

Njursjukdom risk vid covid-19

VI BEHÖVER GEMENSAMT LÄRA OSS MER OM NJURENGAGEMANG OCH SAMARBETA KRING DIALYSRESURSER VID SVÅR COVID-19

Sars-cov-2 beskrevs i december 2019 i Kina. Den 11 mars 2020 deklarerade WHO att den smittsamma sjukdomen, kallad covid-19, var en pandemi. De vanligaste sjukdomsmanifestationerna är feber med viral pneumoni, vilket i svårare fall kräver sjukhusvård och kan leda till andningssvikt med behov av respiratorvård på IVA, där även hyperinflammation, multiorgansvikt och koagulationsrubbningsbidrar till hög mortalitet [1-2]. Tidiga data från Kina och Italien tyder på att sjukdomar såsom hjärt-kärlsjukdom, diabetes och kronisk njursjukdom samt hög ålder är riskfaktorer för svår sjukdom och död. Svårighetsgraden av dessa bakomliggande tillstånd varierar dock, liksom grundläggande allmäntillstånd, med följderna att majoriteten varken behöver sjukhusvård eller intensivvårdsresurser [3-4]. Från USA framhålls även obesitas som riskfaktor, men i en studie från New York av > 4 000 covid-19-infekterade individer var hög ålder och underliggande kronisk njursjukdom en starkare prediktor för svår sjukdom än obesitas [5]. Europeiska registerdata visar att sjukhusvårdade dialyspatienter och njurtransplanterade med covid-19 har en mortalitet på 25 respektive 21 procent, och ålder och skörhet (frailty) är starkt bidragande orsaker [6]. Bland våra hemodialyspatienter i Stockholm har vi sett att ålder > 70 år i kombination med längre tid i dialys (> 10 år) ökar risken att dö av symptom-



Jessica Smolander, bitr överläkare, njurmedicin, Danderyds sjukhus, Stockholm

● jessica.smolander@sll.se



Annette Bruchfeld, professor, överläkare, Linköpings universitet; njurmedicin, Universitetssjukhuset i Linköping; Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

givande covid-19 [opubl data; 2020].

Även om lungengagemang är den vanligaste och allvarligaste sjukdomsmanifestationen kan också njurarna påverkas på olika sätt. I en prospektiv studie från Kina av 701 patienter med covid-19 hade 43,9 procent proteinuri och 26,7 procent hematuri vid inläggning. Förhöjda kreatinin- och ureavärden sågs hos ca 14 procent av patienterna. Risken att utveckla akut njursvikt var i den kinesiska studien 5,1 procent och påverkade prognosen negativt [3]. Från USA och Storbritannien rapporteras betydligt högre siffror för akut njursvikt: 20-30 procent hos intensivvårdade [7]. I en annan artikel från Kina hade 75,4 procent av 333 sjukhusvårdade covid-19-patienter patologiska fynd på U-sticka eller akut njursvikt. Förutom akut tubulär nekros och iatrogen

37,3) [9]. På ett av våra sjukhus i Stockholm har, sedan mitten av mars 2020, 25 tidigare njurfriska patienter med covid-19 behövt dialys på IVA. I typfallet sågs vid inläggning normalt eller lätt förhöjt kreatininvärde som helt normaliserades med 1-2 liter vätska intravenöst första dygnet. Kreatininvärdet började därefter stiga dag 3-4 efter inläggning, och dialys startades dag 9 (median). Urinanalyser saknades hos 15 av patienterna, men av de 10 som provtagits hade 9 hematuri och/eller proteinuri. Njurbiopsi har inte gjorts hos någon av patienterna. Hittills har 10 patienter (40 procent) avlidit, men övriga 15 (60 procent) har kommit ur dialys efter en mediantid på 15 dagar (1-35 dagar). Dessa har i dag en uppföljningstid på 1-7 veckor efter dialysavslut, där kreatininvärdet hos dem med 5-7 veckors uppföljningstid hunnit sjunka till 51-118 mikromol/l (referensvärde < 90-100 mikromol/l) [opubl data; 2020]. Det är dock viktigt att beakta att förlorad muskelmassa vid svår sjukdom ofta medför svårigheter att bedöma den reella njurfunktionen [10].

Obduktionsdata från Kina har visat att akut tubulär nekros är förhållandevis vanlig vid covid-19, liksom erytrocytansamlingar i peritubulära kapillärer. Direktupptag av virus i njurceller via ACE-2-receptorer förekommer i njurtubuli och podocyter, liksom infiltration av makrofager och förekomst av komplement. Detta talar för direkt parenkymal påverkan och för njuren som ytterligare ett målorgan för sars-cov-2 [11]. Samband mellan virusinfektioner och immunmedierade njursjukdomar är sedan tidigare välkända [12]. Ett exempel är hepatit C, som kan ge upphov till både glomerulonefrit och vaskuliter, där immunhämmande behandling kan krävas i svårare fall [13]. Även kollapsande fokal segmentell glomeruloskleros (collapsing glomerulopathy) vid covid-19-associerad akut njursvikt har rapporterats, vilket också kan ses vid hiv-infektion med immunmedierad njursjukdom [14]. Vid covid-19 är den höga risken för tromboser särskilt framträdande, och det har föreslagits att endotelet är ett målorgan. Detta liknar den förhöjda trombosrisken vid ANCA (antineutrofila cytoplasmaantikroppar)-associerad vaskulit, och det har

»Samband mellan virusinfektioner och immunmedierade njursjukdomar är sedan tidigare välkända ...«

påverkan, exempelvis av läkemedel, var rbdomyolys förhållandevis vanlig i upp till 20 procent av fallen. Akut njursvikt var associerad med högre dödlighet (11,2 vs 1,2 procent), men av dem som överlevde återfick 47,5 procent normal njurfunktion. Av dem som inte hämtade sig var signifikant fler kritiskt sjuka och hade även kvarstående proteinuri i betydligt högre grad [8]. I en amerikansk studie var den relativa risken för död vid covid-19-associerad akut njursvikt 9,6 (95 procentens konfidensintervall [95KI] 7,4-12,3) och bland intensivvårdade patienter 20,9 (95KI 11,7-

HUVUDBUDSKAP

- Akut njursvikt, hematuri och albuminuri är vanligt och ökar mortaliteten vid covid-19.
- Beskrivna orsaker är direktupptag och påverkan av virus i tubuli och podocyter, hyperkoagulabilitet samt akut tubulär nekros, där undervätskning kan bidra. Kronisk njursjukdom är en riskfaktor för svårare sjukdom.
- Intermittent hemodialys på IVA är en användbar resurs.



Foto: Mostphotos

Covid-19 påverkar njurarna på olika sätt. Både hematuri och albuminuri, som är tecken på njurskada, är vanligt förekommande, liksom akut njursvikt, vilket ökar mortaliteten inom särskilt intensivvården.

också föreslagits att covid-19 till vissa delar är att betrakta som en pseudovaskulit [15-17].

Handläggning vid akut njurengagemang

Det bör utvärderas huruvida den akuta njursvikten är postrenal, prerenal eller renal, eller en kombination av dessa. Akut tubulär nekros med inslag av rabdomyolys eller undervätskning på grund av flera dagars anamnes med hög feber eller gastrointestinala förluster förekommer vid covid-19. Vätskestatus ska bedömas och undervätskning undvikas, men med hänsyn tagen till andningssvikt. Hos dialyspatienter måste dock torrsvikt och restdiures bedömas och hänsyn tas till nästa dialys för att avgöra hur mycket vätska som kan ges. Eventuell acidosis och hyperkalemi behandlas.

Antibiotika doseras efter njurfunktion, vilket är särskilt viktigt att beakta vid försämring.

Det föreligger ingen evidens för att RAAS-blockad skulle öka risken för svår covid-19, utan snarare möjligen det motsatta i bland annat studier från Storbritannien [18]. Prospektiva studier med losartan vid svår respektive lindrig infektion pågår (Clinicaltrials.gov: NCT04335123, NCT04311177, NCT04312009). Patienten ska stå kvar på ACE-hämmare/angiotensinreceptorblockerare om det är hemodynamiskt möjligt. I första hand minskas dosen och andra blodtrycksmediciner, som vätskedrivande, reduceras eller sätts ut.

En U-sticka bör tas vid inläggning samt vid stigande kreatininvärde. Visar U-stickan hematuri eller albuminuri rekommenderas komplettering med U-sediment

samt U-albumin/kreatinin-kvot för att bedöma om inflammatoriskt njurengagemang kan föreligga och för att kvantifiera proteinuri. U-proteinfraktioner kan undersökas för att utvärdera tubulär påverkan.

Patienter med känd kronisk njursvikt stadium 4-5 (estimerad GFR < 30 ml/min/1,73 m²) riskerar vid annan sjukdom, såsom infektion, att försämrans i sin njursvikt och behöva dialys. Ibland finns en dialysaccess (AV-fistel/graft eller peritonealdialyskateter) inopererad och färdig att användas. Ändringar av immunhämmande behandling vid immunmedierad njursjukdom och efter transplantation kan bli aktuella vid svår covid-19 och bör diskuteras med njurmedicinsk eller transplantationsenhet.

Specifik terapi för covid-19 vid njursjukdom

I Region Stockholm finns ett vårdprogram för covid-19 [19]. Kausal behandling mot virusinfektionen saknas, men det antivirala läkemedlet remdesivir testas i studier (Clinicaltrials.gov: NCT04280705) där preliminära data nu presenterats [20]. Patienter med eGFR < 30-50 ml/min/1,73m² har dock varit exkluderade. Redan tidigt i pandemin beskrevs hyperinflammation [21-22] och möjligheten att bryta den hyperinflammatoriska processen som en behandlingsstrategi. I en liten fransk retrospektiv studie har interleukin-6-hämmaren tocilizumab visats minska behovet av inten-

sivvård jämfört med obehandlade (25 vs 72 procent; P = 0,002) [23]. I en amerikansk studie användes korttidsbehandling med metylprednisolon hos 132 sjukhusvårdade patienter på vanlig vårdavdelning och jämfördes med 81 icke-behandlade patienter, och ett minskat behov av intensivvård med ventilatorbehov samt mortalitet kunde visas (34,9 vs 54,3 procent; P = 0,005) [24]. Dock är inte dessa studier randomiserade, kontrollerade och prospektiva. En studie som ska jämföra steroider med tocilizumab planeras.

»Patienter med njursvikt exkluderas ofta från randomiserade behandlingsstudier på grund av lågt GFR ...«

Patienter med njursvikt exkluderas ofta

DISKUSSION

Vi kommer gemensamt att behöva lära oss mer om akut njurengagemang och samarbeta kring dialysresurser vid svår covid-19, eftersom akut njursvikt ökar mortaliteten. I väntan på effektiva läkemedel bör njurmedicinsk enhet vara en partner i diskussionen kring antiinflammatorisk behandling vid tecken på hyperinflammation med njurengagemang. På en av våra enheter har dialysläkare daglig kontakt med IVA för att tillsammans diskutera och bedöma dialysbehov och resurser. Möjlighet finns till akut start av intermitterande hemodialys på IVA eller på vårdavdelning om dialysapparaterna på IVA inte räcker till. Huruvida vi kommer att se en ny grupp med kroniska njurskador efter covid-19 är för tidigt att säga, men i USA räknar man med 1-2 procent fler dialyspatienter, och uppföljningsstudier är väsentliga även i Sverige [26]. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2020;117:20110

REFERENSER

- Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
- Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829-38.
- Naicker S, Yang CW, Hwang S, et al. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int.* 2020;97(5):824-8.
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *Medrxiv.* Epub 8 apr 2020. doi: 10.1101/2020.04.08.20057794.
- European Renal Association/European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA). ERACODA ERA-EDTA report, presented at the ERA-EDTA virtual congress June 6-9, 2020. <https://www.era-edta.org/en/virtual-meeting/>
- European Renal Association/European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA). COVID-19: notes from ICU, NephJC and GlomCon [webseminarium]. 17 apr 2020. <https://www.era-edta.org/en/education/era-edta-webinars/>
- Pei G, Zhang Z, Peng J, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(6):1157-65.
- Chan L, Chaudhary K, Saha A, et al. Acute kidney injury in hospitalized patients with COVID-19. *Medrxiv.* Epub 4 maj 2020. doi: 10.1101/2020.05.04.20090944.
- Skattning av njurfunktion. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2012. SBU-rapport nr 214.
- Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98(1):219-27.
- Nikolopoulou A, Teixeira C, Cook HT, et al. Membranous nephropathy associated with viral infection. *Clin Kidney J.* Epub 15 apr 2020. doi: 10.1093/ckj/sfaa026.
- Söderholm J, Millbourn C, Büsch K, et al. Higher risk of renal disease in chronic hepatitis C patients, and treatment improved survival for hepatitis C patients on hemodialysis - a nationwide population-based register study from 2001 to 2013. *J Hepatol.* 2018;68(5):904-11.
- Peleg Y, Kudose S, D'Agati V, et al. Acute kidney injury due to collapsing glomerulopathy following COVID-19 infection. *Kidney Int Rep.* Epub 28 apr 2020. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.017.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in covid-19. *N Engl J Med.* Epub 21 maj 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
- Kang A, Antonelou M, Wong NL, et al. High incidence of arterial and venous thrombosis in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Rheumatol.* 2019;46(3):285-93.
- Bean D, Kraljevic Z, Searle T, et al. Treatment with ACE-inhibitors is associated with less severe disease with SARS-Covid-19 infection in a multi-site UK acute hospital trust. *Medrxiv.* Epub 7 apr 2020. doi: 10.1101/2020.04.07.20056788.
- Janusinfo, Region Stockholm. Covid-19-infektion. 22 apr 2020 [uppdaterat 25 maj 2020]. <https://janusinfo.se/behandling/akutinternmedicin/infektionssjukdomar/infektionssjukdomar/covid19infektion>
- Beigel JH, Tomashek K, Dodd LE, et al; ACTT-1 Study Group members. Remdesivir for the treatment of covid-19 - preliminary report: *N Engl J Med.* Epub 22 maj 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4.
- Wahlin BE, Jädersten M, Lindén O, et al. Behandling av covid-19 - viktigt att beakta hyperinflammation. *Läkartidningen.* Debatt. 5 maj 2020.
- Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, et al; HNF Hospital Tocilizumab multidisciplinary team. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Med Mal Infect.* Epub 6 maj 2020. doi: 10.1016/j.medmal.2020.05.001.
- Fadel R, Morrison AR, Vahia A, et al; Henry Ford COVID-19 Management Task Force. Early short course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* Epub 19 maj 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa601>.
- Zoccali C, Blankstijn PJ, Bruchfeld A, et al. Children of a lesser god: exclusion of chronic kidney disease patients from clinical trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(7):1112-4.
- American Society of Nephrology (ASN). Hospital care and treatment options for COVID-19 positive patients with ESKD and AKI [webseminarium]. 2 apr 2020. https://www.asn-online.org/ntds/resources/Webcast_2020_04_02_COVID-19.mp4

SUMMARY

COVID-19 and kidney disease

Acute kidney injury (AKI), albuminuria and hematuria are common in Covid-19 and have been shown to increase mortality. Assessment with a urinary dipstick and creatinine at admission should be completed with a urinary sediment and quantification of albuminuria if positive. SARS-Cov-2 seems to enter and infect the endothelium and kidney cells, and contributes to damage in addition to hypercoagulability, multi organ failure and hyperinflammation. Underhydration and rhabdomyolysis can contribute to acute tubular necrosis. Anti-inflammatory treatment may be considered and discussed with a nephrologist. Treatment with ACEi/ARBs should be continued if possible.