

Evolution of Sars-Cov-2 infection in patients with chronic renal failure

Evoluzione dell'infezione da Sars-Cov 2 nel paziente affetto da insufficienza renale cronica

Mancin Stefano¹, Vecchio Francesca², Melina Marianna³

^{1,2}IRCCS Humanitas Research Hospital Rozzano (MI) Stefano.mancin@humanitas.it

³Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Polichinico Milano (MI)

Abstract

Background: In recent months, since the Sars-Cov-2 pandemic hit the entire world landscape, one of the most heated debates involving researchers has concerned the potential association between chronic diseases, comorbidities and evolution of the infection from COVID-19 in terms of severity and mortality. Epidemiological data and studies conducted in recent months have shown a prevalence of serious infection and an increase in the mortality rate mainly in the more fragile sections of the population, i.e. the elderly, subjects with associated comorbidities and chronic patients including people with chronic renal failure.

Methodology: Through a systematic review of the literature, carried out according to the PRISMA statement guidelines, 9 scientific articles were selected consisting of retrospective cohort studies, observational studies and systematic reviews of the literature, considering a total sample of 7832 patients in order to evaluate, in the population affected by chronic renal insufficiency undergoing hemodialysis treatment, prevalence of COVID-19 infection, severe evolution and mortality, also considering the possible presence of associated comorbidities such as: obesity, diabetes, hypertension and respiratory diseases.

Results: The extrapolated data in the analyzed sample (patients under hemodialysis treatment) showed a prevalence of Sars-Cov-2 infection characterized by a heterogeneous distribution based on the geographical area considered with an average value in our country equal to 3.55% but with peaks in some areas of Northern Italy exceeding 10%, data also confirmed by international studies conducted in other countries. Furthermore, the results confirmed the association between COVID-19 infection and severe clinical outcomes in this category of patients equal to 37.1% (95% CI 27-46.9) relative to the analysis carried out on prospective and clinical studies. 44.4% (95% CI 33.5-54.4) in the analysis of retrospective studies. The data regarding the mortality index showed values equal to 24.4% (95% CI 12-36.7) from the analysis carried out in prospective studies, while it was 20.7% (95% CI 16.9 -24.4) from the analysis carried out in retrospective studies .. Finally, we evaluated the possible association with chronic diseases such as diabetes and hypertension, in the population of patients undergoing hemodialysis treatment affected by COVID-19 infection from which a correlation between infection from mild Sars-CoV-2 and arterial hypertension of 81.2% (95% CI 77.34-85.06) and diabetes of 53.5% (95% CI 41.2-64.9); analyzing the data of the

population sample who had developed severe Sars-CoV-2 infection the correlation with arterial hypertension was 71.41% (95% CI 63.6-79.1) while with diabetes mellitus was 60% (95% CI 49.1-70.8).

Conclusions: Chronic kidney disease, especially in the end-stage phase, appears to be a risk factor towards Sars-Cov-2 infection, both in terms of prevalence, severe outcome and mortality, placing this category of patients in a situation of high risk, especially if considered the numerous comorbidities associated with the underlying disease, such as diabetes mellitus and arterial hypertension, present in most of the sample considered and also to be considered as further negative prognostic factors for the evolution of COVID-19 infection.

Riassunto

Background: Negli ultimi mesi, da quando la pandemia di Sars-Cov-2 si è abbattuta sull'intero panorama mondiale, uno dei dibattiti più accesi che hanno coinvolto i ricercatori ha riguardato la potenziale associazione tra patologie croniche, comorbilità ed evoluzione dell'infezione da COVID-19 in termini di severità e mortalità. Dai dati epidemiologici e dagli studi, condotti negli ultimi mesi è emersa una prevalenza di infezione grave e aumento dell'indice di mortalità principalmente nelle fasce più fragili della popolazione, ovvero anziani, soggetti con comorbilità associate e pazienti cronici tra cui persone affetti insufficienza renale cronica.

Metodologia: Attraverso una revisione sistematica della letteratura, effettuata secondo i criteri PRISMA statement guidelines sono stati selezionati 9 articoli scientifici composti da studi di coorte retrospettivi, studi osservazionali e revisioni sistematiche della letteratura, considerando un campione totale di 7832 pazienti al fine di poter valutare, nella popolazione affetta da insufficienza renale cronica sottoposta a trattamento emodialitico, prevalenza d'infezione da COVID-19, evoluzione severa e mortalità, considerando inoltre la possibile presenza di comorbilità associate quali: obesità, diabete, ipertensione e patologie respiratorie.

Risultati: I dati estrapolati nel campione analizzato (pazienti in trattamento emodialitico) hanno mostrato una prevalenza di infezione da Sars-Cov-2 caratterizzata da una distribuzione eterogenea in base alla zona geografica considerata con un valore medio nel nostro paese pari al 3,55% ma con picchi in alcune aree del Nord Italia superiori al 10%, dati confermati anche da studi internazionali condotti in altri paesi. Inoltre, i risultati hanno confermato l'associazione tra infezione da COVID-19 ed esiti clinici severi in questa categoria di pazienti pari al 37,1% (IC 95% 27-46,9) relativamente all'analisi effettuata su studi prospettici e del 44,4% (IC 95% 33,5-54,4) nell'analisi effettuata su studi retrospettivi. I dati riguardanti l'indice di mortalità hanno mostrato valori pari al 24,4% (IC 95% 12-36,7) dall'analisi effettuata in studi prospettici, mentre risulta pari al 20,7% (IC 95% 16,9-24,4) dall'analisi effettuata in studi retrospettivi.. Abbiamo infine valutato la possibile associazione con patologie croniche quali diabete e ipertensione, nella popolazione di pazienti in trattamento emodialitico affetti da infezione da COVID-19 dal quale è emerso una correlazione tra infezione da Sars-CoV-2 lieve e ipertensione arteriosa pari al 81,2% (IC 95% 77,34-85,06) e diabete pari al 53,5% (IC95% 41,2-64,9); analizzando i dati del campione di popolazione che avevano sviluppato un'infezione da Sars-CoV-2 severa la correlazione con l'ipertensione arteriosa

era pari al 71,41% (IC 95% 63,6-79,1) mentre con il diabete mellito era pari al 60% (IC 95% 49,1-70,8).

Conclusioni: La malattia renale cronica, soprattutto nella fase end-stage, risulta essere un fattore di rischio verso l'infezione da Sars-Cov-2, sia in termini di prevalenza, esito severo e mortalità ponendo questa categoria di pazienti in una situazione di alto rischio, soprattutto se considerate le numerose comorbidità associate alla patologia di base, quali diabete mellito e ipertensione arteriosa presenti in gran parte del campione considerato e da considerarsi anch'esse come ulteriori fattori prognostici negativi di evoluzione dell'infezione da COVID-19

Key words :Sars-Cov-2, COVID-19, dialysis, chronic kidney disease, severe coronavirus presente principalmente sulle cellule epiteliali dell'apparato respiratorio umano e, una volta

INTRODUZIONE

A partire da Dicembre 2019 diverse persone nella città di Wuhan, nella provincia dell' Hubei nella Repubblica Popolare Cinese hanno sviluppato una forma di polmonite associata ad insufficienza respiratoria molto simile all'epidemia di Sars del 2003¹, seguito dall'isolamento e, dalla scoperta di un nuovo beta-coronavirus presente nei campioni di liquido di broncolavaggio alveolare²

Da allora ad oggi, il virus si è diffuso rapidamente in tutto il mondo con dichiarazione di infezione pandemica da parte dell'OMS l' 11/03/2020, determinando milioni di contagi e più di un milione di morti. L'incidenza dell'infezione è determinata principalmente dalla zona geografica, dipendendo: dalla densità di popolazione, dai dati demografici e test diagnostici effettuati e dalla tempistica delle strategie di prevenzione ed isolamento, con un conteggio di casi segnalati spesso sottostimato rispetto ai casi reali per impossibilità ad effettuare test di screening sull'intera popolazione³.

Il nuovo coronavirus sfruttando una proteina spike riesce a legarsi al recettore ACE2⁴

penetrato, si ha lo sviluppo della patologia che può evolvere da un quadro apparentemente asintomatico sino a casi di estrema gravità .

Diverse categorie di popolazione vengono ritenute più a rischio di sviluppare una patologia più severa come i soggetti anziani e gruppi di popolazione affetti da comorbidità in particolare diabete mellito, obesità, ipertensione arteriosa, immunodepressione e malattia renale cronica⁵, inoltre analizzando il sesso gli uomini hanno un rischio più elevato di contrarre la malattia⁶, poiché si ipotizza che la risposta immunitaria sarebbe più debole rispetto alle donne.

Le persone affette da insufficienza renale cronica in trattamento dialitico rappresentano un campione di popolazione vulnerabile, poiché oltre alla malattia di base, spesso si ha associazione di diverse comorbidità quali diabete, ipertensione, immunodepressione⁷, ritenuti fattori di rischio per uno sviluppo di infezione da Sars-Cov-2 con evoluzione severa e alto tasso di mortalità come indicato da diverse società internazionali tra cui la Società Italiana di Nefrologia con una survey⁸ nel mese di maggio '20 che attribuisce

all'infezione un mortalità pari al 37% nei soggetti in trattamento emodialitico che hanno contratto l'infezione da COVID-19.

METODOLOGIA

L'analisi della letteratura per l'elaborazione della revisione sistematica, è stata condotta nelle banche dati di Pubmed e Medline utilizzando criteri di revisione sulla base delle linee guida PRISMA statement redatte dall'Ottawa Hospital Research Institute con ultimo aggiornamento avvenuto nel 2015⁹.

Le parole chiave utilizzate ai fini della ricerca sono state: Sars-Cov-2, COVID-19, dialysis, chronic kidney disease, severe coronavirus.

Obiettivo di tale revisione è valutare l'andamento dell'infezione da Sars-Cov-2, nella popolazione di pazienti in trattamento emodialitico andando a valutare l'evoluzione della malattia in termini di severità (ricovero in ICU o complicanze che necessitano di ricovero ospedaliero) e mortalità; come outcome secondario è stata considerata la prevalenza d'infezione da Sars-CoV-2 nel campione di pazienti in trattamento emodialitico rispetto al campione generale di popolazione e la presenza di comorbidità associate (ipertensione, obesità, patologie respiratorie e diabete) nel gruppo di pazienti COVID-19 positivi con infezione grave rispetto al campione con patologia non severa. I criteri d'inclusione adottati sono stati: soggetti affetti da infezione da COVID-19, trattamento emodialitico, studi clinici prospettici o retrospettivi, revisioni sistematiche, età ≥ 19 anni e articoli reperibili in full text; tutti gli articoli che non rispondevano a tali caratteristiche sono stati esclusi. La presente ricerca bibliografica, ha considerato i dati reperibili sul motore di ricerca di Pubmed-Medline utilizzando i seguenti criteri di ricerca ("COVID-19" OR

"SARS-CoV-2") AND ("chronic kidney disease" OR "End-Stage Renal Disease") AND ("Dialysis" OR "Hemodialysis"). producendo 300 risultati iniziali, sono stati selezionati 75 articoli dopo un'analisi degli abstract, selezionandone 53 in seguito a lettura del full-text. Sono stati poi eliminati 45 articoli: n.10 popolazione in Dialisi peritoneale, n.25 intervento non rilevante per la presente revisione, n.10 outcome diversi da quello analizzato. Sono stati ritenuti eleggibili 8 articoli. (figura 1). Per la presente revisione della letteratura è stato utilizzato come software di data analysis MedCalc Statistical Software version 19.5.3 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium). Tutti gli articoli sono stati letti in modo indipendente da due ricercatori, al fine di identificare e analizzare le caratteristiche degli studi considerati eleggibili. Le revisioni sistematiche, inoltre sono state valutate secondo la metodologia di revisione PRISMA statement, for reporting systematic reviews.

RISULTATI

L'infezione da Sars-Cov-2 ha dimostrato avere un forte impatto sia in termini di gravità, sia di mortalità nelle persone affette da patologie croniche. I pazienti con IRC in stadio avanzato (stadi IV-V CKD EPI) rappresentano un gruppo di popolazione a rischio e, da dati pubblicati a luglio '20, da un'indagine¹⁰ effettuata dalla Società Italiana di Nefrologia su un campione di 60.441 pazienti totali, di cui 30.821 in trattamento emodialitico, è emersa una prevalenza di infezione da COVID-19 del 2.26% (95% CI 2.14–2.39) nell'intero campione considerato e, del 3.55% (95% CI 3.34–3.76) relativamente ai pazienti in emodialisi. Da questo studio emerge come le regioni del Nord Italia risultano le più colpite con un'incidenza di casi COVID-19 superiore

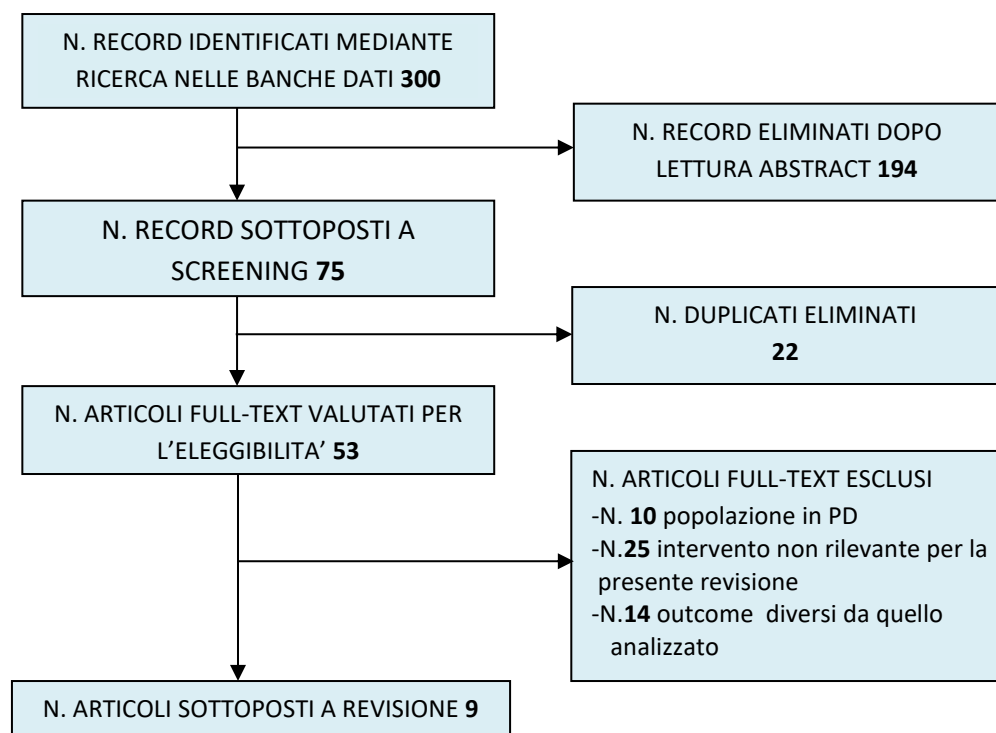


Figura 1. Diagramma di flusso (PRISMA guidelines)

rispetto alla media nazionale, dati confermati anche da altri centri dialitici¹¹ con prevalenza superiore al 13% nella popolazione dializzata. Questi dati vengono confermati anche da studi europei^{1,2}, presi in considerazione in questa revisione, dove due studi di coorte retrospettivi francesi^{13,14} consideravano rispettivamente 2336 pazienti con prevalenza del 5,5% (IC 95% 4,37- 6,23) e 1621 pazienti con prevalenza del 3,3% (IC 95% 2.4 -4.2), risultati simili confermati anche da un indagine¹⁵ condotta in Brasile su un campione 37.852 persone in trattamento dialitico che mostrava una prevalenza dell'infezione pari al 3.41% (95% CI 3.2-3.6). In tabella 1 sono riportati i dati di 7.832 pazienti in trattamento emodialitico COVID-19 positivi in cui sono stati analizzati esiti in termini di: prevalenza, evoluzione severa, mortalità e comorbidità

associate; gli studi vengono mostrati in tabella in base alla forza dell'evidenza mostrata. I dati sono stati ricavati principalmente, da systematic review, studi retrospettivi che includevano un gran numero di pazienti e 2 piccoli studi monocentrici. L'analisi statistica per la valutazione di severità della patologia, mortalità e comorbidità associate è stata effettuata attraverso un'analisi di diversi gruppi di popolazione selezionati in base alla tipologia di studio (studi prospettici e studi retrospettivi), confrontandoli con i risultati delle revisioni sistematiche individuate. Nella maggior parte degli articoli selezionati sono state specificate comorbidità associate al campione considerato, quali: ipertensione, obesità, patologie respiratorie e diabete, ovvero tutti fattori di rischio legati all'infezione da Sars-Cov-2 ma, nella maggior

parte degli articoli considerati, le due patologie principalmente associate erano diabete e ipertensione riportate in 5 articoli, per cui al fine di mantenere un'omogeneità degli studi analizzati ed evitare bias di selezione abbiamo considerato queste due comorbidità come outcome secondario. Successivamente dall'analisi degli articoli è emerso che solo due studi^{13,20} ponevano in relazione la correlazione tra queste due comorbidità ed entità dell'infezione (lieve-severa), per cui abbiamo utilizzato ai fini della determinazione dell'outcome secondario (associazione tra comorbidità ed entità dell'infezione da COVID-19) questi dati, dal quale è emerso una correlazione tra infezione da Sars-CoV-2 lieve e ipertensione arteriosa pari al 81,2% (IC 95% 77,34-85,06) e diabete pari al 53,5% (IC95% 41,2-64,9); analizzando i dati del campione di popolazione che avevano sviluppato un'infezione da Sars-CoV-2 severa la correlazione con l'ipertensione arteriosa era pari al 71,41% (IC 95% 63,6-79,1) mentre con il diabete mellito era pari al 60% (IC 95% 49,1-70,8) a dimostrazione che tali patologie preesistenti hanno una forte correlazione con lo sviluppo di tale patologia e che potrebbero influire negativamente nell'evoluzione dell'infezione da Sars-Cov-2.

Analizzando l'outcome primario, i risultati della nostra revisione, mostrano una correlazione con il rischio di sviluppare un'infezione da Sars-Cov-2 con esito severo nella popolazione di pazienti con insufficienza renale in trattamento emodialitico, pari al 37,1% (IC 95% 27-46,9) relativamente all'analisi effettuata su studi prospettici^{13,23} e del 44,4% (IC 95% 33,5-54,4) nell'analisi effettuata su studi retrospettivi^{20,21}, avvalorato da un altro dato indagato, ovvero l'indice di mortalità, anch'esso estremamente elevato con valore pari al 24,4% (IC 95% 12-36,7) dall'analisi

effettuata in studi prospettici^{13,20}, mentre risulta pari al 20,7% (IC 95% 16,9-24,4) dall'analisi effettuata in studi retrospettivi^{14,23,25}.

Infine abbiamo confrontato i risultati ottenuti dalla nostra revisione con i dati delle tre revisioni sistematiche^{20,21,22} analizzate e con studi pubblicati in letteratura precedentemente, arrivando alla conclusione che i risultati possono essere sovrapponibili a sostegno della tesi che la popolazione con insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico, andrebbe considerata come un gruppo di pazienti potenzialmente a rischio^{16,17,18} per lo sviluppo di una possibile infezione severa da Sars-CoV-2 e ad alto rischio di mortalità¹⁹.

CONCLUSIONI

Negli ultimi mesi, la pandemia da Sars-Cov-2 ha colpito duramente la popolazione affetta da patologie croniche, compreso i pazienti affetti da insufficienza renale. Questo campione di popolazione a causa dell'età elevata, alle numerose comorbidità e a uno stato d'immunodepressione risulta essere ad alto rischio di sviluppare l'infezione da COVID-19 associato a maggior probabilità di ricovero ospedaliero e decesso.

I dati analizzati hanno mostrato una percentuale di infezione nel gruppo di pazienti in emodialisi elevata, 3,55% (95% CI 3,34-3,76), rispetto alla prevalenza della popolazione generale. Bisogna specificare che tali dati sono influenzati da una distribuzione eterogenea sul territorio nazionale, dove la prevalenza è maggiore nelle regioni del Nord con picchi superiori al 10%, così come in altri paesi Europei e non dove tale distribuzione mantiene queste caratteristiche.

Andando a valutare l'evoluzione della patologia è emerso che nel sottogruppo di campione analizzato le infezioni da COVID-

19 con esito severo, ovvero che necessitano di ricovero per complicanze o trasferimento in ICU risulta avere una prevalenza elevata con una percentuale superiore al 37%.

Inoltre è emerso un altro dato significativo, ovvero la percentuale di letalità nei soggetti in trattamento emodialitico affetti da Sars-CoV-2, poiché la maggior parte degli articoli analizzati ha mostrato una letalità superiore al 20%, dato paragonabile ai risultati della nostra revisione e, considerando che nella popolazione generale in Europa tale indice si

attesta dal 3,8% in Italia sino a valori minori come in Svizzera con un 1,3% (report John Hopkins University 11/2020), tale valore appare estremamente elevato.

Sulla base degli articoli individuati e dai dati prodotti, è possibile concludere che i pazienti in emodialisi rappresentano un campione di popolazione a rischio di sviluppo di infezione da Sars-Cov-2 associata a esito severo e con una probabilità maggiore di prognosi infausta a conferma di quanto sta emergendo nel panorama degli studi clinici internazionali.

Approvazione comitato etico: non necessaria.

Ricerca sostenuta da ente finanziatore: no.

Conflitto d'interesse: l'autore dichiara che non sussiste conflitto d'interesse.

Autore	Setting	Studio	N° campione (Pt. COVID19+)	Età	Infezione grave	Mortalità	Comorbilità
Andhika R. et Al 2020 ²⁰	Europe, Usa e Canada, Asia	Systematic review	137 (Total 743 dialysis pt)	69 ±4.22	45.3% (62)	26.8% (38)	N.R
Henry BA. et Al 2020 ²¹	China	Systematic review	1389	61±6.4	30.3% (421)	N.R	N.R
Jagher K. et Al 2020 ²²	Europe	Systematic review	3160	0-64 (1088) 65-74 (857) ≥75 (1340)	N.R	21.0% (664)	Hypertension 24.3% (768) Diabetes 20.6% (651)
Lano G., et Al. 2020 ¹³	France	observational cohort study multicentric	122 2336 (total dialysis pt)	73.5 (64.2–81.2)	37% (45)	28% (31)	Hypertension 78% (95) Diabetes 52% (64) Obesity 20% (25) Chronic respiratory Illness and smoke 21% (26)
Bahat K., et Al 2020 ²⁰	Turkey	Obsevational prospective Monocentric study	25	60.5±15	40% (8)	20% (5)	Hypertension 76% (19) Diabetes 44% (11)
Pio-Abreau. A, et Al 2020 ¹⁵	Brazil	Retrospective Survey	1291 (total dialysis pt. 37.852 pt)	N.R	N.R	27,7% (357)	N.R
Zhang J. et Al 2020 ²³	China	Retrospective monocentric study	31	62.3±14.4	38.7% (12)	6.5% (2)	Hypertension 80.6% (25) Diabetes 19.4% (6)
Couchoud C., et Al 2020 ¹⁴	France	Retrospective multicentric	1621 (total dialysis pt. 48.669)	71.9 (60.8–81.0)	Non valutabile	21% (340) (13% <75 30% >75)	Diabetes 50.8% (823) Chronic respiratory Illness 15.5% (251) Obesity 26.6% (431)
Seidel M., et Al. 2020 ²⁵	Germany	Retrospective multicentric	56 (total dialysis pt. 755 pt.)	76 (69-82.8)	50% (28)	26.8% (15)	Hypertension 76.8% (43) Diabetes 44.6% (25)

Tabella 1: riassunto dei dati degli articoli scientifici analizzati

BIBLIOGRAFIA

1. WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270-273. PubMed:<https://pubmed.gov/32015507>. Full text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
3. Kamps BS, Hoffmann C, et al. Covid reference ITA ed.5. Steinhauser Verlag. 2020. <https://covidreference.com> (consultato 10-10-2020)
4. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, et al. (2020) Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci* 63: 457-460
5. Paudel SS. A meta-analysis of 2019 novel coronavirus patient clinical characteristics and comorbidities. *Research Square*. 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-21831/v1> [Accessed April 18, 2020, <https://www.researchsquare.com/article/rs-21831/v1>].
6. Mallapaty S. The coronavirus is most deadly if you are old and male. *Nature* vol.585 3 september 2020
7. Wang R, Liao C, He H, et al. COVID-19 in hemodialysis patients: a report of 5 cases. *Am J Kidney Dis*. 2020;76:141–143
8. G. Brunori, F Aucella, P. Messa, et Al. Seconda Indagine SIN su Covid 19 e impatto su pazienti dializzati e trapiantati , centri dialisi ed operatori nefrologici. *SIN* 2020
9. David Moher, Alessandro Liberati, Jennifer Tetzlaff. Linee guida per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi: il PRISMA Statement (2015). *Evidence Volume 7 Issue 6* e1000114
10. Quintiliani G., Reboldi G., Di Napoli A., et Al. Exposure to novel coronavirus in patients on renal replacement therapy during the exponential phase of COVID-19 pandemic: survey of the Italian Society of Nephrology. *Journal of Nephrology* (2020) 33:725–736 <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00794-1>
11. Zambrano C., Oliva V., Parenti E. et Al. La riorganizzazione dell'emodialisi durante l'emergenza COVID-19: report dai Centri Dialisi della provincia di Parma. *G Ital Nefrol* 2020 Anno 37 Volume 5 n° 4
12. Alp Ikizler T. COVID-19 in dialysis patients: adding a few more pieces to the puzzle. *Kidney International* (2020) 98, 17–19; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.032>
13. Lano G., Bracconier A, Bataille s., et Al. Risk factors for severity of COVID-19 in chronic dialysis patients from a multicentre French cohort. *Clinical Kidney Journal*, 2020, 878–888. doi: 10.1093/ckj/sfaa199
14. Couchoud C., Bayer F., Ayav C. Low incidence of SARS-CoV-2, risk factors of mortality and the course of illness in the French national cohort of dialysis patients. *Kidney International* (2020) doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.042

15. Pio-Abreu A., Mazza do Nascimento M., Vieira M. High mortality of CKD patients on hemodialysis with Covid-19 in Brazil. *Journal of Nephrology* (2020) 33:875 doi.org/10.1007/s40620-020-00823-z
16. Palmieri L., Agazio E., Andrianou X. Caratteristiche dei pazienti deceduti positivi all'infezione da SARS-CoV-2 in Italia. *Epicentro ISS. aggiornamento 13 novembre 2020*
17. Goicoechea M., Sanchez M., Macias C. COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. *Kidney International* (2020) 98, 27–34; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.031>
18. Hsu C., Weiner D. COVID-19 in dialysis patients: outlasting and outsmarting a pandemic. *Kidney International* (2020). <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.005>
19. Williamson, E. J. et al. Factors associated with COVID-19- related death using Open SAFELY. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4> (2020)
20. Andika r., Uang I., Wijaja I. Severity of COVID-19 in end-stage kidney disease patients on chronic dialysis. *Ther Apher Dial.* 2020;1–3. DOI: 10.1111/1744-9987.13597
21. Henry BM., Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *International Urology and Nephrology* (2020) <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02451-9>
22. Jager K., Kramer A, Chesnaye N. 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* (2020). <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.09.006>
23. Zhang J. ,Cao F., Wu S., et Al. Clinical characteristics of 31 hemodialysis patients with 2019 novel coronavirus: a retrospective study, *Renal Failure*, 42:1, 726-732. (2020) DOI:10.1080/0886022X.2020.1796705
24. Bahat K., Parmaksiz E., Sert S. The clinical characteristics and course of COVID-19 in hemodialysis patients. *Hemodialysis International* 2020; 24:534–540
25. Seidel M., Hölzer B., Appel H. Impact of renal disease and comorbidities on mortality in hemodialysis patients with COVID-19: a multicenter experience from Germany. *Journal of Nephrology* (2020) 33:871–874. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00828-8>