

Nephrologie

EINFLUSS EINER COVID-19-INFEKTION AUF DIE NIERE

Die Coronapandemie hat sich zu einer der grössten globalen Herausforderungen unserer Zeit entwickelt. Relativ schnell zeigte sich, dass im Rahmen einer Covid-19-Erkrankung neben der Lunge auch andere Organe in unterschiedlichem Masse betroffen sind. Besonders häufig sind Schädigungen der Nieren. Was ist der aktuelle Kenntnisstand bezüglich Pathomechanismen und welche therapeutischen Ansätze gibt es?

Prof. Dr. med. Nilufar Mohebbi

Fachärztin für Innere Medizin und Nephrologie
Country Medical Director NephroCare Schweiz
Praxis und Dialysezentrum Zürich-City
Stockerstrasse 48/50, 8002 Zürich
nilufar.mohebbi@fmc-ag.com

Inzwischen ist es bereits mehr als 1,5 Jahre her, seit der erste Fall einer Covid-19 Erkrankung durch SARS-CoV-2 («severe acute respiratory syndrome coronavirus 2») in Wuhan in China beschrieben wurde. Bereits nach kurzer Zeit kam es zur Ausbreitung der Covid-19 Erkrankung als weltweite Pandemie. In der Schweiz wurde gemäss BAG der erste Patient mit einem Covid-19-Infekt am 25.02.2020 im Kanton Tessin diagnostiziert. Im Gegensatz zu den zu Beginn herrschenden Unsicherheiten und dem grossen Unwissen in Bezug auf Pathogenese, Krankheitsverlauf, Komplikationen, Therapiemöglichkeiten sowie Langzeitfolgen, konnte durch speiditive, kollaborative und exzellente Forschung die Pandemie unter Kontrolle gebracht werden.

Epidemiologie und Charakteristika der Covid-19 assoziierten Nierenschädigung

Obwohl die Hauptmanifestation der Covid-19-Erkrankung in der Lunge stattfindet, kommt es häufig zu einer akuten Nierenschädigung (= AKI, akutes Nierenversagen) (Abb. 1). Beispielsweise tritt ein AKI bei ca. 30–50% aller hospitalisierten Patienten mit Covid-19-Infekt auf und ca. 45% der Patienten, die mit einem Covid-19-Infekt auf der Intensivstation behandelt wurden, benötigen eine Nierenersatztherapie. Das Auftreten einer akuten Nierenschädigung bei Covid-19 ist des Weiteren von enormer prognostischer Bedeutung, da die Mortalität bei Patienten mit zusätzlicher akuter Nierenschädigung signifikant höher ist als bei Patienten ohne Nierenschädigung. Risikofaktoren für das Auftreten einer Nierenschädigung oder Dialysepflichtigkeit im Rahmen eines Covid-19-Infekts beinhalten Alter, Bluthochdruck, Diabetes mellitus sowie eine vorbestehende chronische Nierenerkrankung (CKD).

Chronisch dialysepflichtige Patienten stellen eine besonders vulnerable Population in Bezug auf Covid-19 Infektionen dar. Mehrere Register aus Europa, Deutschland oder Kanada haben eine Mortalität von 20–30% berichtet. Damit ist die Mortalität in dieser Patientengruppe um ein Vielfaches höher als in der Gesamtbevölkerung (Anteil Todesfälle an allen Fällen für Europa, Amerika, Asien, Weltweit bei ca. 1,7–2,4%).

Neben Kreatininerhöhung stellen eine Hämaturie oder Proteinurie typische klinische Merkmale einer Nierenschädigung bei Covid-19 dar. Allerdings kann auch ein Fanconi Syndrom (proximale Tubulusschädigung mit Proteinurie, Phosphatverlust, Glukosurie und Hyperurikosurie) als «Vorbote» einer Nierenschädigung auftreten.

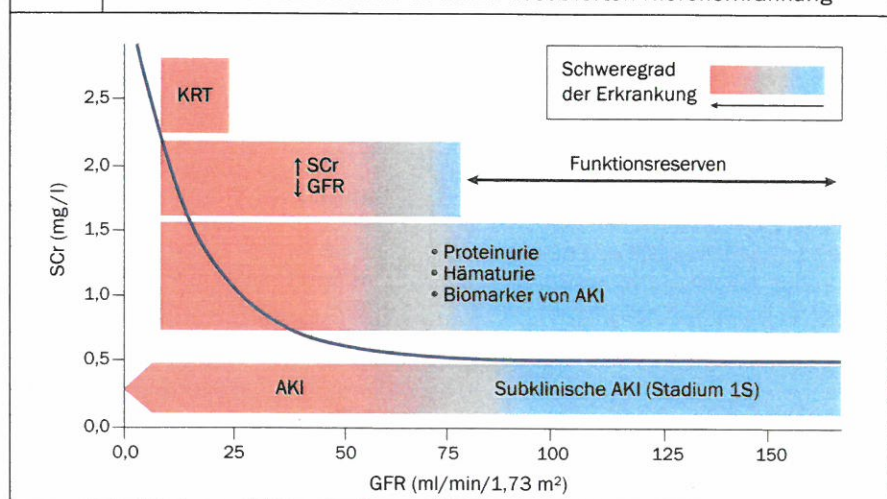
Pathophysiologie der Covid-19 assoziierten akuten Nierenschädigung

Bei den Mechanismen der Covid-19 assoziierten AKI sind entzündliche sowie immunologische Prozesse, Endothelschädigung, aktivierte Gerinnung sowie das Renin-Angiotensin-System beteiligt. Interessanterweise gibt es auch Hinweise auf eine direkte Schädigung der Niere

durch das Virus, wobei die Datenlage kontrovers ist. Des Weiteren können nicht-Covid-19-spezifische Faktoren wie Hypotonie, nephrotoxische Substanzen, mechanische Ventilation, Hypoxie etc. bei hospitalisierten Covid-19-Patienten ebenfalls zur Nierenschädigung führen, auf die jedoch hier aus Platzgründen nicht eingegangen wird.

Histologisch zeigten sich in den post mortem untersuchten Nierengeweben vor allem akute tubuläre Schädigung gefolgt von kollabierender Glomerulopathie, Endothelschädigung sowie thrombotischer Mikroangiopathie. Die kollabierende Glomerulopathie bei Covid-19-Infekt wird auch als COVAN (Covid-assoziierte Nephropathie) bezeichnet. Diese tritt eher bei Patienten mit isolierter Proteinurie sowie mit nicht schwerem Covid-19-Infekt auf und zeigt ähnliche Mechanismen wie die HIV-assoziierte Nephropathie (HIVAN) auf (z.B. Podozytenschädigung durch Autophagie). Genetische Variationen des Apolipoprotein L1 (APOL1) Gens scheinen hier ebenfalls zur glomerulären Schädigung beizutragen. Gerinnungsprozesse sowie das Komplementsystem spielen insbesondere bei der Mortalität von Covid-19-Patienten eine Rolle und

Abb. 1 Verschiedene Stadien einer Covid-19 assoziierten Nierenerkrankung



AKI = Akute Nierenschädigung, SCr = Serum Kreatinin in mg/dl (Wert in µmol/l = mg/dl × 88,4)

GFR = glomeruläre Filtrationsrate, KRT = Nierenersatztherapie.

Auftreten von Proteinurie oder Hämaturie weisen auch ohne Kreatininerhöhung auf eine Nierenschädigung hin.

Impressum

Redaktion: Prime Public Media AG

Dieser Beitrag entstand mit finanzieller Unterstützung der Fresenius Medical Care (Schweiz)

© Prime Public Media AG, Zürich 2021

Take home messages

- Bei über 25% der hospitalisierten Patienten mit einer Covid-19-Erkrankung tritt eine akute, vor allem tubuläre Nierenschädigung auf und knapp die Hälfte aller Covid-19-Erkrankten auf der Intensivstation benötigt eine Nierenersatztherapie.
- Multiple Mechanismen wie entzündliche sowie immunologische Prozesse, Endothelschädigung, aktivierte Gerinnung sowie das Renin-Angiotensin-System spielen pathogenetisch eine wichtige Rolle.
- Erste Studien zeigen, dass die Gabe von Glukokortikoiden oder Interleukin-6-Rezeptor-Antikörpern zur Vermeidung eines schweren Verlaufs einer Covid-19-assoziierten Nierenerkrankung inkl. Nierenersatztherapie nützlich sind.
- Eine spezifische Therapie für die Covid-19-assoziierte Nierenerkrankung existiert noch nicht, wobei der rekombinante humane lösliche ACE2 einen vielversprechenden Ansatz darstellt.

sowohl Mikro- als auch Makrothromben wurden im Nierengewebe von Covid-19-Patienten beschrieben. Entsprechend wurde in einer Studie bei Hämodialyse-Patienten mit Covid-19 erhöhte Plasmaspiegel von Komplement C3a und C5a bei nachfolgend schwerem Krankheitsverlauf gemessen. Des Weiteren stellt die Sekretion von Entzündungsmediatoren, zum Beispiel Tumornekrosefaktor (TNF) oder Membranrezeptor (FAS) durch Immun- oder Nierenzellen einen Schlüsselmechanismus bei der Nierenschädigung im Rahmen von Covid-19 dar. ACE2 (Angiotensin-konvertierendes Enzym 2) ist der Hauptrezeptor, der SARS-CoV2 den Eintritt in die Zelle ermöglicht. Im Renin-Angiotensin-System ist ACE2 für den Abbau von Angiotensin II zuständig. Obwohl es Hinweise gibt, dass das Verhältnis zwischen ACE2 und Angiotensin II bei der Nierenschädigung im Rahmen einer Covid-Erkrankung eine Rolle spielt, hat eine Therapie mit Renin-Angiotensin-Systemblockern keinen Einfluss auf die Nierenfunktion oder den Krankheitsverlauf und sollte daher auch nicht gestoppt werden.

Therapieansätze der Covid-19 assoziierten akuten Nierenschädigung

Allgemeine Massnahmen

Eine zurückhaltende Strategie in Bezug auf Intubation und mechanische Ventilation scheint nicht nur eine Lungenschädigung, sondern auch das Auftreten einer akuten Nierenschädigung zu reduzieren. Aufgrund der Rolle von Inflammation bei der Pathogenese wurden meh-

rere Studien mit Glukokortikoiden durchgeführt. In der RECOVERY Studie (open-label Studie, in welcher neben Dexamethason auch andere Therapien bei hospitalisierten Covid-19-Patienten untersucht wurden) konnte gezeigt werden, dass Patienten, die Dexamethason erhalten haben, eine geringere 28-Tage-Mortalität aufwiesen und seltener eine Nierenersatztherapie benötigten. Tocilizumab, ein monoklonaler anti-Interleukin-6-Rezeptor-Antikörper, konnte ebenfalls in der RECOVERY Studie zu einer signifikanten Reduktion der Dialysepflichtigkeit führen. Für alle anderen möglichen Therapieoptionen, wie z.B. Interferon, Konvaleszenten-Plasma (Blutplasma von Genesenen) oder Antikoagulation gibt es derzeit noch keine ausreichende Evidenz in Bezug auf einen Benefit für die Niere.

Spezifische Therapieansätze

Leider existiert bisher keine spezifische Therapie für die Covid-19 assoziierte akute Nierenschädigung. Mehrere Versuche der Etablierung eines Tiermodells sind aufgrund von Speziesunterschieden (SARS-CoV-2 kann in Maus oder Ratte nicht via ACE2 in die Zelle eindringen) oder fehlendem Phänotyp (keine extrapulmonale Schädigung in einem Hamstermodell) sowie anderen Problemen bisher gescheitert. Ein vielversprechender Ansatz beinhaltet der Einsatz von rekombinantem humanem löslichem ACE2, welcher eine SARS-CoV-2-Infektion in humanen Nierenorganoiden verhindert. Auch hier müssen jedoch die Ergebnisse der laufenden klinischen Studien abgewartet werden.

Literatur:

- Legrand M, et al.: Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury [published online ahead of print, 2021 Jul 5]. *Nat Rev Nephrol* 2021; 1–14.
- Gupta S, et al.: AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32, 161–176.
- Chan L, et al.: AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32, 151–160.
- Kormann R, et al.: Coronavirus disease 2019: acute Fanconi syndrome precedes acute kidney injury. *Clin Kidney J* 2020; 13(3): 362–370.
- Sharma P, et al.: COVID-19-Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31(9): 1948–1958.
- RECOVERY Collaborative Group: Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384(8): 693–704.
- Hilbrands L, et al.: COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: 1973–1983.
- Bundesamt für Gesundheit (BAG), www.bag.admin.ch

NephroCare

Über NephroCare

NephroCare steht für Engagement und herausragende Leistung auf dem Gebiet der Dialysebehandlung von nierenerkrankten Patienten. Seit 2017 betreibt NephroCare auch in der Schweiz Dialysezentren mit integrierten nephrologischen Sprechstunden:

Praxis und Dialysezentrum Zürich-City AG
Nieren-Zentrum Zürich-West (NZZW) AG
Dialyse-Praxis Dr. med. A. Staub AG, Luzern
Praxis & Dialysezentrum Alt-Münchenstein AG
Nieren- und Dialysezentrum Männedorf AG

Weitere Informationen:

www.nephrocare.ch