

Lungfibros efter svår Covid-19

Förekomst i Kronobergs län

Johan Eriksson, ST-läkare, Medicinkliniken CLV

johan.eriksson@kronoberg.se

Vetenskaplig handledare: Staffan Sandgren,
Överläkare, med.dr, Medicinkliniken CLV

Sammanfattning

Introduktion

COVID-19 orsakas av viruset SARS-CoV-2 som genom sitt spike-protein binder till ACE-2-receptorn som uttrycks i hög grad i bl.a. alveolära typ-2-celler, viktiga för reparation av skador i lungans epitel. Påverkan på alveolära typ-2-celler tros kunna ligga bakom det svåra lungengagemang som drabbar patienter med svår COVID-19. Uppföljande röntgenkontroller har även visat utveckling av fibrotiska lungförändringar efter COVID-19 som tecken på dysreglerad reparation av lungvävnaden. Det kan orsaka nedsatt lungfunktion.

Syfte

Den här studien syftar till att undersöka förekomsten av fibrotiska lungförändringar hos patienter i Kronobergs län som genomgått en svår COVID-19, d.v.s. behövt andningsstöd, samt beskriva basala karaktäristika för dessa patienter.

Resultat

Under perioden januari 2020 till och med juni 2021 identifierades 132 patienter som vårdats för COVID-19 och behövt andningsstöd med som minst högflödesgrimmor samt gjort uppföljande röntgenundersökning av lungorna. Av dessa hade 33 utvecklat fibrotiska lungförändringar.

Konklusion

Fibrotiska lungförändringar är förhållandevis vanligt efter genomgången COVID-19 där patienten behövt andningsstöd. Andra studier har visat att faktorer som ökar risken för idiopatisk lungfibros även kan öka risken för fibros efter COVID-19. Långtidsförloppet är fortfarande okänt.

Innehåll

Introduktion.....	1
Syfte	1
Resultat	1
Konklusion	1
Innehåll	2
Introduktion.....	3
Syfte	4
Material och metod.....	4
Resultat.....	6
Inkluderade patienter och bortfall.....	6
Förekomst av fibrotiska lungförändringar och patientkaraktäristika	7
Diskussion	10
Slutsats.....	11
Etik.....	11
Finansiering.....	11
Referenser.....	12

Introduktion

Den 5 januari 2020 släppte WHO sin första rapport om samlade fall av lunginflammation av osäker genes i staden Wuhan i Kina (1). Drygt två månader senare hade 118 000 fall bekräftats i 114 länder av sjukdomen, som orsakas av viruset SARS-CoV-2, och som fått namnet COVID-19 och den 11 mars 2020 förklarade WHO COVID-19 som en pandemi (2). I oktober 2021 hade över 241 miljoner smittade och 4,9 miljoner dödsfall rapporterats in världen över (3).

I pandemins kölvatten har ett nytt tillstånd uppstått, post-COVID. Det är en heterogen patientgrupp med olika restsymtom efter genomgången COVID-19. Många lider av bestående andningsbesvär. I vissa fall ses på uppföljande röntgenkontroller tecken på lungfibros (4, 5, 6), ett tillstånd där det redan sedan tidigare funnits betydande kunskapsluckor.

SARS-CoV-2 är ett coronavirus, en virusfamilj som innehåller flera subtyper varav sju kan infektera människa. De flesta tillhör våra vanliga förkylningsvirus men tre kända subtyper kan orsaka svår sjukdom. Förutom SARS-CoV-2 finns även virusen som orsakade SARS-epidemin 2003 samt MERS (7). Namnet coronavirus kommer av de utstickande spike-proteinerna som ger ett utseende som liknar solens korona. SARS-CoV-2 invaderar cellen genom att spike-proteinet binder till angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) på cellytan (7). ACE2 uttrycks i bland annat luftvägs-epitelet, hela vägen ned i alveolerna (8).

De flesta som infekteras drabbas endast av lindriga symtom. Hur många som drabbas av svårare sjukdom är svårt att exakt ange, eftersom alla smittade inte har kunnat testas. Tidigt under pandemin angavs dock att 14-18,5 procent får allvarliga symtom eller behöver sjukhusvård (9, 10). Risken för allvarlig sjukdom ökar med stigande ålder och med vissa riskfaktorer där hypertoni, diabetes, hjärt-/kärlsjukdom och kronisk lungsjukdom ökar risken mest (9,10). Dödligheten har i ett svenskt material uppskattats till 0,6 procent (11).

COVID-19 drabbar flera organsystem men dödligheten kopplas framför allt till lungpåverkan och utveckling av acute respiratory distress syndrome (ARDS), vilket kännetecknas bl.a. av svår andningssvikt med bilaterala lunginfiltrat (12). Det är dock ett tillstånd med olika histologiska utseenden (13). Förutom ödem extracellulärt och i alveolerna är det även vanligt förekommande

med fibroproliferation ledande till deponering av extracellulär matrix i interstitiet och fibros (14). Det fibroproliferativa förloppet vid ARDS inte är helt klarlagt men det börjar med en skada på det alveolära epitelet och de omkringliggande kapillärernas endotel samt strukturer däremellan. Skadan orsakar ödem och leukocyter rekryteras vilka i sin tur frisätter bl.a. cytokiner som vidare förstärker det inflammatoriska svaret (14). Kombinationen av en uttalad och pågående skada samtidigt som de vanliga reparationsmekanismerna är påverkade eller otillräckliga tros vara orsaken till fibroproliferationen och mekanismen är mycket lik den vid utveckling av idiopatisk lungfibros (14, 15). Alveolernas epitel består av två celltyper. Typ 1-cellerna är vanligast förekommande. Det är tunna celler som täcker yta och medger gasutbyte. Typ 2-cellerna producerar surfactant och har stamcellslika egenskaper genom att de ansvarar för re-epitelisering (15). Förklaringen till SARS-CoV-2-virusets förmåga att orsaka kraftigt lungengagemang med svår ARDS och även efterföljande fibros kan ligga i ACE-2-receptorn. Receptorn som viruset binder till för att invadera cellen uttrycks i hög grad i alveolära typ 2-epitelceller vilka går under och försämrar alveolens förutsättningar för reparation och upprätthållande av normal funktion (8, 15). Det finns alltså teoretiskt en patofysiologisk grund för utveckling av lungfibros efter genomgången COVID-19, ett fenomen som man också har kunnat se tecken till vid uppföljande kontroller.

Syfte

Den här studien syftar till att undersöka förekomsten av fibrotiska lungförändringar hos personer i Kronoberg som vårdats för svår COVID-19 (januari 2020 t.o.m. juni 2021) samt beskriva karaktäristika för dessa patienter.

Material och metod

Patienter rekryterades genom sökning i QlikView (QlikTech International AB). Två sökningar gjordes. Båda sökningarna gjordes för hela 2020 och 2021. Första sökningen gjordes på patienter som vårdats på intensivvårdsavdelningen (IVA) i Växjö eller Ljungby med diagnosticerad COVID-19 (ICD10-kod U07.1 och U07.2). Andra sökningen gjordes för patienter som vårdats på övriga vårdavdelningar (förutom barnkliniken) med en ålder över 18 år vid vårdtidens början samt med diagnosticerad COVID-19 och med åtgärds kod för behandling med höglödesgrimm (KVÅ DG028). Från QlikView hämtades även information om patientens personnummer kön, ålder vid vårdtidens början samt om patienten var avliden och när hen avlidit. För IVA-patienterna hämtades även övriga DRG koder som patienterna fått och genom det kunde det utläsas vilket andningsstöd

patienten fått. Patienter där vårdtillfället påbörjats efter 2021-06-30 inkluderades inte i studien. Patienter som avlidit under vårdtillfället eller inom 8 veckor från vårdtidens början exkluderades.

För kvarstående patienter inhämtades ytterligare data genom journalgranskning i Cambio Cosmic (Cambio). Uppgifter inhämtades om tidigare diagnosticerad lungfibros, rökning och BMI. BMI värdet som noterades skulle vara från max ett år innan eller två veckor efter vårdtidens början. Det kontrollerades även ifall en uppföljande röntgenundersökning var gjord, när, och vad den visade. Då flera av patienterna gjort uppföljande kontroll med slätröntgen så inkluderades även dessa i studien. Var undersökningen gjord tidigare än 8 veckor från vårdtidens start exkluderades patienten. Även patienter med röntgenundersökningar som var gjorda på annan indikation inkluderades om lungorna var bedömda. Var dock undersökningen gjord i samband med en annan nedre luftvägsinfektion exkluderades patienten. I de fall flera undersökningar var gjorda hämtades endast uppgifter från den första undersökningen. Uppgifter hämtades även från den första röntgenundersökningen som var gjord under vårdtillfället. I de fall patienten gjort en slätröntgen från akuten men genomgått en datortomografi inom två dygn noterades uppgifterna från dator-tomografen istället. Från röntgensvaret noterades endast enstaka relevanta fraser, v.g. se resultat. Inga bilder granskades under studien.

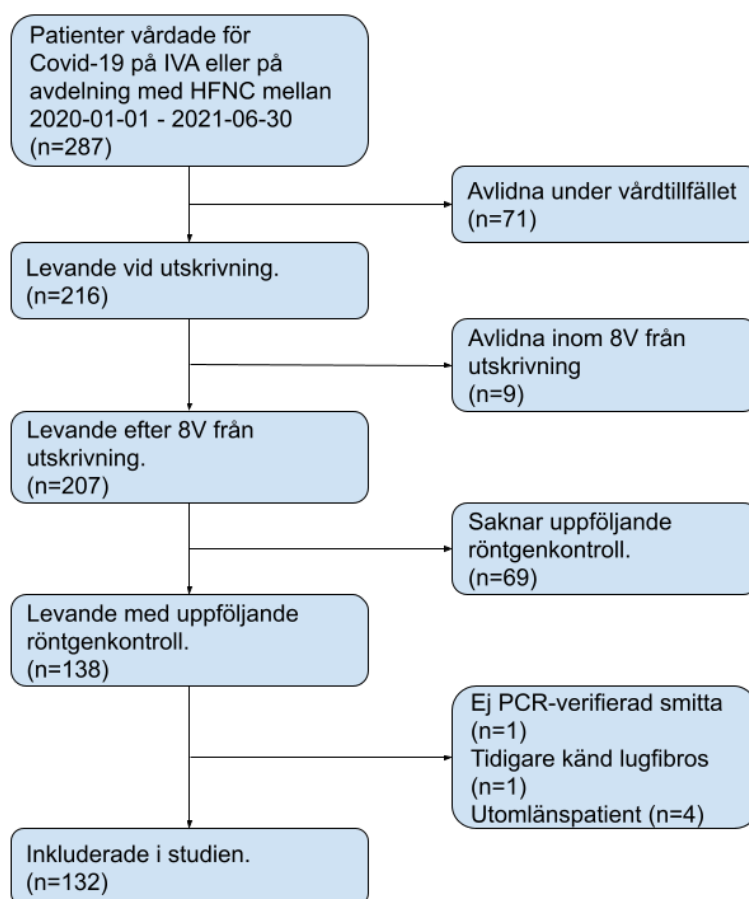
Ett avtryck med studiens diarienummer lämnades i samtliga journaler som öppnats under studiens gång.

Eftersom inga statistiska beräkningar gjordes så sammanställdes datan i Microsoft Excel (Microsoft).

Resultat

Inkluderade patienter och bortfall

Totalt 287 patienter identifierades. 75 hade avlidit under vårdtiden och ytterligare 9 hade avlidit inom 8 veckor från vårdtidens start. Kvarvarande 203 patienter journalgranskades och ytterligare 75 exkluderades. En patient hade tidigare känd lungfibros, en patient hade inte PCR-verifierad Covid-19, 4 patienter var utomlänspatienter och 69 patienter saknade uppföljande röntgen. Kvarvarande 132 patienter inkluderades i studien. Se Figur 1.



Figur 1.

Förekomst av fibrotiska lungförändringar och patientkaraktäristika

Av de 132 inkluderade patienterna bedömde radiologen att fibrotiska förändringar förelåg i 32 fall. I ett av fallen beskrevs det att lungfibros kan föreligga. Den patienten har i studien räknats in i fibrosgruppen. Alltså totalt 33 patienter (25 %) hade fibrotiska lungförändringar vid uppföljande röntgenkontroll. Hos de övriga 99 patienterna (75 %) hade bedömande radiolog inte angivit förekomst av fibros.

I fibrosgruppen var 21 (64 %) män och 12 (36 %) kvinnor, jämfört med 58 (59 %) män och 41 (41%) kvinnor i icke-fibrosgruppen. Bland de som uppgivits vara aktiva rökare hade 82 procent (n=18) utvecklat lungfibros jämfört med 20 procent (n=14) bland de som aldrig rökt. Rökningsstatus saknades för 1 patient i icke-fibrosgruppen. 14 procent (n=12) av de som vårdats på vårdavdelning hade utvecklat fibros jämfört med 43 procent (n=21) av de som vårdats på IVA. Bland fibrospatienterna som vårdats på IVA hade 62 procent (n=13) fått invasiv ventilatorbehandling. Se Tabell 1 för fullständig redovisning av karaktäristika samt Tabell 2 för ytterligare data avseende subgruppen rökare samt för andningsstöd på IVA.

Tabell 1. Procentsatserna anger fördelningen inom respektive grupp (ej fibros eller fibros)

	Ej fibros		Fibros	
Antal	99		33	
Kön				
Män	58	59%	21	64%
Kvinnor	41	41%	12	36%
Rökning	1 saknas			
Aktiv	4	4%	18	55%
Tidigare	38	39%	1	3%
Aldrig	56	57%	14	42%
BMI			3 saknas	
Min	20		21	
Max	56		40	
Median	31		29	
Ålder				
Min	19		27	
Max	91		89	
Medel	60		63	
Vårdnivå				
IVA	28	28%	21	64%
Vårdavdelning	71	72%	12	36%
Andningsstöd				
HFNC	72	73%	13	39%
NIV	12	12%	7	21%
Invasiv	15	15%	13	39%

HFNC - High Flow Nasal Cannula (Högflödesgrämma), NIV - Noninvasiv ventilation

Tabell 2.

Subgrupp rökare						
	Aktiv		Tidigare		Aldrig	
Ej Fibros	4	18%	38	97%	56	80%
Fibros	18	82%	1	3%	14	20%

Andningsstöd på IVA				
	Ej fibros		Fibros	
HFNC	0	0%	1	5%
NIV	12	44%	7	33%
Invasiv	15	56%	13	62%

HFNC - High Flow Nasal Cannula (Högflödesgrämma), NIV - Noninvasiv ventilation

Diskussion

Den här studien syftade framför allt till att kartlägga förekomsten av fibrotiska lungförändringar efter svår COVID-19 i Kronobergs län. I det här materialet med patienter som vårdats för COVID-19 under perioden januari 2020 till juni 2021 identifierades 33 patienter som utvecklat fibrotiska förändringar på lungorna. Det förhållandevis stora bortfallet får betraktas som en svaghet. Det gör det svårt att bedöma hur stor andel som faktiskt drabbats då man kan anta att patienter med tydliga förändringar på lungorna i akutskedet, eller med bestående symtom, i större utsträckning har följts upp med radiologi. Prevalensen i den studerade gruppen riskerar därför att överskattas. En nylig meta-analys av Hama Amin et al. visade en prevalens av lungfibros efter COVID-19 på 44,9 procent men med stor spridning mellan inkluderade studier (9,3 % – 84,14 %) (16).

För att få något slags referensmått kring antalet så kan det jämföras med incidensen av idiopatisk lungfibros (IPF) som bedömts till 3 – 9 fall per 100 000 invånare och år (17). I Kronoberg skulle det motsvara ca 6 – 18 fall per år. Det handlar alltså om en jämförelsevis ganska stor patientgrupp som utvecklat fibrotiska förändringar efter COVID-19. Hur dessa ska identifieras och följas inom sjukvården är ett ämne som fortfarande diskuteras. IPF är en progressiv sjukdom som kräver monitorering och ibland behandling. Hur förloppet vid lungfibros efter COVID-19 är över längre tid är för tidigt att säkert säga. Vid långtidsuppföljning efter SARS-pandemin 2003 har man kunnat se att lungförändringar inklusive fibrotiska förändringar tenderar att gå i regress under första åren efter infektionen för att sedan bli stationära (18, 19). Dessutom har man sett att genmutationer kända för att predisponera för IPF också har kopplats till ökad risk att insjukna i svår COVID-19 (20). Det kan alltså finnas en risk för att några enskilda individer utvecklar en progressiv fibrossjukdom efter COVID-19. Vilka dessa är, är svårt att säga på förhand. Av den anledningen kan det vara viktigt att identifiera och följa upp patienter som utvecklat fibrotiska förändringar. Vilka ska då undersökas? Även om det inte gjorts några statistiska beräkningar i den här studien och det därför inte går att dra några säkra slutsatser kring riskfaktorer, så kan det anas ett mönster. Bland patienterna som vårdats på IVA sågs en hög andel som utvecklat fibros. Det sågs även en tydlig skillnad i antal mellan grupperna vid jämförelse av kön och rökning, vilket är kända riskfaktorer för IPF (21). Det är ett mönster som man kunnat se även i andra studier (22, 23). Hama Amin et al. såg dock inte att dessa faktorer ökade risken för att utveckla fibrotiska lungförändringar

efter COVID-19 men merparten av de inkluderade studierna hade inte rapporterat rökningsstatus (16).

Det kan ändå vara av värde att ha lungfibros i åtanke vid mötet med patienter som genomgått COVID-19, oavsett svårighetsgrad, och har nämnda riskfaktorer samt kvarstående respiratoriska symtom.

I studien noterades även information från röntgenundersökningar som var gjorda tidigt under vårdtillfället. Tyvärr finns det olika sätt bland radiologer att beskriva fynd, framför allt på slätröntgen. Det var därför svårt att sammanställa fynden på gruppnivå, varför det inte togs med i resultatet.

Slutsats

Utveckling av fibrotiska lungförändringar efter COVID-19 är ett känt problem där det råder osäkerheter kring långtidsförloppet. I Kronobergs Län identifierades 33 patienter med fibrotiska lungförändringar efter svår COVID-19 under perioden januari 2020 till och med juni 2021. Svårare sjukdom ökar risken för utveckling av fibrotiska förändringar. Även kända riskfaktorer för idiopatisk lungfibros ökar risken.

Etik

Resultatet av studien kan användas som underlag för verksamhetsförbättring bland annat som stöd vid beslut kring planering av uppföljning av patienter som genomgått COVID-19 och för att kunna uppskatta behovet av uppföljning på lungmedicinsk mottagning. Därför bedömdes det att etisk prövning inte var nödvändig. Patienterna har under sin sjukhusvistelse och under uppföljningen vårdats på flera kliniker i regionen. Skriftligt godkännande fanns från berörda verksamhetschefer. Det register som upprättades anmäldes och i DRAFT-IT och fick godkännande av Region Kronobergs dataskyddsombud. Hanteringen av personuppgifter har skett i enlighet med Data-skyddsförordningen (GDPR). Inhämtade data avidentifierades.

Finansiering

Gjort som del i specialistutbildning i internmedicin.

Referenser

1. WHO (2021). Hämtat från: www.who.int <2021-06-07
2. WHO (2020). Hämtat från: www.who.int <2021-06-07
3. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Covid-19 Data Dashboard Creator Lauren Gardner Wins Lasher Award. Hämtat från: coronavirus.jhu.edu <2021-10-20
4. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, Luger A, Schwabl C, Sonnweber B, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J*. 2021;57(4).
5. Frija-Masson J, Debray MP, Boussouar S, Khalil A, Bancal C, Motiejunaite J, et al. Residual ground glass opacities three months after Covid-19 pneumonia correlate to alteration of respiratory function: The post Covid M3 study. *Respir Med*. 2021;184:106435.
6. Zubairi ABS, Shaikh A, Zubair SM, Ali AS, Awan S, Irfan M. Persistence of post-COVID lung parenchymal abnormalities during the three-month follow-up. *Adv Respir Med*. 2021;89(5):477-83.
7. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782-93.
8. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7.
9. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020. *China CDC Wkly*. 2020;2(8):113-22.
10. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance – United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(24):759-65.
11. Enheten för analys, Folkhälsomyndigheten. Skattning av letaliteten för covid-19 i Stockholms län, 2020-06-16.
12. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012;38(10):1573-82.

13. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):18.
14. Burnham EL, Janssen WJ, Riches DW, Moss M, Downey GP. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. *Eur Respir J*. 2014;43(1):276-85.
15. Michalski JE, Kurche JS, Schwartz DA. From ARDS to pulmonary fibrosis: the next phase of the COVID-19 pandemic? *Transl Res*. 2022;241:13-24.
16. Hama Amin BJ, Kakamad FH, Ahmed GS, Ahmed SF, Abdulla BA, Mohammed SH, et al. Post COVID-19 pulmonary fibrosis; a meta-analysis study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;77:103590.
17. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J*. 2015;46(3):795-806.
18. Wu X, Dong D, Ma D. Thin-Section Computed Tomography Manifestations During Convalescence and Long-Term Follow-Up of Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *Med Sci Monit*. 2016;22:2793-9.
19. Zhang P, Li J, Liu H, Han N, Ju J, Kou Y, et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res*. 2020;8:8.
20. Fadista J, Kraven LM, Karjalainen J, Andrews SJ, Geller F, Baillie JK, et al. Shared genetic etiology between idiopathic pulmonary fibrosis and COVID-19 severity. *EBioMedicine*. 2021;65:103277.
21. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824.
22. Wallis TJM, Heiden E, Horno J, Welham B, Burke H, Freeman A, et al. Risk factors for persistent abnormality on chest radiographs at 12-weeks post hospitalisation with PCR confirmed COVID-19. *Respir Res*. 2021;22(1):157.
23. Aul DR, Gates DJ, Draper DA, Dunleavy DA, Ruickbie DS, Meredith DH, et al. Complications after discharge with COVID-19 infection and risk factors associated with development of post-COVID pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2021;188:106602.