

SPECIFICITY OF COVID-19 IN PATIENTS UNDERGOING MAINTENANCE HEMODIALYSIS

SPECIFIČNOST KOVID-19 KOD BOLESNIKA NA HRONIČNOM PROGRAMU LEČENJA HEMODIJALIZAMA

Voin Brković^{1,2}, Milan Radović^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za nefrologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: voin.brkovic@gmail.com

Abstract

During the COVID-19 pandemic, more than 585 million people worldwide have been infected with this virus, and over 6,4 million have died due to the infection. Similar to other infectious diseases, the implementation of personal hygiene, reduction of social contact, maintaining physical distance, and the isolation of infected patients are crucial in preventing the spread of the infection. However, the development of vaccines and active immunization are essential in preventing the spread of this highly contagious disease. Considering the health, sociological, and economic significance of the COVID-19 pandemic, various types of vaccines against the SARS-CoV-2 virus have been developed.

Patients undergoing maintenance hemodialysis (HD) are at an elevated risk of SARS-CoV-2 infection primarily due to frequent comorbidities, impaired immune system function, and the inability to reduce social contacts because of the necessity to attend the dialysis center at least three times a week. The efficacy and safety of vaccines against the SARS-CoV-2 virus have been investigated and evaluated in numerous studies involving the general population, while relatively few studies have been conducted among dialysis patients. According to current knowledge, dialysis patients exhibit a weaker and slower immune response to administered vaccines compared to individuals with preserved overall renal function. On the other hand, in the cohort of patients on maintenance hemodialysis, factors such as age, diabetes, and the use of immunosuppressive therapy contributed to the development of lower antibody titers against the SARS-CoV-2 virus after active immunization. Considering the vulnerability, exposure, and reduced resistance to infections in dialysis patients, it is crucial to administer adequate vaccination against the SARS-CoV-2 virus in these patients.

Keywords:

COVID-19,
COVID-19 vaccines,
immunocompromised
patients,
hemodialysis

Sažetak

Tokom pandemije kovid-19 više od 585 miliona ljudi širom sveta je zaraženo ovim virusom, a preko 6,4 miliona je preminulo usled infekcije. Poput drugih zaraznih bolesti, za sprečavanje širenja infekcije od velikog značaja su primena lične higijene, smanjenje socijalnog kontakta, držanje fizičke distance i izolacija zaraženih bolesnika. Međutim, razvoj vakcina i aktivna imunizacija su od suštinskog značaja u sprečavanju širenja ove visokozarazne bolesti. Imajući u vidu zdravstveni, sociološki i ekonomski značaj pandemije kovid-19, razvijeno je više vrsta vakcina protiv SARS-CoV-2 virusa.

Pacijenti na hroničnom programu lečenja hemodijalizom (HD) pod povišenim su rizikom od infekcije SARS-CoV-2 virusom, pre svega zbog čestih pridruženih oboljenja, poremećene funkcije imunog sistema i nemogućnosti smanjenja socijalnih kontakata zbog neophodnosti odlaska u dijalizni centar najmanje tri puta nedeljno. Efikasnost i bezbednost vakcina protiv SARS-CoV-2 virusa je ispitivana i evaluirana u brojnim studijama koje su obuhvatale opštu populaciju, dok je relativno malo studija sprovedeno među dijaliznim bolesnicima. Po dosadašnjim saznanjima, kod dijaliznih bolesnika je utvrđen slabiji i sporiji imunološki odgovor na primenjene vakcine u poređenju sa osobama sa očuvanom globalnom bubrežnom funkcijom. S druge strane, u kohorti bolesnika na hroničnom programu hemodijalize starija starosna dob, prisustvo dijabetesa i primena imunosupresivne terapije bili su faktori koji su doprineli stvaranju nižeg titra antitela na SARS-CoV-2 virus nakon aktivne imunizacije. Imajući u vidu vulnerabilnost, izloženost i smanjenu otpornost na infekcije dijaliznih bolesnika, veoma je važno primeniti adekvatnu vakcinaciju protiv SARS-CoV-2 virusa kod ovih bolesnika.

Ključne reči:

kovid-19,
kovid-19 vakcina,
imunološki odgovor,
pacijenti na hemodijalizi

Uvod

Prvi slučaj obolevanja od kovid-19 registrovan je u kineskom gradu Vuhanu 8. decembra 2019. godine (1). Imajući u vidu brzo širenje infekcije i veliki broj novoza-raženih bolesnika, Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je 11. marta 2020. god. proglasila pandemiju kovid-19 (2). Po podacima SZO, zaključno sa 11. avgustom 2022. god. registrovano je 585.086.861 inficiranih osoba, a 6.422.914 bolesnika je preminulo usled kovid-19 (3). U Republici Srbiji je prvi slučaj kovid-19 registrovan 6. marta 2020. godine. Po podacima Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, zaključno sa 11. avgustom 2022. god. u Republici Srbiji ukupno je registrovano 2.191.562 bolesnika zaraženih SARS-CoV-2 virusom, a preminulo je 16.409 pacijenata (4).

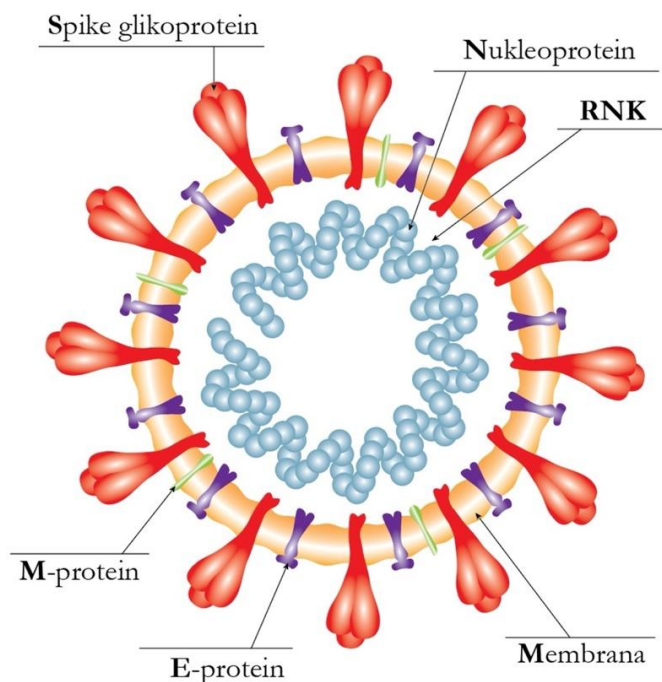
S obzirom na masovnost zaražavanja i brzinu širenja, kovid-19 predstavlja globalan zdravstveni problem koji je inicirao mnoga istraživanja na polju biomedicinskih nauka. Ispitivana je efikasnost brojnih antivirusnih i antiinflamatornih lekova, ali je većina pokazala neadekvatnu učinkovitost. Među uspešnijim antivirusnim lekovima, remdesivir je pokazao efikasnost u smanjenju težih respiratornih simptoma i skraćenja hospitalnog lečenja (5). Primena kortikosteroida u terapiji, pre svega deksametazona, poboljšala je ishode hospitalizovanih pacijenata od kovid-19 sa kliničkom slikom respiratorne insuficijencije (6). Takođe, dokazana je efikasnost primene monoklonskih antitela u redukciji morbiditeta i mortaliteta od kovid-19 (7). Međutim, osnovna i najefikasnija preventivna medicinska mera u sprečavanju nastanka i širenja infekcije je aktivna imunizacija vakcinom.

SARS-CoV-2 virus

Koronavirusi pripadaju potporodici *Coronavirinae* iz porodice *Coronaviridae*, a potporodica sadrži četiri roda: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* i *Deltacoronavirus*. Međunarodni komitet za taksonomiju virusa (engl. *International Committee on Taxonomy of Viruses*) februara 2020. god. novom virusu dodelio je ime SARS-CoV-2 (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), a Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je bolest koju izaziva SARS-CoV-2 nazvala kovid-19 (engl. *Coronavirus Disease 2019*) (8). Genom koronavirusa (27 - 32 kb) jednolančana je pozitivna RNK (+ssRNA). Nukleokapsidni protein (N) formira kapsid izvan genoma, a genom je dalje upakovan u omotač koji je povezan sa tri strukturna proteina: membranskim proteinom (M), *spike* proteinom (S) i proteinskim omotačem (E) (9) (slika 1).

Kliničke karakteristike bolesnika na hroničnom programu hemodijalize

Hronična bubrežna slabost (HBS) predstavlja abnormalnost strukture ili funkcije bubrega koja traje duže od tri meseca i utiče na zdravlje ljudi. Progresivna je bolest i u svom krajnjem stadijumu zahteva lečenje nekom od metoda zamene bubrežne funkcije (10). Procenjuje se da je 2017. god. 843,6 miliona ljudi širom sveta bolovalo od HBS, dok 0,1% svetske populacije boluje od terminalnog stadijuma bubrežne slabosti (11). U Srbiji je incidencija bolesnika sa terminalnim stadijumom HBS 2019. god. bila 511 bolesnika (82/milion stanovnika), dok je prevalencija iznosila 5.495 bolesnika (879/milion stanovnika). Hemodijaliza je u Srbiji najzastupljeniji vid lečenja



Slika 1. Shematski prikaz SARS-CoV-2 virusa sa strukturnim karakteristikama

bolesnika sa terminalnim stadijumom HBS i tokom 2019. god. 3350 bolesnika je lečeno ovim vidom zamene bubrežne funkcije, što predstavlja 61,0% svih bolesnika u terminalnoj fazi HBS (12).

Hronična bubrežna slabost je nezavisan i jedan od najznačajnijih prediktora kardiovaskularnih (KV) oboljenja (13). U poređenju sa osobama koje boluju od dijabetesa, KV oboljenja se kod dijaliznih bolesnika javljaju tri puta češće. S druge strane, smrtnost od kardiovaskularnih bolesti je 8,8 puta veća kod dijaliznih bolesnika u odnosu na opštu populaciju. Gotovo 40% bolesnika sa terminalnom HBS, lečenih hemodijalizom, umre od KV bolesti (14).

Bolesnici sa HBS, posebno u uznapredovalim stadijumima bolesti, imaju poremećenu funkciju imunog sistema koja se ogleda u povećanom proinflamatornom stanju i smanjenom imunološkom odgovoru na infekcije i malignitete (15, 16). Upravo zbog smanjenog imunološkog odgovora na infektivne agense, infekcije predstavljaju dominantan uzrok hospitalizacije hemodijaliznih bolesnika. Rizik od nastanka infektivnog oboljenja kod ovih bolesnika je osam puta veći nego kod osoba sa očuvanom bubrežnom funkcijom. Procenjuje se da je 8 - 15% svih smrtnih ishoda dijaliznih bolesnika prouzrokovano infekcijama. Podložnost virusnim infekcijama je takođe značajno veća kod ovih bolesnika u poređenju sa opštom populacijom (17).

Epidemiološki rizici dijaliznih bolesnika

Hronični program lečenja hemodijalizom podrazumeva obavljanje samog procesa hemodijalize tri puta nedeljno u nekom od dijaliznih centara, u trajanju od 3 - 5 sati, tokom kojih je bolesnik u neposrednom kontaktu sa medicinskim osobljem i u bliskom kontaktu sa drugim bolesnicima. Takođe, većina bolesnika do dijaliznih centara

dolazi organizovanim sanitetskim prevozom u kome je u neposrednom kontaktu sa vozačem i drugim bolesnicima. Sve ovo u uslovima epidemije značajno povećava rizik od ekspozicije infektivnom agensu i pogoduje daljem širenju epidemije. Prevalencija kovid-19 među bolesnicima na HD varira u zavisnosti od socioekonomskog stanja zemlje, razvijenosti zdravstvenih službi i procenjena je od 5,3% do 36,2%, što je 5 - 16 puta više u odnosu na opštu populaciju, sa stopom smrtnosti usled kovid-19 koja prelazi 20% (18-20).

I pored razvoja novih antimikrobnih lekova, vakcinacija i dalje predstavlja najefikasniji i najbolji vid borbe protiv nastanka epidemija, njihovog ograničavanja i razvoja teških kliničkih oblika zaraze. Međunarodna i nacionalna nefrološka udruženja naglašavaju hitnost i neophodnost vakcinacije u populaciji dijaliznih bolesnika kao posebno vulnerabilne kategorije (21-23). Međutim, iako su naučna saznanja i kliničko iskustvo tokom više decenija primene vakcina protiv raznih zaraznih bolesti nedvosmisleno pokazale njihov benefit i značajnu bezbednost, primećen je određen stepen sumnje i oklevanja u prihvatanju ove veoma bitne medicinske mere prevencije. Čak i u nekim razvijenim zemljama, poput Sjedinjenih Američkih Država, postoji otklon i nepoverenje pacijenata na hemodijalizi u vezi sa vakcinacijom protiv SARS-CoV-2 zbog straha od mogućih neželjenih efekata (24).

Kovid-19 vakcine i reakcija imunološkog sistema kod pacijenata na hemodijalizi

Imajući u vidu zdravstveni i socioekonomski značaj, kao i posledice pandemije kovid-19 u toku 2020. i 2021. godine, veliki broj naučnika je bio uključen u istraživanje i sintezu vakcine protiv SARS-CoV-2 virusa. Sve vakcine su podeljenje u dve kategorije - jedna se bazirala na virusnim komponentama, a druga na celom virusu. Virusne komponente uključuju vakcine na bazi proteinskih podjedinica, česticama sličnim virusima (ČSV), bazirane na DNK, bazirane na RNK, nereplikativne virusne vektore i replikativne virusne vektore. S druge strane, vakcine bazirane na celom virusu uključuju inaktivisane i žive oslabljene vakcine (25). Prema podacima iz literature, do kraja 2021. godine je razvijeno skoro 300 različitih vakcina, od kojih se više od 100 nalazilo u fazi kliničkih ispitivanja (26), a prema podacima zaključno sa 30. decembrom 2022. godine ukupno je 242 vakcina protiv COVID-19 bilo uključeno u klinička ispitivanja (27, 28). Od navedenog broja, 46 vakcina je bilo u fazi III kliničkog ispitivanja, dok se 46 vakcina nalazilo u IV fazi kliničkog ispitivanja i odobrene su u različitim zemljama do 30. decembra 2022. Među odobrenim vakcinama u fazi IV, 17 vakcina su na bazi proteinskih subjedinica, 2 su ČSV vakcine, 1 je DNK vakcina, 8 su RNK vakcine, 7 vakcina su na osnovu nereplikativnih virusnih vektora, 1 je replikativni virusni vektor, 9 su inaktivisane vakcine i 1 je živa oslabljena vakcina. U toku 2023. godine Agencija za hranu i lekove (engl. *Food and Drug Administration* - FDA) odobrio je još jednu kovid-19 vakcinu (vakcina sa

monovalentnom komponentom) isključivo za omikron soj (varijanta XBB.1.5 of SARS-CoV-2 virusa) za hitnu upotrebu (29).

Prema podacima iz 2024. godine, širom sveta je aplikovano 13,53 milijardi doza vakcina protiv kovid-19, pri čemu je 70,6% globalne populacije primilo barem jednu dozu vakcine. U Ujedinjenim Arapskim Emiratima vakcinisano je kompletno stanovništvo (100%), Čile je prijavio broj vakcinisanih čak do 92,27%, Narodna Republika Kina je prijavila broj vakcinisanih do 91,89%, dok je u Srbiji prema poslednjim podacima vakcinisano svega 48,81% populacije (30).

Jan (*Jahn*) i saradnici su pokazali značajno niži titar antitela imunoglobulina G (IgG) na *spike* protein nakon druge doze Fajzer (*Pfizer*) vakcine kod dijaliznih bolesnika u poređenju sa kontrolnom grupom (31). Mizaki (*Miyzaki*) i saradnici su pokazali da je nakon treće Fajzer vakcine 99,4% osoba iz grupe pacijenata na hemodijalizi (samo jedna osoba nije razvila antitela) i 100% osoba iz kontrolne grupe pokazalo prisustvo antitela na *spike* protein. Medijana nivoa antitela na *spike* protein iznosila je 20.000 AU/mL (IQR, 7729 - 37.000 AU/mL) u grupi pacijenata na hemodijalizi i 21.500 AU/mL (IQR, 14.000 - 32.250 AU/mL) u kontrolnoj grupi (32). Ajman Abd El-Hamid (*Ayman Abd El-Hameed*) i saradnici su pokazali da je medijana nivoa SARS-CoV2 IgG bila niža kod pacijenata na hemodijalizi (što su i druge studije pokazale) u poređenju sa kontrolnom grupom ($p < 0,001$). Što se tiče vrste vakcinacije protiv COVID-19 (*Pfizer-BioNTech*, *AstraZeneca* i *Sinopharm*), nije bilo statistički značajne razlike u nivoima SARS-CoV-2 IgG između pacijenata na hemodijalizi (33). Podaci iz literature su varijabilni po pitanju nivoa antitela koji se razvijaju kod hemodijaliznih pacijenata.

Važno je istaći da je većina studija bila usmerena na upoređivanje efikasnosti vakcina u odnosu na humoralni odgovor na SARS-CoV-2, što ukazuje na potrebu za istraživanjima koja se fokusiraju na celularni imunološki odgovor nakon vakcinacije protiv kovid-19. Potrebna su dopunska istraživanja kako bi se dodatno proučila i međusobno uporedila efikasnost pomenutih tipova vakcina, kao i kombinacija vakcina i utvrđivanje neophodnog broja doza vakcina, posebno u vulnerabilnim kategorijama bolesnika kao što su bolesnici na hroničnom programu hemodijalize.

Zaključak

Bolesnici na hroničnom programu lečenja hemodijalizom su posebno vulnerabilna kategorija bolesnika sa povišenim rizikom razvoja teških kliničkih oblika kovid-19 i povećanom stopom letaliteta u poređenju sa osobama koje imaju očuvanu bubrežnu funkciju. Ovi bolesnici razvijaju sporiji i slabiji imunološki odgovor nakon vakcinacije protiv SARS-CoV-2 virusa. Izvesno je da je potreban veći broj doza vakcina kako bi se obezbedila adekvatna prevencija teških neželjenih kliničkih događaja usled kovid-19.

Literatura

1. Wu Z, McGoogan JM. 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*. 2020; 323(13):1239-42.
2. World Health Organization. 2020. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 51. World Health Organization. Accessed on: August 8, 2022. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/331475>.
3. WHO COVID-19 Dashboard. Accessed on: August 08, 2022. Available from: <https://covid19.who.int/>.
4. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”. Pristup sajtu: 11.8.2022. Dostupno na: <https://www.batut.org.rs/index.php?content=2026>.
5. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 2020; 383(19):1813-26.
6. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(8):693-704.
7. Hayek S, Ben-shlomo Y, Dagan N, Reis BY, Barda N, Kepten E, et al. Effectiveness of REGEN-COV antibody combination in preventing severe COVID-19 outcomes. *Nat Commun*. 2022; 13(1):4480.
8. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020; 5(4):536-44.
9. Brian DA, Baric RS. Coronavirus genome structure and replication. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2005; 287:1-30.
10. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011; 80(1):17-28.
11. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*. 2016; 11(7): e0158765.
12. ERA. Annual Reports. Accessed on: Nov 20, 2023. Available from: <https://www.era-online.org/research-education/era-registry/annual-reports/>.
13. Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. *Lancet*. 2016; 388(10041):276-84.
14. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LM, Ansell D, et al. Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality Among Patients Starting Dialysis. *JAMA*. 2009; 302(16):1782-9.
15. Agrawal S, Gollapudi P, Elahimehr R, Pahl MV, Vaziri ND. Effects of end-stage renal disease and haemodialysis on dendritic cell subsets and basal and LPS-stimulated cytokine production. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(3):737-46.
16. Sharif MR, Chitsazian Z, Moosavian M, Raygan F, Nikoueinejad H, Sharif AR, et al. Immune disorders in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis*. 2015; 9(2):84-96.
17. Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, Gilbertson DT, Herzog CA, Ishani A, et al. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2021; 77(4):A7-8.
18. Hsu CM, Weiner DE, Aweh G, Miskulin DC, Manley HJ, Stewart C, et al. COVID-19 Among US Dialysis Patients: Risk Factors and Outcomes From a National Dialysis Provider. *Am J Kidney Dis*. 2021; 77(5):748-56.e1.
19. De Meester J, De Bacquer D, Naesens M, Meijers B, Couttenye MM, De Vriese AS, et al. Incidence, Characteristics, and Outcome of COVID-19 in Adults on Kidney Replacement Therapy: A Regionwide Registry Study. *J Am Soc Nephrol*. 2021; 32(2):385-96.
20. Clarke C, Predecki M, Dhutia A, Ali MA, Sajjad H, Shivakumar O, et al. High Prevalence of Asymptomatic COVID-19 Infection

- in Hemodialysis Patients Detected Using Serologic Screening. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31(9):1969-75.
21. Francis A, Baigent C, Ikizler TA, Cockwell P, Jha V. The urgent need to vaccinate dialysis patients against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: a call to action. *Kidney Int*. 2021; 99(4):791-3.
22. American Society of Nephrology. Prioritizing COVID-19 Vaccination in Dialysis. Accessed on: June 1, 2021 Available from: <https://www.kidneynews.org/view/news/policy-advocacy/leading-edge/prioritizing-covid-19-vaccination-in-dialysis.xml>.
23. Combe C, Kirsch AH, Alfano G, Luyckx VA, Shroff R, Kanbay M, et al. At least 156 reasons to prioritize COVID-19 vaccination in patients receiving in-centre haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2021; 36(4):571-4.
24. Garcia P, Montez-Rath ME, Moore H, Flotte J, Fults C, Block MS, et al. SARS-CoV-2 Vaccine Acceptability in Patients on Hemodialysis: A Nationwide Survey. *J Am Soc Nephrol*. 2021; 32(7):1575-81.
25. Yadav T, Kumar S, Mishra G, Saxena SK. Tracking the COVID-19 vaccines: The global landscape. *Hum Vaccin Immunother*. 2023; 19(1):2191577.
26. World Health Organization. COVID-19 vaccine tracker and landscape. Accessed on: July 4, 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
27. World Health Organization. COVID-19 vaccine tracker and landscape. 2022. Accessed on: Dec 30, 2022. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
28. Basta NE, Moodie EMM on behalf of the VIPER (Vaccines, infectious disease prevention, and epidemiology research). Group COVID-19 vaccine development and approvals tracker team. COVID-19 vaccine development and approvals tracker. 2020. Accessed on Dec 30, 2022. Available from: <http://covid19.tracker-vaccines.org/>.
29. FDA. COVID-19 Vaccines. Available from: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-vaccines-2023-2024>.
30. Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus>.
31. Jahn M, Korth J, Dorsch O, Anastasiou OE, Sorge-Hädicke B, Tyczynski B, et al. Humoral Response to SARS-CoV-2-Vaccination with BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) in Patients on Hemodialysis. *Vaccines*. 2021; 9(4):360.
32. Miyazaki R, Miyagi K, Yoshida M, Suzuki Y. Humoral response after BNT162b2 vaccine in Japanese hemodialysis patients. *Ren Replace Ther*. 2023; 9(1):13.
33. El-Hameed AA, Ahmed MF, Ehmemeed AOA, Mokhtar A, Abdelhamid WAR. Assessment of humoral immune response to different COVID-19 vaccines in patients undergoing maintenance hemodialysis. *J Bras Nefrol*. 2023; 45(4):417-23.