέες εξελίξεις (Gagliardi, et al., 2020).

## Συμπεράσματα

Αν και δεν είχε αναφερθεί στις πρώτες έρευνες ως παράγοντας κινδύνου για σοβαρή νόσηση από COVID-19, η ΧΝΝ έχει αναδειχθεί ως η πιο διαδεδομένη συννοσηρότητα που αυξάνει τον κίνδυνο. Ο αυξημένος κίνδυνος είναι εμφανής κάτω από το όριο του eGFR που ορίζει τη ΧΝΝ και ο κίνδυνος αυξάνεται καθώς μειώνεται ο eGFR. Ο υψηλότερος κίνδυνος σημειώνεται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης νεφρού. Αν και οι ασθενείς με ΧΝΝ είναι γνωστό ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου λόγω μολυσματικών ασθενειών, θα πρέπει να διερευνηθούν οι παράγοντες που συμβάλλουν στη μεγαλύτερη ευαισθησία τους για σοβαρή COVID-19, καθώς μπορεί να βρεθούν πολύτιμα στοιχεία για τις θεραπευτικές προσεγγίσεις της νόσου σε αυτή την ομάδα ασθενών. Δεν είναι ακόμη σαφές εάν βαθμοί της ΧΝΝ που υφίστανται πριν αποφασιστεί η νεφρική υποκατάσταση (G1/G2, δηλαδή ασθενείς που διατηρούν τη νεφρική λειτουργία αλλά έχουν αυξημένη λευκωματουρία), περιέχουν και αυτοί αυξημένο κίνδυνο σοβαρής νόσησης με COVID-19, και πρέπει αυτό να διερευνηθεί. Επιπλέον, η αναγνώριση ότι η ΧΝΝ συμβάλλει σημαντικά στη σοβαρότητα του COVID-19, θα πρέπει να οδηγήσει στο άμεσο μέλλον σε εστιασμένες προσπάθειες για τη βελτίωση της υγείας των 850 εκατομμυρίων ασθενών με ΧΝΝ παγκοσμίως. Πρωταρχική σημασία έχει η εγγραφή ασθενών που αντιπροσωπεύουν όλα τα στάδια της ΧΝΝ, και βέβαια της αιμοκάθαρσης και της μεταμόσχευσης, σε κλινικές δοκιμές εμβολίων για την πρόληψη και σε δοκιμές φαρμάκων για τη θεραπεία της COVID-19 (ERA-EDTA & ERACODA, 2021).

Η πανδημία της COVID-19 είχε σημαντική επίδραση στη θνησιμότητα, σε όλες τις υποομάδες ασθενών KRT που προσβλήθηκαν από τη νόσο, με αποκορύφωμα τους ηλικιωμένους ασθενείς KRT και τους λήπτες μοσχευμάτων. Είναι κατανοητό ότι στην αρχή της πανδημίας, οι μονάδες αιμοκάθαρσης μπορεί να έχουν γίνει σημαντικές εστίες μόλυνσης. Είναι ζωτικής σημασίας σε μελλοντικές πανδημίες, η νεφρολογική κοινότητα να διαθέτει πρωτόκολλα διαχείρισης κρίσεων και ελέγχου και να είναι σε θέση να ενεργεί γρήγορα για να αυξήσει την ασφάλεια των ασθενών της και να μετριάσει όσο το δυνατόν περισσότερο τις βλάβες στην υγεία τους. Συστάσεις προς αυτή την κατεύθυνση έχουν δημοσιευθεί και πολλές μελέτες για την πρόληψη της COVID-19, σε ασθενείς KRT, βρίσκονται ακόμη σε εξέλιξη (Jager et al., 2020).

Η ηλικία είναι ο κυρίαρχος παράγοντας κινδύνου στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, ενώ στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η ευπάθεια σχετίζεται ιδιαίτερα με τη θνησιμότητα.

Ο κίνδυνος θνησιμότητας λόγω της COVID-19 μπορεί να είναι χαμηλότερος στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, ενώ βρίσκονται στη λίστα αναμονής για μεταμόσχευση νεφρού, από ό,τι σε ασθενείς που έλαβαν μεταμόσχευση νεφρού λιγότερο από ένα χρόνο πριν. Αυτό το εύρημα χρειάζεται επιβεβαίωση από νεότερες μελέτες (Hilbrands et al., 2020).

Συνοπτικά, το ποσοστό θνησιμότητας 28 ημερών ήταν υψηλό σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και αιμοκάθαρση, ειδικά σε αυτούς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο. Η θνησιμότητα συσχετίστηκε κυρίως με την προχωρημένη ηλικία σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και με την ηλικία και την ευαλότητα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Τα ευρήματα των Hilbrands et al. (2020) είναι σημαντικά για την καθοδήγηση της λήψης κλινικών αποφάσεων και για την ενημέρωση του κοινού και των υγειονομικών αρχών σχετικά με τον κίνδυνο θνησιμότητας που σχετίζεται με την COVID-19 σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και σε αιμοκάθαρση.

Τα δεδομένα των Hilbrands et al. (2020) δείχνουν ότι οι ασθενείς που έχουν κάνει μεταμόσχευση νεφρού ή κάνουν αιμοκάθαρση, διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο να χάσουν τη ζωή τους, εάν προσβληθούν από COVID-19. Επομένως, τα προληπτικά μέτρα έχουν μεγάλη σημασία σ' αυτούς τους πληθυσμούς.

Εντοπίζονται η ηλικία και η ευαλότητα των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών ως σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για τη θνησιμότητα που σχετίζεται με την COVID-19. Οι Hilbrands et al. (2020) προτείνουν, η αξιολόγηση της ευπάθειας να αποτελεί ουσιαστικό μέρος της αξιολόγησης του κινδύνου και της λήψης αποφάσεων σε κλινικό επίπεδο, για μεταμοσχευμένους ασθενείς και όσους κάνουν αιμοκάθαρση, με COVID-19.

Οι περισσότεροι ασθενείς που επιβιώνουν από AKI που σχετίζεται με την COVID-19 ανακτούν τη νεφρική λειτουργία, αλλά έως και 30% από αυτούς μπορεί να παραμείνουν σε αιμοκάθαρση κατά το εξιτήριο (Chan et al., 2021; Gupta et al., 2021; Ng et al., 2021).

Οι Hilbrands et al. (2020) δημιούργησαν τη βάση δεδομένων ERACODA (European Renal Association COVID-19 Database, <https://www.eracoda.org/>) για την ενημέρωση των κλινικών γιατρών, του κοινού και των αρχών υγειονομικής περίθαλψης, σχετικά με τον κίνδυνο θνησιμότητας που σχετίζεται με τον COVID-19, σε ασθενείς που έχουν ήδη κάνει μεταμόσχευση νεφρού ή κάνουν αιμοκάθαρση.

Τα κύρια πλεονεκτήματα της βάσης δεδομένων ERACODA είναι ότι συλλέγει με προοπτική δεδομένα από πολλά κέντρα σε όλη την Ευρώπη και ότι είναι ειδικά αφιερωμένη στη συλλογή πληροφοριών για ασθενείς με νεφρική νόσο. Περιλαμβάνει ένα μεγάλο πολυκεντρικό σύνολο δεδομένων με αναλυτικές πληροφορίες για κάθε ασθενή, ασθένεια, καθώς και χαρακτηριστικά θεραπειάς, που επιτρέπουν λεπτομερείς αναλύσεις. Εκτός από τη θνησιμότητα, οι Hilbrands et al. (2020) αναφέρουν επίσης την εισαγωγή στη ΜΕΘ, την ανάγκη για υποστήριξη με αναπνευστήρα και την ανάγκη για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Το σύνολο δεδομένων περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με την ευπάθεια, έναν παράγοντα που θεωρείται σημαντικός για τη λήψη κλινικών αποφάσεων, αλλά σπάνια συλλέγεται στα μητρώα COVID-19. Επιπλέον, περιλαμβάνονται μεταμόσχευση νεφρού καθώς και ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, γεγονός που καθιστά δυνατή τη σύγκριση κινδύνου σε αυτές τις δύο ομάδες ασθενών.

Είναι πιθανό ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση να προστατεύονται σε σχέση με τη μόλυνση από τον ιό COVID-19, από την LMWH που χρησιμοποιείται σε κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης. Οι Perna et al. (2020) προτείνουν παρακολούθηση, σε αυτούς τους ασθενείς, προκειμένου να αυξηθεί πιθανώς ακόμη και η δόση LMWH, ειδικά σ' αυτή την πανδημική περίοδο. Οι εξετάσεις που θα έπρεπε να είναι διαθέσιμες, θα μπορούσαν επομένως να οδηγήσουν στον καλύτερο δυνατό τρόπο χορήγησης της LMWH στον πληθυσμό αυτό.

Σύμφωνα με την υπόθεση που έκαναν αρχικά οι Yu et al. (2021), οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση κατά την περίοδο της πανδημίας, έχουν ψυχολογική δυσφορία σε υψηλό βαθμό. Είναι βέβαιο ότι η δυσφορία διαφέρει ανάλογα με τον τρόπο αιμοκάθαρσης. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε HD έχουν πιο σοβαρά συμπτώματα από τους ασθενείς που υποβάλλονται σε PD. Οι βαθμολογίες σε κλίμακες ψυχολογικής δυσφορίας είναι υψηλότερες σε ασθενείς σε HD, από ό,τι σε ασθενείς σε PD. Οι ανησυχίες που σχετίζονται με την COVID-19 και τα ανάλογα προληπτικά μέτρα, συνδέθηκαν με την ψυχολογική δυσφορία των ασθενών. Τα αποτελέσματα ερευνών όπως αυτή των Yu et al. (2021), ενδέχεται να προσφέρουν πληροφορίες σχετικά με τις αναγκαίες προκαταρκτικές παρεμβάσεις για την πρόληψη της ψυχολογικής δυσφορίας και της κατάθλιψης, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι οποίοι είναι ευάλωτοι σε πανδημικές λοιμώξεις όπως αυτή της COVID-19.

Τα δεδομένα που περιγράφουν την απόκριση με παραγωγή αντισωμάτων μετά τον εμβολιασμό κατά του SARS-CoV-2, υποδηλώνουν ότι η απόκριση αυτή μπορεί να είναι

χαμηλότερη (ως τίτλοι αντισωμάτων) σε ασθενείς με ΧΝΝ που κάνουν RRT, σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έχουν ανάλογο πρόβλημα. Ωστόσο, παρατηρήθηκε σχετικά υψηλή θετικότητα αντισωμάτων στους ασθενείς σε αιμοκάθαρση. Η απόκριση φαίνεται μειωμένη για τους λήπτες μοσχεύματος και εκείνους που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Για τους λήπτες μοσχεύματος και εκείνους με μειωμένη ανοσοαπόκριση, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη εναλλακτικοί τρόποι εμβολιασμού, ίσως με περισσότερες δόσεις (Matsunami et al., 2021).

Μεγάλη σημασία είχε επίσης η αποφυγή της χρήσης της διάγνωσης της ΧΝΝ ως το μοναδικό κριτήριο για την άρνηση εισαγωγής σε ΜΕΘ που αντιμετωπίζει περιστατικά σοβαρής COVID-19. Η αναγκαστική επιλογή ασθενών ήταν μια δραματική πτυχή της πανδημίας, στο πρώτο κύμα και πριν διαμορφωθεί οποιαδήποτε πρόληψη μέσω εμβολίων, ή θεραπεία με νέα φάρμακα ή συνδυασμούς τους. Τόσο οι επιστημονικές εταιρείες όσο και οι ενώσεις ασθενών θα πρέπει να ενημερώνονται για το πρόβλημα αυτό, που αυξάνει κατά πολύ τον κίνδυνο να καταλήξουν οι ασθενείς. Η απειλητική έλλειψη χωρητικότητας στις ΜΕΘ σε ορισμένες περιοχές του κόσμου, μπορεί να έχει συμβάλει στην υψηλή θνησιμότητα των ασθενών με ΧΝΝ σ' αυτές, τοπικά. Επειδή αντιμετωπίζουμε μια πανδημία που βρίσκεται σε εξέλιξη και δεν έχει ακόμη τόσο σαφή και μετρήσιμη διάρκεια, πρέπει να ληφθεί μέριμνα για να συμπεριλαμβάνονται οι ασθενείς με ΧΝΝ στις έρευνες, για να διασφαλιστεί ότι θα υπάρχουν και γι' αυτούς αποτελεσματικά εμβόλια και θεραπείες στο μέλλον (ERA-EDTA & ERACODA, 2021).

Οι τακτικές για την άμβλυνση και τη μείωση της έκθεσης στον ιό SARS-CoV-2 είναι ζωτικής σημασίας για την προστασία πληθυσμών με ΧΝΝ, οι οποίες κατατάσσονται σ' αυτές που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο. Σε ποιο βαθμό η COVID-19 θα αυξήσει τον επιπολασμό της ΧΝΝ μακροπρόθεσμα και ενδεχομένως τη ζήτηση για χρόνια αιμοκάθαρση, είναι ένα ερώτημα με ασαφή ακόμη απάντηση και απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση (Bruchfeld, 2021).

## Βιβλιογραφία

Agur, T., Ben-Dor, N., Goldman, S., Lichtenberg, S., Herman-Edelstein, M., Yahav, D., Rozen-Zvi, B., & Zingerman, B. (2021). Antibody response to mRNA SARS-CoV-2 vaccine among dialysis patients - a prospective cohort study. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, gfab155. Advance online publication.

Alberici, F., Delbarba, E., Manenti, C., Econimo, L., Valerio, F., Pola, A., Maffei, C., Possenti, S., Lucca, B., Cortinovis, R., Terlizzi, V., Zappa, M., Saccà, C., Pezzini, E., Calcaterra, E., Piarulli, P., Guerini, A., Boni, F., Gallico, A., Mucchetti, A., ... Scolari, F. (2020). A report from the Brescia Renal COVID Task Force on the clinical characteristics and short-term outcome of hemodialysis patients with SARS-CoV-2 infection. *Kidney international*, 98(1), 20–26.

Alberici, F., Delbarba, E., Manenti, C., Econimo, L., Valerio, F., Pola, A., Maffei, C., Possenti, S., Zambetti, N., Moscato, M., Venturini, M., Affatato, S., Gaggiotti, M., Bossini, N., & Scolari, F. (2020). A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney international*, 97(6), 1083–1088.

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 (London, England)*, 396(10259), 1335–1344.

Banerjee, D., Popoola, J., Shah, S., Ster, I. C., Quan, V., & Phanish, M. (2020). COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney international*, 97(6), 1076–1082.

Basile, C., Combe, C., Pizzarelli, F., Covic, A., Davenport, A., Kanbay, M., Kirmizis, D., Schneditz, D., van der Sande, F., & Mitra, S. (2020). Recommendations for the



prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 35(5), 737–741.

Benotmane, I., Gautier-Vargas, G., Cognard, N., Olagne, J., Heibel, F., Braun-Parvez, L., Martzloff, J., Perrin, P., Moulin, B., Fafi-Kremer, S., & Caillard, S. (2021). Low immunization rates among kidney transplant recipients who received 2 doses of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Kidney international*, 99(6), 1498–1500.

Bonenkamp, A. A., Druiventak, T. A., van Eck van der Sluijs, A., van Ittersum, F. J., van Jaarsveld, B. C., Abrahams, A. C., & DOMESTICO study group (2021). The Impact of COVID-19 on the mental health of dialysis patients. *Journal of nephrology*, 34(2), 337–344.

Broseta, J. J., Rodríguez-Espinosa, D., Rodríguez, N., Mosquera, M., Marcos, M. Á., Egri, N., Pascal, M., Soruco, E., Bedini, J. L., Bayés, B., & Maduell, F. (2021). Humoral and Cellular Responses to mRNA-1273 and BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccines Administered to Hemodialysis Patients. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 78(4), 571–581.

Bruchfeld A. (2021). The COVID-19 pandemic: consequences for nephrology. *Nature reviews. Nephrology*, 17(2), 81–82.

Carrero, J. J., de Jager, D. J., Verduijn, M., Ravani, P., De Meester, J., Heaf, J. G., Finne, P., Hoitsma, A. J., Pascual, J., Jarraya, F., Reisaeter, A. V., Collart, F., Dekker, F. W., & Jager, K. J. (2011). Cardiovascular and noncardiovascular mortality among men and women starting dialysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 6(7), 1722–1730.

Chan, L., Chaudhary, K., Saha, A., Chauhan, K., Vaid, A., Zhao, S., Paranjpe, I., Somani, S., Richter, F., Miotto, R., Lala, A., Kia, A., Timsina, P., Li, L., Freeman, R., Chen, R., Narula, J., Just, A. C., Horowitz, C., Fayad, Z., ... Mount Sinai COVID Informatics

Center (MSCIC) (2021). AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 32(1), 151–160.

Chen, T., Wu, D., Chen, H., Yan, W., Yang, D., Chen, G., Ma, K., Xu, D., Yu, H., Wang, H., Wang, T., Guo, W., Chen, J., Ding, C., Zhang, X., Huang, J., Han, M., Li, S., Luo, X., Zhao, J., ... Ning, Q. (2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 368, m1091.

Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., Li, J., Yao, Y., Ge, S., & Xu, G. (2020). Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney international*, 97(5), 829–838.

Clark, A., Jit, M., Warren-Gash, C., Guthrie, B., Wang, H., Mercer, S. W., Sanderson, C., McKee, M., Troeger, C., Ong, K. L., Checchi, F., Perel, P., Joseph, S., Gibbs, H. P., Banerjee, A., Eggo, R. M., & Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 working group (2020). Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *The Lancet. Global health*, 8(8), e1003–e1017.

Columbia University Kidney Transplant Program (2020). Early Description of Coronavirus 2019 Disease in Kidney Transplant Recipients in New York. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 31(6), 1150–1156.

de Jager, D. J., Grootendorst, D. C., Jager, K. J., van Dijk, P. C., Tomas, L. M., Ansell, D., Collart, F., Finne, P., Heaf, J. G., De Meester, J., Wetzels, J. F., Rosendaal, F. R., & Dekker, F. W. (2009). Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA*, 302(16), 1782–1789.

Edey, M., Barraclough, K., & Johnson, D. W. (2010). Review article: Hepatitis B and dialysis. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 15(2), 137–145.

Egan, G., & Ensom, M. H. (2015). Measuring anti-factor xa activity to monitor low-molecular-weight heparin in obesity: a critical review. *The Canadian journal of hospital pharmacy*, 68(1), 33–47.

Emami, A., Javanmardi, F., Pirbonyeh, N., & Akbari, A. (2020). Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of academic emergency medicine*, 8(1), e35.

ERA-EDTA Registry (2017, 2019). *ERA-EDTA Registry Annual Report 2017, 2019*. Available at: <https://www.era-online.org/en/registry/publications/annual-reports/>

ERA-EDTA Council, & ERACODA Working Group (2021). Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 36(1), 87–94.

Gagliardi, I., Patella, G., Michael, A., Serra, R., Provenzano, M., & Andreucci, M. (2020). COVID-19 and the Kidney: From Epidemiology to Clinical Practice. *Journal of clinical medicine*, 9(8), 2506.

Gupta, S., Coca, S. G., Chan, L., Melamed, M. L., Brenner, S. K., Hayek, S. S., Sutherland, A., Puri, S., Srivastava, A., Leonberg-Yoo, A., Shehata, A. M., Flythe, J. E., Rashidi, A., Schenck, E. J., Goyal, N., Hedayati, S. S., Dy, R., Bansal, A., Athavale, A., Nguyen, H. B., ... STOP-COVID Investigators (2021). AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 32(1), 161–176.

Havers, F. P., Reed, C., Lim, T., Montgomery, J. M., Klena, J. D., Hall, A. J., Fry, A. M., Cannon, D. L., Chiang, C. F., Gibbons, A., Krapivunaya, I., Morales-Betoulle, M., Roguski, K., Rasheed, M., Freeman, B., Lester, S., Mills, L., Carroll, D. S., Owen, S. M., Johnson, J. A., ... Thornburg, N. J. (2020). Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA internal medicine*, 10.1001/jamainternmed.2020.4130. Advance online publication.

Henry, B. M., & Lippi, G. (2020). Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *International urology and nephrology*, 52(6), 1193–1194.

Hilbrands, L. B., Duivenvoorden, R., Vart, P., Franssen, C., Hemmelder, M. H., Jager, K. J., Kieneker, L. M., Noordzij, M., Pena, M. J., Vries, H., Arroyo, D., Covic, A., Crespo, M., Goffin, E., Islam, M., Massy, Z. A., Montero, N., Oliveira, J. P., Roca Muñoz, A., Sanchez, J. E., ... ERACODA Collaborators (2020). COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 35(11), 1973–1983.

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506.

Jager, K. J., Kramer, A., Chesnaye, N. C., Couchoud, C., Sánchez-Álvarez, J. E., Garneata, L., Collart, F., Hemmelder, M. H., Ambühl, P., Kerschbaum, J., Legeai, C., Del Pino Y Pino, 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 international*, 98(6), 1540–1548.

Law, R. H., Zhang, Q., McGowan, S., Buckle, A. M., Silverman, G. A., Wong, W., Rosado, C. J., Langendorf, C. G., Pike, R. N., Bird, P. I., & Whisstock, J. C. (2006). An overview of the serpin superfamily. *Genome biology*, 7(5), 216.

Lin, L., Lu, L., Cao, W., & Li, T. (2020). Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 727–732.

Manganaro, M., Baldovino, S., & Working group of the Piedmont and Aosta Valley Section of the SIN (2020). First considerations on the SARS-CoV-2 epidemic in the Dialysis Units of Piedmont and Aosta Valley, Northern Italy. *Journal of nephrology*, 33(3), 393–395.

Matsunami, M., Suzuki, T., Terao, T., Kuji, H., & Matsue, K. (2021). Immune response to SARS-CoV-2 vaccination among renal replacement therapy patients with CKD: a single-center study. *Clinical and experimental nephrology*, 1–3. *Advance online publication*.

Rombolà, G., Heidempergher, M., Pedrini, L., Farina, M., Aucella, F., Messa, P., & Brunori, G. (2020). Practical indications for the prevention and management of SARS-CoV-2 in ambulatory dialysis patients: lessons from the first phase of the epidemics in Lombardy. *Journal of nephrology*, 33(2), 193–196.

Rosenberg, E. S., Tesoriero, J. M., Rosenthal, E. M., Chung, R., Barranco, M. A., Styer, L. M., Parker, M. M., John Leung, S. Y., Morne, J. E., Greene, D., Holtgrave, D. R., Hoefler, D., Kumar, J., Udo, T., Hutton, B., & Zucker, H. A. (2020). Cumulative incidence and diagnosis of SARS-CoV-2 infection in New York. *Annals of epidemiology*, 48, 23–29.e4.

Salter, B. S., Weiner, M. M., Trinh, M. A., Heller, J., Evans, A. S., Adams, D. H., & Fischer, G. W. (2016). Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Comprehensive Clinical Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(21), 2519-2532.

Schudy, A., Żurek, K., Wiśniewska, M., Piejka, A., Gawęda, Ł., & Okruszek, Ł. (2020). Mental Well-Being During Pandemic: The Role of Cognitive Biases and Emotion Regulation Strategies in Risk Perception and Affective Response to COVID-19. *Frontiers in psychiatry*, 11, 589973.

Shi C, Wang C, Wang H, Yang C, Cai F, Zeng F, Cheng F, Liu Y, Zhou T, Deng B, Li J, Zhang Y. Clinical observations of low molecular weight heparin in relieving inflammation in COVID-19 patients: A retrospective cohort study. *medRxiv* 2020, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.28.20046144v1.full-text>

Stringhini, S., Wisniak, A., Piumatti, G., Azman, A. S., Lauer, S. A., Baysson, H., De Ridder, D., Petrovic, D., Schrepft, S., Marcus, K., Yerly, S., Arm Vernez, I., Keiser, O., Hurst, S., Posfay-Barbe, K. M., Trono, D., Pittet, D., Gétaz, L., Chappuis, F., Eckerle, I., ... Guessous, I. (2020). Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet (London, England)*, 396(10247), 313–319.

Marinaki, S., Adamopoulos, S., Degiannis, D., Roussos, S., Pavlopoulou, I. D., Hatzakis, A., & Boletis, I. N. (2021). Immunogenicity of SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 21(8), 2913–2915.

Ng, J. H., Hirsch, J. S., Hazzan, A., Wanchoo, R., Shah, H. H., Malieckal, D. A., Ross, D. W., Sharma, P., Sakhiya, V., Fishbane, S., Jhaveri, K. D., & Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium (2021). Outcomes among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 77(2), 204–215.e1.

Onishi, A., St Ange, K., Dordick, J. S., & Linhardt, R. J. (2016). Heparin and anticoagulation. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 21, 1372–1392.

Perna, A. F., Capolongo, G., Trepiccione, F., Simeoni, M., Zacchia, M., & Ingrosso, D. (2020). COVID-19, Low-Molecular-Weight Heparin, and Hemodialysis. *Kidney & blood pressure research*, 45(3), 357–362.

Petrilli, C. M., Jones, S. A., Yang, J., Rajagopalan, H., O'Donnell, L., Chernyak, Y., Tobin, K. A., Cerfolio, R. J., Francois, F., & Horwitz, L. I. (2020). Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 369, m1966.

Rombolà, G., Heidempergher, M., Pedrini, L., Farina, M., Aucella, F., Messa, P., & Brunori, G. (2020). Practical indications for the prevention and management of SARS-CoV-2 in ambulatory dialysis patients: lessons from the first phase of the epidemics in Lombardy. *Journal of nephrology*, 33(2), 193–196.

Rosenberg, E. S., Dufort, E. M., Udo, T., Wilberschied, L. A., Kumar, J., Tesoriero, J., Weinberg, P., Kirkwood, J., Muse, A., DeHovitz, J., Blog, D. S., Hutton, B., Holtgrave, D. R., & Zucker, H. A. (2020). Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*, 323(24), 2493–2502.

Stumpf, J., Siepmann, T., Lindner, T., Karger, C., Schwöbel, J., Anders, L., Faulhaber-Walter, R., Schewe, J., Martin, H., Schirutschke, H., Barnett, K., Hüther, J., Müller, P., Langer, T., Pluntke, T., Anding-Rost, K., Meistring, F., Stehr, T., Pietzonka, A., Escher, K., ... Hugo, C. (2021). Humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 vaccination in renal transplant versus dialysis patients: A prospective, multicenter observational study using mRNA-1273 or BNT162b2 mRNA vaccine. *The Lancet regional health. Europe*, 9, 100178.

Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A., & Ng, L. (2020). The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature reviews. Immunology*, 20(6), 363–374.

Wang, Y., Kala, M. P., & Jafar, T. H. (2020). Factors associated with psychological distress during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on the predominantly general population: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 15(12), e0244630.

Wang, R., Liao, C., He, H., Hu, C., Wei, Z., Hong, Z., Zhang, C., Liao, M., & Shui, H. (2020). COVID-19 in Hemodialysis Patients: A Report of 5 Cases. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 76(1), 141–143.

Wang, W., Tang, J., & Wei, F. (2020). Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *Journal of medical virology*, 92(4), 441–447.

Watson, H., Davidson, S., Keeling, D., & Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (2012). Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition. *British journal of haematology*, 159(5), 528–540.

WHO (2021). *COVID-19 Weekly Epidemiological Update*. Edition 67, published 23 November 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---23-november-2021>

Williamson, E. J., Walker, A. J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C. E., Curtis, H. J., Mehrkar, A., Evans, D., Inglesby, P., Cockburn, J., McDonald, H. I., MacKenna, B., Tomlinson, L., Douglas, I. J., Rentsch, C. T., Mathur, R., Wong, A., Grieve, R., Harrison, D., ... Goldacre, B. (2020). Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, 584(7821), 430–436.

Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13), 1239–1242.

Williamson, E. J., Walker, A. J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C. E., Curtis, H. J., Mehrkar, A., Evans, D., Inglesby, P., Cockburn, J., McDonald, H. I., MacKenna, B., Tomlinson, L., Douglas, I. J., Rentsch, C. T., Mathur, R., Wong, A., Grieve, R., Harrison, D., ... Goldacre, B. (2020). Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, 584(7821), 430–436.

Yu, J. Y., Kim, J. S., Hong, C. M., Lee, K. Y., Cho, N. J., Park, S., Gil, H. W., & Lee, E. Y. (2021). Psychological distress of patients with end-stage kidney disease undergoing dialysis during the 2019 coronavirus disease pandemic: A cross-sectional study in a University Hospital. *PloS one*, 16(12), e0260929.



Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1054–1062.