

# KONGRESSNACHLESE

## 12. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), 1.-4. Oktober 2020, Berlin



### Schwere COVID-19-Verläufe: Immunsystem steht gleichzeitig auf Gas und Bremse!

„Bei COVID-19-Patienten mit schweren Verläufen haben wir das Gefühl, dass das Immunsystem gleichzeitig auf dem Gas und auf der Bremse steht“, erklärte Prof. Dr. Leif Erik Sander von der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Die hohen Entzündungswerte, die man bei Betroffenen mit schweren Verläufen misst, sprechen eigentlich für eine starke Immunantwort, die sich allerdings nicht im klinischen Bild widerspiegelt.

Was also unterscheidet die Patienten mit schweren und leichten Verlaufsformen? Was führt zu den unterschiedlichen Immunreaktionen? An der Charité wurde relativ früh zu Beginn der Pandemie eine Phänotypisierungsplattform aufgesetzt, die untersuchen sollte, ob Betroffene neben SARS-CoV-2-Antikörpern auch eine zelluläre Immunantwort bilden. Die Arbeitsgruppe von Prof. Sander untersuchte myeloide Zellen, vor allem Neutrophile und Monozyten, die am Anfang der Kaskade der Immunabwehr stehen [1]. Bei moderat an COVID-19 erkrankten Patientinnen und Patienten sind sie aktiviert und lösen die gewünschte Immunantwort aus. Bei Betroffenen mit schweren Verläufen sind sie in ihrer Funktion gestört, die Monozyten exprimieren beispielsweise deutlich weniger MHC-Moleküle an ihrer Oberfläche, wodurch eine adaptive Immunantwort verhindert wird. Auch werden massiv viele Neutrophile ausgeschüttet, allerdings handelt es sich dabei oft um unreife Zellen, die eher hemmend auf die

Immunreaktion wirken. Ihre Ausschüttung ist offensichtlich Folge einer Art „Notfall-Hämatopoese“, wie Prof. Sander betonte. „Schweres COVID-19 ist primär eine Immunpathologie. Die Patienten weisen keine massiv erhöhte Viruslast auf, auch kommt es nicht zu einer unkontrollierten viralen Replikation. Stattdessen ist es so, dass das Immunsystem vermutlich sehr stark ‚überreagiert‘, es aber im Ergebnis zu einer unzureichenden Immunantwort gegen das Coronavirus kommt.“

Eine weitere interessante Beobachtung liefert einen Erklärungsansatz: Etwa 10 % der Patienten mit sehr schweren COVID-19-Verläufen weisen Auto-Antikörper gegen Typ-I-Interferone auf, die in der Immunabwehr von Viren eine besondere Rolle spielen. Das Serum von Patienten mit schweren COVID-19-Erkrankungen hebt den Interferon-Effekt sogar völlig auf, wie in vitro gezeigt wurde. Offensichtlich stößt SARS-CoV-2 die Produktion von pathogen wirkenden Autoantikörpern an, was auch der Grund für zahlreiche Folgeerkrankungen wie diffuse Hirnschädigungen oder MS-ähnliche Krankheitsbilder sein könnte, wie Prof. Sander betonte. „Autoantikörper werden ein Thema sein, das uns bei vielen Post-COVID-Erkrankungen noch beschäftigen wird“, so der Charité-Experte abschließend.

[1] Schulte-Schrepping J et al. und Deutsche COVID-19 OMICS Initiative (DeCOI): Severe COVID-19 Is Marked by a Dysregulated Myeloid Cell Compartment. Cell., 17 Sep 2020., [https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(20\)30992-2.pdf](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(20)30992-2.pdf)

[2] Bastard P, Rosen LB, Zhang Q et al.: Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. Science, 23 Oct 2020. <https://science.sciencemag.org/content/370/6515/eabd4585>

## Transplantierte Patienten haben keine erhöhte COVID-19-Mortalität

Im April hat eine Publikation [1] für große Verunsicherung gesorgt: Ausgewertet wurden die Daten von 36 NTX-Patienten aus New York, die sich mit SARS-CoV-2 infiziert hatten und bei denen ein denkbar schlechtes Outcome beobachtet wurde: 80 % mussten hospitalisiert werden, 40 % intubiert werden und die Mortalität lag bei 28%. Daraus wurde in der Folge geschlossen, dass transplantierte Patientinnen und Patienten eine besondere COVID-19-Hochrisikogruppe darstellen. Doch Prof. Dr. Christian Hugo, Dresden, führte auf dem DGfN-Kongress in Berlin an, dass sich ein genauerer Blick in die Patientencharakteristika lohne. Die Studienteilnehmer waren älter (im Median 60 Jahre), 94% hatten eine Hypertonie, 69% einen Diabetes mellitus und der mediane BMI lag mit 29,3 relativ hoch. 42% der Patienten hatten eine T-Zell-depletierende Therapie bekommen, waren also möglicherweise besonders stark immunsupprimiert. „Diese Patientinnen und Patienten gehörten also unabhängig davon, ob sie transplantiert worden waren, bereits zu einer Hochrisikogruppe und es stellte sich die Frage, wie stark der Faktor „Transplantation“ tatsächlich einen zusätzlichen Risikofaktor darstellte.

In einer noch unpublizierten Auswertung des LEOSS-Registers [3], an der Hugo beteiligt war, wurden 46 transplantierte COVID-19-Patienten mit Patienten gematcht, die ansonsten ähnliche Risikofaktoren (Geschlecht, Alter, Komorbiditäten) aufwiesen. Ziel war, herauszufinden, ob die Transplantation das Outcome bei COVID-19 verschlechtert und ein eigenständiger Risikofaktor ist. Die multivariable Analyse ergab, dass die Transplantation nicht nachweislich das COVID-19-Sterblichkeitsrisiko erhöhte. Gleiches ergab die Analyse im Hinblick auf die immunsuppressive Therapie mit und ohne Transplantation.

„Das illustriert, dass eine Transplantation und die damit einhergehende Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten das Infektions- und Erkrankungsrisiko per se nicht erhöhen. Einschränkend muss gesagt werden, dass die Gruppe der transplantierten Patienten mit COVID-19-Infektion relativ klein war. Innerhalb der verglichenen Populationen war das Ergebnis allerdings sehr robust. Transplantierte Patienten bilden aber davon unabhängig aufgrund ihrer multiplen Komorbiditäten eine Risikogruppe.

[1] Akalin E, Azzi Y, Bartash R et al.: Covid-19 and Kidney Transplantation. N Engl J Med, 18 Jun 2020; 382 (25): 2475-2477.

## Wann kommt es bei COVID-19 zum AKI?

Wie Dr. Jan-Hendrik B. Hardenberg, Charité – Universitätsmedizin Berlin, eingangs in seinem Vortrag ausführte, berichteten amerikanische Krankenhäuser auf dem Gipfel der ersten Welle darüber, dass nicht nur die Beatmungsgeräte, sondern auch die Dialysegeräte knapp

wurden, weil es so häufig zum akuten Nierenversagen bei COVID-19-Patienten kam. Vielerorts mussten sogar Akut-Peritonealdialysen durchgeführt werden.

Die hohe AKI-Prävalenz war überraschend, denn erste Studien aus China hatten über einen AKI-Anteil von nur 0,5–5 % berichtet. In großen Erhebungen aus den USA lag der Anteil dann zwischen 37% und 43%, 5–9 % der Patienten erlitten ein dialysepflichtiges AKI. Auch die Auswertung einer Analyse [1] von 10.021 AOK-versicherten Patienten aus über 900 deutschen Krankenhäusern, die zwischen Ende Februar und Mitte April wegen COVID-19-Erkrankung stationär aufgenommen wurden, ergab, dass 22,8% der Patienten ein AKI erlitten und 6 % dialysiert werden mussten.

Eine an der Charité initiierte, bisher noch unpublizierte Studie hatte das Ziel, die Epidemiologie des AKI bei COVID-19 zu charakterisieren und durch die Analyse longitudinaler klinischer Parameter und Laborparameter Risikofaktoren für ein AKI zu identifizieren. 223 Patienten gingen in die Analyse ein, primärer Endpunkt war das AKI-Stadium 3 (nach KDIGO-Klassifizierung). Im Ergebnis zeigte sich, dass der Endpunkt bei 31,3% der Patienten auftrat, und zwar ausschließlich bei intensivpflichtigen Patienten. Fast alle dieser Patienten wurden dialysiert.

Um unabhängige AKI-Risikofaktoren zu identifizieren, wurden die Baseline-Charakteristika der Patienten zusammen mit den klinischen Parametern in einem Cox-Regressionsmodell analysiert. Unter anderem wurden mechanische Beatmung und Vasopressorbedarf sowie einige Inflammationsparameter (Procalcitonin und Leukozyten, aber nicht CRP!) als Risikofaktoren identifiziert. Ein weiteres Ergebnis: Der Anstieg von Procalcitonin und Leukozyten koinzidiert häufig mit einem AKI-Stadium 3. „Grundsätzlich lässt sich sagen, dass ein schweres AKI ausschließlich bei COVID-19-Patienten mit schweren Lungen- und Kreislaufversagen auftritt, nicht isoliert erscheint und außerdem durch die systemische Inflammation getriggert zu sein scheint“, erklärte Dr. Hardenberg abschließend.

[1] Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C et al.: Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. Lancet Respir Med, 28 Jul 2020.

## SARS-CoV-2-Befall der Nieren assoziiert mit einem schlechteren Überleben und AKI

„Das akute Nierenversagen war das zweithäufigste Organversagen in der Pandemie“, mit diesen Worten eröffnete Prof. Dr. Tobias Huber, UKE Hamburg, seinen Vortrag zur Renotrophie von SARS-CoV-2. Bereits im Mai hatten Prof. Huber und Kollegen die ersten Ergebnisse einer am UKE durchgeführten Autopsiestudie im „The New England Journal“ publiziert [1]. Die wesentliche Erkenntnis lautete: SARS-CoV-2 befällt auch andere Organe als die Lungen, und zwar in einem besonderen



Maße die Nieren. Dort wurde bei den obduzierten Patienten auffällig häufig das Coronavirus nachgewiesen – und die nachgewiesene Viruslast korreliert auch mit den Rezeptoren, über die SARS-CoV-2 in Zellen gelangt: ACE2 und membrangebundene Proteasen kommen in höherer Dichte im Nierenepithel vor. Die Arbeitsgruppe etablierte Techniken über die PCR hinaus, um das Virus direkt im Gewebe nachzuweisen, insbesondere kam die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung zum Einsatz. Der Virusnachweis gelang glomerulär und auch extra-glomerulär in den tubulären Abschnitten.

### Doch was bedeutet dieser Virusbefall der Nieren für die Prognose von COVID-19-Patienten?

Wie Prof. Huber ausführte, war bei Patienten, bei denen nicht nur die Lunge, sondern auch die Nieren vom Virus befallen waren, das Intervall zwischen den ersten Erkrankungssymptomen und dem Versterben deutlich kürzer. Auch gab es eine direkte Korrelation zwischen Viruslast in den Nieren und dem Auftreten eines akuten Nierenversagens: Im Ergebnis war bei 72% der COVID-19-Patientinnen und -Patienten, die ein AKI erlitten hatten, SARS-CoV-2-RNA in den Nieren nachweisbar, während diese Rate bei Patienten ohne COVID-19-assoziiertes Nierenversagen deutlich geringer war. „Das deutet darauf, dass SARS-CoV-2 die Nieren auch direkt schädigen könnte“, so der Experte. Denn, wie die Hamburger Arbeitsgruppe erstmals zeigen konnte, findet in den Nieren auch eine rasante, direkte Virusreplikation statt: „Wir isolierten die Virus-RNA aus der Niere eines Verstorbenen und sie vermehrte sich um den Faktor 1.000 binnen 48 Stunden.“ Allerdings räumte der Experte ein, dass schwere AKI im Kontext einer COVID-19-Erkrankung verschiedene Ursachen haben können, allem voran hämodynamische Ursachen, aber auch mikroischämische Probleme und das Zytokin-Freisetzungssyndrom spielen eine große Rolle.

[1] Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer M et al.: Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*, 13 May 2020. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2011400>

[2] Braun F, Lütgehetmann M, Pfefferle S et al.: SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. *The Lancet*, 17 Aug 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31759-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31759-1)

### Pulmorenaler Cross-talk bei respiratorischen Infekten: Auch eine einzige lokale Pneumonie führte langfristig zu einer erhöhten CKD-Inzidenz

Die ambulant erworbene Pneumologie ist die häufigste infektiöse Todesursache bei Erwachsenen und Kindern weltweit. Die häufigste Ursache ist eine Streptokokkeninfektion, aber es gibt auch andere Erreger, die eine Pneumonie auslösen.

Die ambulant erworbene Pneumonie geht häufig auch mit Störungen der Nierenfunktion einher – sowohl akut wie auch chronisch. Eine südamerikanische Studie [1] wertete Daten von Patienten mit H1N1-Pneumonie im Jahr 2009 aus und zeigte, dass über die Hälfte der Patienten ein AKI entwickelt hatten, was auch mit einer höheren Mortalität assoziiert war. Prof. Dr. Wolfgang Kübler, Direktor des Instituts für Physiologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, führte zudem Daten aus Taiwan [2] an, denen zufolge die Inzidenz eines AKI auch viele Jahre nach einer Pneumonie signifikant erhöht ist. Wie er betonte, ist auch Jahre nach dem Durchlaufen einer Hospitalisierung wegen Pneumonie die Inzidenz eines ESRD („end stage renal disease“) erhöht. Eine Studie aus Schweden [3] zeigte, dass das erhöhte CKD/ESRD-Risiko unabhängig davon war, ob der Patient im Verlauf der Pneumonie ein AKI oder eine Sepsis erlitten hatte oder es zu rezidivierenden Pneumonien gekommen war, „auch eine einzige lokale Pneumonie führte langfristig zu einer erhöhten CKD-Inzidenz“.

Wie der Physiologe ausführte, kam es bei Patienten, die ein Pneumonie-assoziiertes AKI entwickelt hatten, zu höheren zirkulierenden Zytokinwerten – was darauf hindeuten könnte, dass zirkulierende Zytokine pathophysiologisch an der Entstehung des AKI beteiligt sind. DAMP-Partikel („danger-associated molecular patterns“), die von geschädigten Zellen oder bei Entzündungsreaktionen freigesetzt werden, weisen eine relativ hohe Sensitivität und Spezifität für die Entwicklung eines AKI auf und könnten somit auch pathophysiologisch Einfluss nehmen. Aber auch genetische Faktoren prädestinieren dafür, bei Pneumonie ein AKI zu entwickeln, als Beispiel führt Prof. Kübler den AA-Genotyp des Aquaporin-5-Kanals an.



Ein potenzieller Link für den pulmorenalen Crosstalk sind extrazelluläre Vesikel, wie er weiter ausführte. Sie können Lipide, Proteine, DNA, RNA mRNAs, sogar ganze Organellen wie Mitochondrien transportieren und so systemische Inflammationen auslösen. „Wir wissen, dass es beim akuten Lungenschaden zu einer Freisetzung von einer Vielzahl von solchen extrazellulären Vesikeln kommt, die dann die lokale wie auch systemische Permeabilität erhöhen, die Inflammation verstärken und zu Koagulopathien führen können. Gleichzeitig finden sich bei Patienten mit AKI und CKD vermehrt solche zirkulierenden extrazellulären Vesikel, die auch zur Entstehung lokaler und systemischer Gefäßverkalkungen beitragen“, erklärte der Experte und lieferte damit ganz nebenbei eine plausible Erklärung für die kardiovaskulären Folgeerkrankungen bei CKD.

Abschließend wies Kübler vor dem Hintergrund der SARS-CoV-2-Pandemie auf einen interessanten Aspekt dieser extrazellulären Vesikel hin: „Sie können auch als Shuttles für respiratorische Viren dienen.“ Zwar wurde das für SARS-CoV-2 noch nicht gezeigt, aber bereits für viele andere respiratorische Viren: Das Virus „hijacked“ das System und nutzt es als trojanisches Pferd, um sich im Körper auszubreiten, so die Hypothese.

- [1] Nin N, Lorente JA, Soto L et al.: Acute kidney injury in critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) viral pneumonia: an observational study. *Intensive Care Med* 2011; 37 (5): 768-774.
- [2] Huang ST, Lin CL, Chang YJ et al.: Pneumococcal pneumonia infection is associated with end-stage renal disease in adult hospitalized patients. *Kidney Int* 2014; 86 (5): 1023-1030.
- [3] Sundin PA, Udumyan R, Fall K et al.: Hospital admission with pneumonia and subsequent persistent risk of chronic kidney disease: national cohort study. *Clin Epidemiol* 2018; 10: 971-979.

## Influenza A und die Nieren

Wie Benjamin Florian Koch von der Universität Frankfurt hervorhob, weisen Influenza-A-Viren einen epithelialen Tropismus auf, infizieren vor allem Lungenzellen, aber auch Nierenzellen, die ebenfalls  $\alpha$ 2,6-verlinkte Sialinsäuren auf der Oberfläche haben [1], das sind die vom Influenzavirus bevorzugten Rezeptoren.

Die Frankfurter Arbeitsgruppe untersuchte, welche Pathologien dem akuten Nierenversagen (ANV) bei Influenza-A-Infizierten in Ergänzung zu systemischen Ursachen zugrunde liegen könnten. Bereits vor mehr als 100 Jahren konnte gezeigt werden, dass viele Grippeopfer von 1918 einen akuten Tubulusschaden aufwiesen. Einige Jahrzehnte später wurde dann an

einem großen Kollektiv in St. Petersburg gezeigt, dass einerseits eine distale Tubulusnekrose vorliegt, die aber auch von viralem Antigen begleitet wird. 2011 wies dann eine spanische Gruppe im distalen Tubulus Antigen gegen das Nukleoprotein des Virus nach [2]. Zudem weiß man aus den letzten Jahrzehnten, dass man aus der Niere und dem Urin infektiöses Virus isolieren kann, was nun auch mit modernen Methoden bestätigt wurde.

Eine klinische Beobachtung: Selbst beim relativ harmlosen Influenzavirus von 2009 (H1N1pdm09) ging bei Intensivpatienten ein AKI mit einer deutlich erhöhten Mortalität einher. „Wir haben uns daher die Frage gestellt, ob Influenzaviren im Nierengewebe replizieren können und, wenn ja, ob man in Rahmen einer Omics-Analyse die damit verbundene Pathologie identifizieren kann.“ Die Frankfurter Arbeitsgruppe hat daraufhin verschiedene Influenzastämme an Tubuluszellen getestet und konnte zeigen, dass eine relevante Replikation auf den distalen Tubuluszellen stattfindet, bei der sogenannten Asiengrippe betrug die Vermehrung sogar 1 Mio. innerhalb von 24 h. In Podozyten und glomerulären Endothelzellen hingegen replizierte H1N1pdm09 nicht bzw. nur geringfügig – die Asiengrippe aber stark.

Eine weitere Frage, der die Frankfurter Arbeitsgruppe nachging, war, welcher Pathomechanismus zur Zerstörung von Nierenzellen führt. Die OMICS-Analyse wies einen Signalweg nach, der zum inflammatorischen Zelltod (Pyroptose) führt, gab gleichzeitig aber auch einen Hinweis auf die regulierte Nekrose (Nekroptose) wie auch auf eine Apoptosen-Kaskadenaktivierung. Diese drei Prozesse, die zum regulierten Zelltod führen, können demnach in Tubuluszellen auch parallel ablaufen. Pyroptose und Nekroptose gehen mit porenformenden Proteinen einher, aufgrund der Porenbildung werden inflammatorische Zytokine wie z. B. das Interleukin 18 freigesetzt und es kommt zum Einstrom von Extrazellulärlüssigkeit und infolgedessen zu Zellschwellung und Nekrose – etwas, das man auch in der Histopathologie sieht, wie der junge Nephrologe hervorhob.

- [1] Lu Yao, Kortweg C, Hsueh W et al.: Avian influenza receptor expression in H5N1 infected and noninfected human tissues. *FASEB J* 2008; 22 (3): 733-40.
- [2] Nin N, Lorente JA, Sanchez-Rodríguez C et al.: Kidney histopathological findings in fatal pandemic 2009 influenza A (H1N1). *Intensive Care Med* 2011; 37 (5): 880-881.

Autoren:  
Dr. phil. Bettina Albers, albersconcept  
Dr. med. Martina Fliser, Limbach Gruppe

Bildnachweis:  
© Aey Congresse GmbH/Michael Lindner  
© C. Naujok/Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Stand: November 2020

Ihre Ansprechpartnerin:  
**Dr. med. Martina Fliser**  
Fachärztin für Laboratoriumsmedizin  
Fachbereichsleiterin Nephrologie  
E-Mail: [nephrologie@limbachgruppe.com](mailto:nephrologie@limbachgruppe.com)  
Telefon: +49 6221 3432-432