

Info Authors :

¹ Nefrologia e Dialisi Ospedale Santa Maria Misericordia
Azienda Ospedale di Perugia

² Membro del CD della Società Italiana di Nefrologia

Parole chiave:

COVID-19, nefropatia,
nefrologia, malattia renale

Keywords:

COVID-19, kidney failure,
kidney disease, nephrology

COVID19 E MALATTIA RENALE

F. Patera S.C.¹, G. Quintaliani²

RIASSUNTO

Il recettore per ACE2 e' stato individuato come la punta d'ingresso del Covid 19 nell'uomo.

Il sistema renina - angiotensina ha un ruolo cruciale nel danno cellulare dei distretti interessati.

In questa revisione mostriamo la prevalenza di malattia renale all'ammissione e lo sviluppo di una IR Acuta che si associano ad alta mortalità e morbilità.

La IRA e il rischio di morte sono più che raddoppiate passando da una classe 1 a 3 AKI.

Lo scopo è stato quindi di rivedere i recenti aggiornamenti su Covid 19 riguardanti il rene e la malattia renale nelle sue fasi e discutere dei trattamenti dialitici in questo campo.

ABSTRACT

Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) has been identified as a potential SARS- CoV receptor.

The renin-angiotensin system has a crucial role in severe acute lung injury and cell injury.

The high lethality of SARS-CoV infections, its enormous economic and social impact, fears of renewed outbreaks as well as the potential misuse of such viruses.

We show that prevalence of kidney disease on admission, and the development of acute kidney disease during hospitalization, is high and is associated with in-hospital mortality.

A similar pattern was seen for proteinuria, and for hematuria, although the risks were even higher for the latter.

For those with AKI, the risk of dying was almost doubled for stage 1 to more than quadrupled for stage 3.

Here, we review the most recent findings on the effects of SARS-CoV-2 infection on kidney diseases, including acute kidney injury, and examine the potential effects of ARBs on the outcomes of patients with COVID-19.

Lastly, we discuss the clinical management of COVID-19 patients with existing chronic renal disorders, particularly those in dialysis and with kidney transplants.

INTRODUZIONE

L'epidemia da SARS COV-2 grazie al suo diffondersi tumultuoso e alla grave crisi planetaria che sta provocando, ha portato ad un enorme sforzo nel campo della ricerca che coinvolge tanti aspetti, dalla ricerca di base in fisiopatologia, terapia e vaccini, fino alla ricerca epidemiologica e sociologica ⁽¹⁾.

In questo contesto è stato rilevato anche un coinvolgimento renale significativo che ogni giorno si arricchisce di nuovi dati e che coinvolge lo specialista nefrologo su più livelli.

Schematizzando è possibile racchiudere il rapporto SARS COV-2-Rene- Nefrologo in tre aree.

- 1) Il paziente con SARS CoV 2 che sviluppa insufficienza renale acuta (acute kidney injury (AKI))
- 2) Il paziente dializzato cronico a rischio di contagio e/o contagiato
- 3) Il trapiantato o il trapiantando renale a rischio di contagio e/o già contagiato c

IL PAZIENTE ACUTO

Dal punto di vista epidemiologico esistono lavori che riportano diverse percentuali di coinvolgimento renale.

Si tratta di studi che hanno disegni molto diversi, sia retrospettivi che prospettici e e che variano , ad esempio, per la lunghezza del periodo di osservazione, per cui bisogna trarre delle conclusioni con discreta cautela.

Un lavoro recente, retrospettivo, che ha incluso 193 pazienti a Wuhan , ha mostrato che in 4 settimane di osservazione la presenza di un danno acuto renale secondo i criteri KDIGO (i più utilizzati allo stato attuale per la diagnosi di AKI) era praticamente nulla . Erano però presenti pochi casi gravi di ARDS in corso di COVID-19 e la mediana dell'età era di 53 aa quindi piuttosto bassa ⁽²⁾.

Al contrario un lavoro più ampio di Cheng et al. Ha riportato che in 710 pazienti di età mediana di 63 aa, 367, uomini, e 334 donne, era presente un coinvolgimento renale significativo a vari livelli.

Si rilevava infatti la presenza, all'ingresso in ospedale, di una proteinuria significativa nel 43,9%, un' ematuria del 26,7%, un rialzo dell'azotemia del 14% e un aumento della creatina plasmatica del 13,3%.

Durante il ricovero il 5,1 % dei pazienti sviluppava insufficienza renale acuta (AKI) secondo criteri KDIGO.

Il dato più interessante riguarda la mortalità intraospedaliera che risultava significativamente aumentata grazie a tutte le alterazioni renali descritte dalla proteinuria, all'ematuria, fino agli stadi più gravi di AKI (stadio III).

Il dato era aggiustato per fattori confondenti quali età comorbidità, gravità della malattia e sesso ⁽³⁾.

Altri lavori riportano una incidenza di AKI che aumenta all'aumentare della gravità complessiva del paziente, ovvero dal 28% fino al 66% in un lavoro di Li et al ⁽⁴⁾ mentre in un lavoro di Zu et al si passa da un 5,3% complessivo fino al 38% negli stadi più gravi di COVID ⁽⁵⁾ .

Dal punto di vista patogenetico un paziente con COVID può sviluppare AKI per molti motivi. Si tratta di cause prettamente funzionali (pre-renale) quali la disidratazione, l'assunzione di ACE inibitori con diarrea (uno dei sintomi principali di COVID) ecc, oppure grazie all'effetto diretto sul rene. La recente scoperta del virus a livello renale ha evidenziato come, secondo Areila Benigni del mario negri, "i danni ai reni, al fegato, al cuore, al cervello, che si ritenevano conseguenza del malfunzionamento dei polmoni, del ridotto apporto di ossigeno, sono invece causa diretta del virus".

Come nei polmoni, anche nel rene il virus "danneggia la superficie dei vasi sanguigni, facendo staccare le cellule, creando dei forellini", spiega Benigni.

Il sangue coagula per ripararli e si crea l'infiammazione, con la risposta del sistema immunitario.

“Questo accade in particolare nel filtro renale, le cui maglie si allargano lasciando passare le proteine nelle urine”.

Non è un caso che il 30, 40 per cento dei pazienti gravi accusi anche insufficienza renale. “Una persona intubata che debba essere anche dializzata comporta un grosso problema” ⁽⁶⁾.

Basti pensare che livello dell'endotelio renale al pari del polmone, del cervello e del tessuto cardiaco, sono presenti in grande quantità i recettori ACE2 ⁽⁷⁾.

A sostegno di ciò un lavoro autoptico su 26 casi ha mostrato come rilevi principali un danno endoteliale a livello glomerulare e dei capillari peri-tubulari, la presenza di aggregati eritrocitari intracapillari, una necrosi/degenerazione delle cellule del tubulo prossimale, il tutto corredato da una estesa infiltrazione mono-leucocitaria interstiziale. Alla microscopia elettronica inoltre era possibile rilevare parti di virus a livello delle cellule tubolari. In particolare della proteina S (Spike). Se la gravità del paziente aumenta, parallelamente aumentano le cause di AKI ⁽⁸⁾.

Infatti, la ormai nota tempesta citochinica che già in passato, nei modelli di sepsi aveva dimostrato di coinvolgere direttamente il rene tramite squilibri regionali della perfusione che provocano disfunzione renale, potrebbe contribuire anche in questo contesto, al danno renale ⁽⁹⁾.

Se poi il paziente va in shock ed in multi-organ failure (MOF) e/o CID con relativa ipoperfusione d'organo, la probabilità di AKI aumenta.

Esistono poi altri motivi meno “scontati” quali ad esempio la stessa intubazione che causa uno squilibrio pressorio addomino/toracico che porta ad alterazione della perfusione a livello renale.

La stessa ipossia in corso di ARDS può determinare AKI. Infine esiste il cosiddetto “cross-talk” tra rene polmone e cuore (e recentemente cervello) per cui un danno di un organo può portare a danno a distanza negli altri organi.

Quindi l'influenza negativa tramite la secrezione di cito e chemochine da parte di un organo in sofferenza (in questo caso il polmone con ARDS), si ripercuote a distanza su un altro organo (in questo caso prevalentemente cuore rene e cervello) che porta alla compromissione di entrambi ^{(10) (11)}.

Sono riportate inoltre anche nel 15% dei casi di COVID 19 in terapia intensiva rhabdmiolisi grave, altra possibile causa di AKI.

Per quanto riguarda la tossicità renale da farmaci che è sempre in “agguato” nella pratica clinica di pazienti così complessi, non si segnalano per il momento significative alterazioni della funzione renale con gli antivirali in uso, i quali hanno un metabolismo ed una eliminazione prevalentemente epatica.

Alcuni di questi sono però in fase sperimentale o somministrati per uso compassionevole, per cui i dati disponibili ad oggi sono del tutto inadeguati per trarre conclusioni valide a riguardo ⁽¹²⁾.

Dal punto di vista terapeutico, i pazienti con AKI e COVID 19 hanno diverse possibilità.

A seconda della gravità ci sono pazienti per i quali è necessaria solamente una terapia medica (in particolare l'ottimizzazione del bilancio idrico, la terapia diuretica, la nutrizione e l'attenzione ad i farmaci nefrotossici), e pazienti che hanno un'AKI grave che necessita di terapia sostitutiva renale extracorporea. Bisogna tenere presente però che il paziente con AKI e COVID 19 ha un obiettivo terapeutico diverso rispetto al paziente che ha un'AKI di altra natura.

Le tecniche extracorporee oltre alla depurazione delle tossine uremiche (più di 100 quelle conosciute), sono in grado di rimuovere anche molecole di diversa natura come farmaci tossici e come le citochine.

In questo contesto proprio la rimozione delle citochine dal sangue potrebbe essere un obiettivo terapeutico fondamentale al pari della terapia anti recettoriale (tocilizumab per IL-6R) per cui potremmo utilizzare modalità “classiche” e modalità che sfruttano principi diversi da quelli classici.

Le modalità “classiche” da sempre usate nei pazienti critici, sono modalità a bassa efficienza protratte per molte ore (SLEDD-f (slow continuous low efficient dialysis -filtration), o in maniera continua (CVVH, CHHDF, ovvero slow continuous veno-venous hemodialfiltration o hemofiltration,) esse basano la depurazione essenzialmente su due principi: quello diffusivo (dialisi) e quello convettivo (emofiltrazione), o, come più spesso avviene, la combinazione dei due.

A seconda delle tecniche è possibile la rimozione di diverse molecole tossiche, tra le quali le citochine (IL-6, IL 8, - IL 10 ecc..) con il processo convettivo ad alti volumi ⁽¹³⁾.

Le tecniche extra-corporee basate su altri principi chimico/fisici, sfruttano l'adsorbimento, ovvero il passaggio del sangue intero attraverso un filtro che contiene delle resine polimeriche che intrappolano le molecole da rimuovere, permettendo così al sangue di depurarsi da queste molecole e di ritornare “pulito” al paziente.

Ci sono diversi tipi di filtri, alcuni permettono tutte le modalità contemporaneamente (diffusione, convezione, adsorbimento), altri invece sono esclusivamente degli adsorbitori per cui possono essere utilizzati in serie con un filtro diffusivo/convettivo classico, o da soli.

Queste tecniche meno “convenzionali” sono da tempo oggetto di studio nella sepsi, nelle intossicazioni ed altri contesti quali, ad esempio, la citochine storm syndrome (CRS) che si associa alla terapia ematologica con le CAR-T.

In tutti questi lavori sono state rilevate concentrazioni di IL-6 significativamente minori dopo l'utilizzo delle tecniche descritte, con relativo miglioramento del paziente ^{(14) (15) (16) (17)}.

In Cina è stata efficacemente utilizzata una metodica nata per la purificazione nei pazienti con insufficienza epatica.

Essa si basa sulla separazione del plasma dalla parte corpuscolare del sangue in un filtro specifico, la percolazione di questo attraverso una cartuccia con resina e la restituzione del plasma purificato assieme alla parte corpuscolata, al paziente.

Questa tecnica permette un'efficace rimozione di molecole ad alto peso molecolare come le interleuchine⁽¹⁸⁾.

In ogni caso non ci sono ad oggi dati forti che pongano una evidenza chiara sull'utilizzo di tecniche diverse da quelle classiche.

Infatti il razionale per il loro utilizzo deriva da studi in contesti diversi dal COVID 19, per cui, al momento l'utilizzo è lasciato ed esperienze dei vari centri e alle necessità del singolo caso. Alcune realtà italiane hanno messo a disposizione alcuni protocolli derivati dalla loro esperienza⁽¹⁹⁾.

Sarà opportuno esaminare eventuali dati numericamente adeguati per trarre delle conclusioni a riguardo.

Si può però pensare che In questo momento rappresentano comunque, al pari di altri farmaci come il tocilizumab o l'anakinra o il sirolumab anch'essi non sostenuti da una solida evidenza di efficacia, una possibilità che, vista la gravità dell'epidemia, potrebbe rappresentare uno strumento terapeutico in più.

L'outcome dei pazienti con AKI e COVID è purtroppo negativo con tassi di mortalità elevati attorno anche al 60-80% ^{(3) (20) (21)}.

Come ogni caso di AKI sarà fondamentale il follow up per i pazienti con COVID e AKI che sono sopravvissuti.

Avere un'AKI è infatti correlato ad un aumentato rischio di mortalità e morbilità a medio e lungo termine ⁽²²⁾.

PAZIENTI CON NEFROPATIA CRONICA

Allo stato attuale ci sono pochi dati riguardanti i pazienti con IRC.

La Malattia Renale Cronica è descritta come comorbidità in numerose casistiche epidemiologiche.

Un aspetto interessante e molto importante ha riguardato l'utilizzo di farmaci di uso corrente nella pratica nefrologica, ovvero farmaci ACEi e/o ARBs⁽²³⁾.

Il nesso ipotizzato è il seguente: Il SARS COV 2 entra nelle cellule attraverso i recettori ACE2, diffusi sugli endoteli di polmone cuore rene cervello ed altri distretti.

L'ACE 2 infettato subisce una down regulation come meccanismo protettivo.

Visto che l'ACE 2 sintetizza angiotensina 1-7 che è vasodilatatrice ed antinfiammatoria e protegge la cellula, la down regulation porta ad una minor produzione di ANG1.7 in favore del precursore, ovvero ANG

II (1-8) che ha attività di vasocostrizione e pro-infiammatoria con conseguente danno cellulare.

I farmaci ACEi portano ad una riduzione della formazione di ANG II 1-8 e i Sartani antagonizzano l'azione dell'ANG II, legandosi al suo recettore AT 1.

Questo porta ad un meccanismo protettivo.

D'altra parte è dimostrato che questi farmaci portano alla up-regolazione del recettore ACE2, potendo facilitare l'attacco alla cellula da parte del SARS COV-2^{(24) (25)}.

Le implicazioni pratica quindi sono poco chiare, infatti soprattutto all'inizio dell'epidemia era presente un'indecisione sulla sospensione o meno dei farmaci come atto preventivo.

Tuttavia, non essendoci nessuna evidenza a riguardo, alcune società scientifiche come la Società Italiana di Ipertensione, non consigliava la sospensione di tali farmaci.

Questa posizione, a posteriori, è stata adeguata, infatti studi successivi sia molecolari che epidemiologici confermavano non solo l'assenza di rischi nell'utilizzo di ACEi e ARBs ma addirittura un ruolo protettivo. Ad esempio, uno degli ultimi lavori, riporta la casistica di 1128 pazienti ipertesi paziente di cui 174 trattati con ACEi e ARB.

I pazienti nel gruppo trattato, svilupparono una malattia da COVID 19 grave in una percentuale significativamente minore rispetto ad altri pazienti

ipertesi trattati con altri farmaci.

Questo dato è confermato anche dopo confronto con propensity score, metodo che conferisce più solidità al dato⁽²⁶⁾.

Un'altra grande sfida nel corso di questa epidemia che ha coinvolto la comunità Nefrologica, è stata la ri-organizzazione del programma di dialisi extracorporea per i pazienti affetto ad insufficienza renale terminale.

Si tratta di un tipo di paziente che può essere un "cavallo di Troia" del Virus sia verso l'ambulatorio di emodialisi, provenendo dal domicilio, sia verso i pazienti stessi del paziente, potendo egli riportare l'infezione tra le mura domestiche dalla dialisi.

Si tratta di una persona che, per definizione, dovendosi recare presso il centro dialisi alcune volte alla settimana, non può aderire pienamente alle misure di distanziamento sociale imposte dalla legge vigente.

Il paziente uremico ha anche un'altra particolarità.

Lo stato di immunodepressione conferito dall'uremia permette al virus una estrinsecazione subdola, con sintomi sfumati e contemporaneamente un replicazione veloce e più fatale che in altri pazienti.

LA SIN ha riportato dei dati preliminari, aggiornati fine aprile 2020, che hanno mostrato una percentuale di contagi nella popolazione dialitica su tutto il territorio nazionale di circa il 3%. Naturalmente la percentuale varia a seconda della prevalenza del virus nelle diverse regioni. La mortalità nei pazienti positivi ricoverati con IRC terminale è stata attorno al 35% ben più alta che nella popolazione generale⁽²⁷⁾.

La SIN ha quindi elaborato dei protocolli simili ad con altre società ed enti internazionali, volti a limitare il più possibile il contagio dei pazienti dializzati⁽²⁸⁾.

Il percorso può essere così riassunto

- Sensibilizzazione delle famiglie e del paziente stesso ed istruzione sui sintomi sospetti
- Triage telefonico alcune ore prima della seduta dialitica

- Sensibilizzazione dei trasportatori sui sintomi sospetti e riduzione dei pazienti trasportati dallo stesso mezzo
- Misurazione temperatura corporea all'ingresso e saturazione e domande su sintomi sospetti.
- Il paziente deve indossare mascherina almeno chirurgica, deve lavarsi le mani all'ingresso ed il braccio della fistola
- Il personale è provvisto almeno di mascherina chirurgica e attua strette misure igieniche delle mani ecc..
- Se il paziente ha sintomi sospetti dovrebbe essere "intercettato" prima dell'arrivo in ambulatorio dialisi e venire così dirottato in ambienti contumaciali per pazienti dubbi dove viene fatto il tampone.

Resta in questi ambienti fino a negatività certa dei test.

Gli ambienti "dei dubbi" sono trattati con sanificazione apposita ed il personale è fornito di tutti i DPI al massimo livello di sicurezza, diversi percorsi di accesso del paziente e smaltimento del materiale con protocollo apposito.

In pratica si considera un paziente dubbio come positivo fino a prova contraria (ma ovviamente non viene dializzato assieme ai pazienti già certamente positivi).

Se il test è positivo, il paziente deve essere dializzato nelle sale contumaciali per positivi che sono fornite di DPI al massimo livello, sanificazione apposita, e tutti i presidi analoghi agli ambienti prima descritti. In alcune Aziende Sanitarie come la ASL 1 Umbria, i pazienti positivi vengono dializzati presso i COVID HOSPITAL, ovvero Ospedali interamente convertiti all'assistenza completa di questi pazienti.

Per quanto riguarda il paziente in follow-up nefrologico generale, terapia conservativa, dialisi peritoneale ed emodialisi domiciliare, essendo per definizione un paziente che può essere seguito a domicilio o se, in dialisi, li eseguire il trattamento, accede all'ambulatorio solo per motivi urgenti ed indifferibili⁽²⁹⁾.

TRAPIANTO

Un dato molto importante è che il programma di Trapianto di Rene non è stato mai fermato dal Centro Nazionale Trapianti (CNT), questo ha permesso un consistente numero di trapianti nonostante l'epidemia. Solo alcuni programmi di trapianto da vivente, essendo un intervento "programmato" sono stati sospesi⁽³⁰⁾.

Per quanto riguarda la gestione ambulatoriale, il paziente accede all'ambulatorio solo per visite indifferibili e/o prelievi (es li livelli dei farmaci nel sangue). Inoltre è invitato a segnalare tempestivamente eventuali sintomi e segni sospetti.

Il paziente trapiantato è un paziente fragile, basti pensare allo stato di immunodepressione e di relativa anergia linfocitaria dato dai farmaci anti-rigetto, che si somma alla linfocitopenia data dall'infezione da SARS-COV-2.

La letteratura che riguarda il paziente trapiantato di rene ed il COVID 19 è ancora scarsa.

Le due esperienze più significative sono quelle di Brescia e quella del St Geroge Hospital di Londra. L'aspetto interessante è l'approccio diverso alla terapia immunosoppressiva⁽³¹⁾.

Nell'esperienza Bresciana la terapia immunosoppressiva veniva sospesa e sostituita con alte dosi di steroide.

I farmaci antivirali venivano erogati come nella popolazione generale e il Tocilizumab veniva utilizzato in 6 pazienti (di questi 2 morti, 1 stazionario, 1 dimesso, altri 2 migliorati quanto a fabbisogno di O2 terapia). Complessivamente però la mortalità è stata di 5 casi su 20 (25%), sensibilmente più alta rispetto alla popolazione generale⁽³²⁾.

Nella esperienza del St George Hospital la terapia immunosoppressiva veniva invece mantenuta e ad essa venivano aggiunti i farmaci antivirali.

Questo lavoro ha incluso 7 pazienti di cui uno

deceduto (mortalità del 14%).

2 pazienti sono stati trattati a domicilio, configurando probabilmente un cluster di pazienti meno gravi rispetto ai pazienti Bresciani.

In entrambi i casi i livelli di immunosoppressione venivano controllati più assiduamente per gestire le interazioni farmacologiche con gli antivirali.

Il dato fondamentale però è che, almeno allo stato attuale, la prognosi per questi pazienti è severa.

Tuttavia la maggior parte dei gruppi trapiantologici e la comunità Nefrologica sono concordi nel dire che la numerosità dei casi è, come possibile dedurre dai lavori sopra riportati, troppo bassa per descrivere adeguatamente il comportamento del virus e la gestione dell'infezione nei soggetti portatori di trapianto di rene.

CONCLUSIONI

L rapporto tra SARS- COV-2 e Rene è come abbiamo visto, un rapporto con tante implicazioni.

Il Nefrologo è uno degli specialisti più coinvolti da questa epidemia in tanti aspetti non solo clinici ma anche organizzativi e logistici.

Inoltre, come abbiamo visto nei trattamenti avanzati nei pazienti acuti, la competenza Nefrologica potrebbe contribuire significativamente non solo alla gestione della problematica renale in se, ma alla gestione in toto del paziente con COVID 19 ed al miglioramento dell' outcome generale.

BIBLIOGRAFIA

1. Viglione G. Tens of thousands of scientists are redeploying to fight coronavirus. *Nature*. 2020 Mar 27
2. Wang L, Li X, Chen H, Yan S, Li D, Li Y, Gong Z. Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China. *Am J Nephrol*. 2020 Mar 31:1-6..
3. Cheng Y, Luo , Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 Mar 20. pii: S0085-2538(20)30255-6.
4. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, et al. (2020) Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. *medRxiv:2020.02.08*.
5. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 395:1054-1062.
6. <https://www.ilgiorno.it/bergamo/cronaca/virus-rene-1.5139433>
7. Ronco C., Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Apr 9.
8. Hua Su, Ming Yang, Cheng Wan, Li-Xia Yi, Fang Tang, Hong-Yan Zhu, Fan Yi, Hai-Chun Yang, Agnes B. Fogo, Xiu Nie and Chun Zhang Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China *Kidney Int*. 2020 Apr 9.
9. Claudio Ronco , Thiago Reis, Silvia De Rosa , Coronavirus Epidemic and Extracorporeal Therapies in Intensive Care: si vis pacem para bellum *Blood Purif* March 2020
10. Damon M, Clec'h C., Adrie C, Argaud L., Allaouchiche B., Azoulay E., Bouadma L., Garrouste-Orgeas M., Haouache H., Schwebel C., Goldgran-Toledano D., Khallel H., Dumenil AS, Jamali S, Souweine B., Zen Fi, Cohen Y., Timsit JF Acute Respiratory Distress Syndrome and Risk of AKI among Critically Ill Patients *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Aug 7; 9(8): 1347-1353.
11. Panitchote A, Mehkri O, Hastings A, Hanane T, Demirjian S, Torbic H, Mireles-Cabodevila E, Krishnan S, Duggal A. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019 Jul 1;9(1):74.
12. Hassan Izzedine 1 , Kenar D Jhaveri 2 , Mark A Perazella COVID-19 Therapeutic Options for Patients With Kidney Disease *Kidney Int* . 2020 Mar 30;S0085-2538(20)30349-5.
13. Honore PM, Hoste E, Molnár Z, Jacobs R, Joannes-Boyau O, Malbrain MLNG, Forni LG. Cytokine removal in human septic shock: Where are we and where are we going? *Ann Intensive Care*. 2019 May

14. Turani F, Barchetta R, Falco M, Busatti S, Weltert L. Continuous Renal Replacement Therapy with the Adsorbing Filter oXiris in Septic Patients: A Case Series. *Blood Purif.* 2019;47 Suppl 3:1-5.
15. Ronco C, Reis T, De Rosa S Coronavirus Epidemic and Extracorporeal Therapies in Intensive Care: si vis pacem para bellum *Blood Purif.* 2020 Mar 13:1-4.
16. Stahl K, Schmidt BMW, Hoepfer MM3, Skripuletz T, Möhn N, Beutel G, Eder M, Welte T, Ganser 9, Falk CS, Koenecke C, David S Extracorporeal cytokine removal in severe CAR-T cell associated cytokine release syndrome. *J Crit Care.* 2020 Feb 19;57:124-129
17. Bottari G, Merli P, Guzzo I, Stoppa F, Ruggeri A, Di Nardo M, Del Bufalo F, Galaverna F, Corrado C, Locatelli F. Multimodal Therapeutic Approach of Cytokine Release Syndrome Developing in a Child Given Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cell Infusion. *Crit Care Explor.* 2020 Jan 29;2(1)
18. Yimin Zhang a, Liang Yu a, LingLing Tang b, Mengfei Zhu b, Yanqi Jin a, Zhouhan Wang a, Lanjuan Li a, A Promising Anti-Cytokine-Storm Targeted Therapy for COVID-19: The Artificial-Liver Blood-Purification System *Engineering (Beijing).* 2020 Mar 20
19. <https://sinitaly.org/coronavirus/>
20. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang Whet al China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-1720.
21. Effect of continuous renal replacement therapy on all-cause mortality in COVID-19 patients undergoing invasive mechanical ventilation: a retrospective cohort study Yi Yang*, Jia Shi*, Shuwang Ge*, Shuiming Guo, Xue Xing, Yanan Wang, Anying Cheng, Qingquan Liu, Junhua Li, Yong Ning, Fan He#, Gang Xu *MedRxiv* March 20, 2020
22. See EJ, Jayasinghe K, Glassford N, Bailey M, Johnson DW, Polkinghorne KR, Toussaint ND, Bellomo R Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure. *Kidney Int.* 2019 Jan;95(1):160-172.
23. Luca Perico 1 , Ariela Benigni 1 , Giuseppe Remuzzi Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? *The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade* 3. 2020 Mar 23;1-9.
24. Muthiah Vaduganathan, M.D., M.P.H., Orly Vardeny, Pharm.D., Thomas Michel, M.D., Ph.D., John J.V. McMurray, M.D., Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., and Scott D. Solomon, Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19 *N Engl J Med* 2020; 382:1653-1659
25. Verdecchia P, Reboldi G, Cavallini C, Mazzotta G, Angeli F. ACE-inhibitors, angiotensin receptor blockers and severe acute respiratory syndrome caused by coronavirus. *G Ital Cardiol (Rome).* 2020 May;21(5):321-327
26. Peng Zhang , LiHua Zhu , Jingjing Cai et al: Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19 *Circulation Research.* Originally published 17 Apr 2020
27. <https://sinitaly.org/wp-content/uploads/2020/05/2-Survey-Covid-19-SIN-1.pdf>
28. Carlo Basile, Christian Combe, Francesco Pizzarelli, Adrian Covic, Andrew Davenport, Mehmet Kanbay, Dimitrios Kirmizis, Daniel Schmeditz, Frank van der Sande, Sandip Mitra on behalf of the EUDIAL Working Group of ERA-EDTAR Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres. *Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 35, Issue 5, May 2020,*
29. Giuseppe Rombolà , Marco Heidempergher , Luciano Pedrini , Marco Farina , Filippo Aucella , Piergiorgio Messa , Giuliano Brunori 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 2020 *J Nephrol .* 2020 Apr;33(2):193-196.
30. <http://www.trapianti.salute.gov.it/trapianti/dettaglioComunicatiNotizieCnt.jsp?lingua=italiano&area=cnt&menu=media&sottomenu=news&id=545>
31. P. Toby Coates, Germaine Wong, Tilman Drueke, Brad Rovin, Pierre Ronco, Early experience with COVID19 in kidney transplantation *Kidney International (2020) -, Apr 9 2020*
32. Alberici F, Delbarba E, Scolari F. et al A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia *Kidney Int, April, 9, 2020*
33. Banerjee D, Popoola J, Shah S, Ster IC, Quan V, Phanish M. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2020 Apr 9 2020