

Atypische Verlaufsvariante

Schwere COVID-19-Erkrankung: ein mehrphasiger Verlauf

Dr. med. Jean-Pascal Varescon^a, Dr. med. Edin Zelihic^a, Dr. med. Tomislav Gaspert^b,
KD Dr. med. Michael Möddel^c

Hirslanden Klinik im Park, Zürich: ^aAllgemeine Innere Medizin und Notfallmedizin; ^bIntensivstation, Anästhesie und Intensivmedizin;

^cDialyseabteilung, Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie

Das Editorial zu diesem
Artikel finden Sie auf S. 695
in dieser Ausgabe.

Hintergrund

COVID-19-Erkrankungen verlaufen variabel und sind in schweren Fällen mit hoher Mortalität assoziiert [1]. Es wird in der Regel von einem biphasischen Verlauf ausgegangen [2]. In den ersten sieben Tagen besteht dabei eine hohe Virusreplikation mit Lungenbefall und anschliessend wird eine hyperinflammatorische Phase beobachtet [3]. Auch mehrphasische Krankheitsverläufe, wie in diesem Fallbeschrieb dargestellt, werden in der Literatur diskutiert [4]. Das akute Nierenversagen ist eine häufige Komplikation bei COVID-19-Erkrankungen. Prinzipiell sind renale Spielvarianten von subklinischen Urinauffälligkeiten bis hin zum akuten Nierenversagen möglich [5]. Hierbei sind ungünstige Prädiktoren renale Vorerkrankungen, Verläufe mit respiratorischer Insuffizienz und Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung [6–9].

Anamnese

Der 63-jährige, adipöse Patient (Body-Mass-Index 33 kg/m²) stellte sich mit Fieber, Schwächegefühl und

Kopfschmerzen vor. Vorbekannt waren eine arterielle Hypertonie, ein Epilepsieleiden und eine heterozygote Prothrombin-Mutation, die in der Vorgeschichte zu einer Sinusvenenthrombose mit anschliessender intrazerebraler Blutung geführt hatte und seitdem mit Phenprocoumonum behandelt wird.

Status, Befunde und Diagnose

Die Blutgasanalyse ergab eine respiratorische Partialinsuffizienz. Laborchemisch fanden sich eine Lymphopenie und ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP). Initial war die Diurese erhalten. Die SARS-CoV-2-RT-PCR aus dem Nasopharyngealabstrich fiel positiv aus. Im Computertomogramm (CT) des Thorax zeigten sich milchglasartige Infiltrate (Abb. 1), die mit einer COVID-19-Pneumopathie vereinbar waren.

Therapie und Verlauf

Die initiale Behandlung erfolgte mit Remdesivir und Dexamethason. Letzteres konnte erhebliche Nebenwirkungen haben im Sinne eines vermehrten Auftretens von Koinfektionen und potenzieller Viruspersistenz. Infolge respiratorischer Verschlechterung und Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion wurde die Therapie durch Amoxicillin/Clavulansäure und Clarithromycin erweitert. Bei subjektiver und objektiver Verschlechterung (Tachypnoe von 40/min, Tachykardie von 130/min, Sauerstoffpartialdruck von 7,6 kPa bei 12 Litern Sauerstoffzufuhr) wurde der Patient invasiv beatmungspflichtig. Der Verlauf der Entzündungsparameter ist in Abbildung 2 visualisiert.

Bei Anstieg der Entzündungsparameter wurde die antibiotische Behandlung um Piperacillin/Tazobactam und Vancomycin erweitert. Nach einem weiteren Anstieg der Entzündungsparameter und Entwicklung einer toxischen Hepatopathie erfolgte die Umstellung der antibiotischen Therapie von Piperacillin/Tazobactam auf Meropenem. Mit Nachweis von *Candida albicans*, *tropicalis* und *glabrata* im Trachealsekret, die am ehesten im Rahmen einer Immunsuppression und ver-



Jean-Pascal Varescon

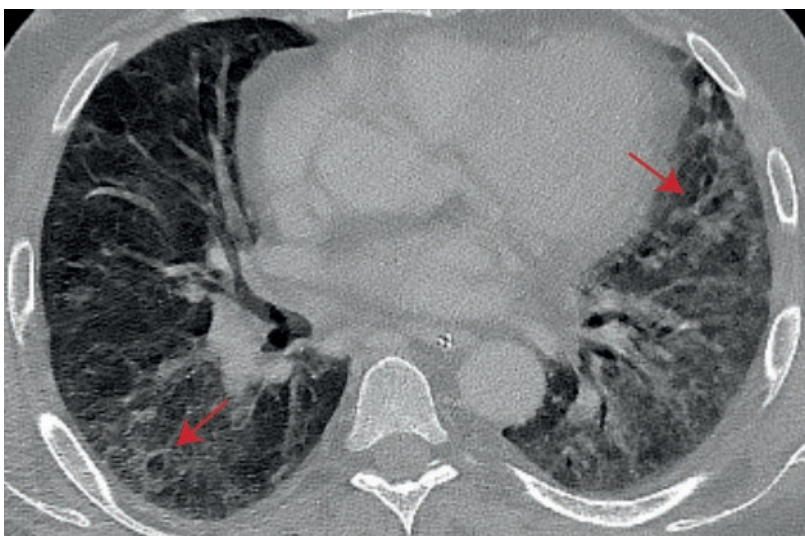


Abbildung 1: Computertomogramm des Thorax (Axialschnitt) mit typischen Ground-Glass-Opazitäten (milchglasartige Infiltrate, s. Pfeile) beidseits im Rahmen einer COVID-19-Pneumonie.

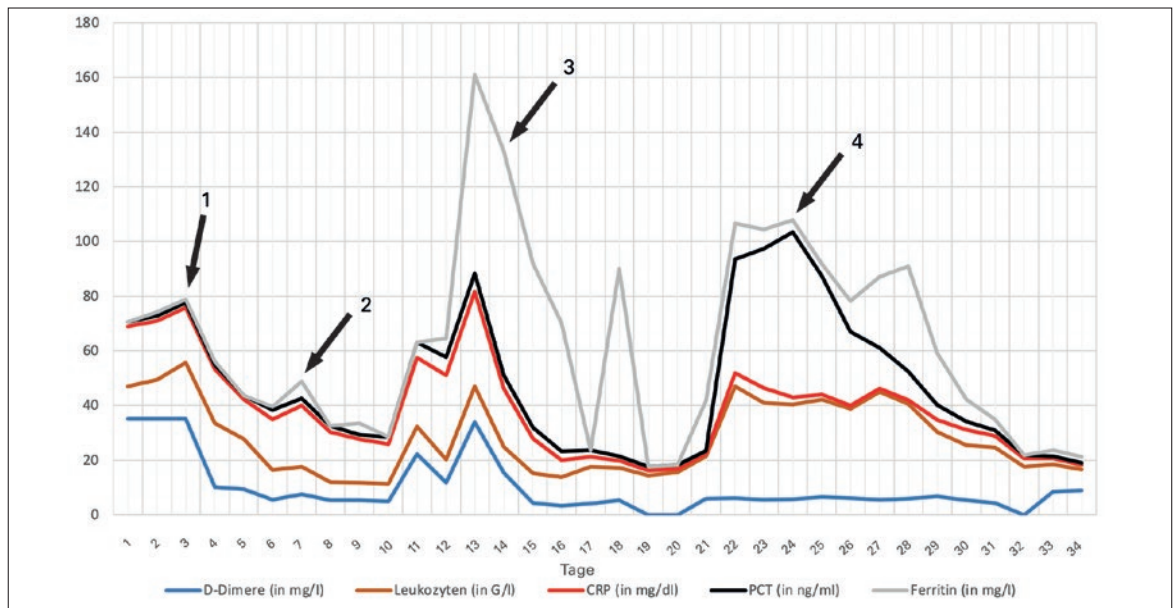


Abbildung 2: Entwicklung der Kernlaborparameter auf der Intensivstation.

1) Erster Anstieg der Entzündungsparameter, 1 Woche nach Erstdiagnose (ED); 2) zweiter Anstieg der Entzündungsparameter, 2 Wochen nach ED; 3) dritter Anstieg der Entzündungsparameter; 4) Procalcitonin- und Ferritinsprung im Rahmen einer prolongierten «dritten Phase» bzw. einer «vierten Phase». Die Einheiten wurden zur besseren Lesbarkeit angepasst.

CRP: C-reaktives Protein; PCT: Procalcitonin.

längerten verabreichten Breitbandantibiotikatherapie bei Intubation aufgetreten sind, wurde eine Behandlung mit Caspofungin begonnen.

Zweieinhalb Wochen nach Erstdiagnose verschlechterte sich die respiratorische Situation erneut mit einer Steigerung des Atemminutenvolumens von zirka 7 auf 13 l/min, was im Rahmen einer erneuten hyperinflammatorischen Reaktion der COVID-19-Infektion beurteilt wurde (Abb. 2). Wegen eines konsekutiven akuten Atemnotsyndroms («acute respiratory distress syndrome» [ARDS]) wurde eine prolongierte Glukokortikoidtherapie nach dem MEDURI-Schema [10] etabliert. Die Intensivmedizinerinnen und -mediziner erhielten Unterstützung durch ein multidisziplinäres Team bestehend aus Kolleginnen und Kollegen der Infektiologie, Inneren Medizin, Pneumologie, Nephrologie und Neurologie.

Vier Wochen nach Erstdiagnose und intensivmedizinischem Verlauf entwickelte der Patient erneut Schüttelfrost und hochfebrile Temperaturen. Laborchemisch bestand ein Procalcitoninsprung, der im Rahmen von bakteriellen Infektionen, Pilzinfektionen aber auch im Rahmen eines «Zytokinsturms» beobachtet wird [3]. Aufgrund einer begleitenden Ferritin- und D-Dimer-Erhöhung, einer im Vergleich nur leichten CRP-Erhöhung sowie diverser Serologien, Abstriche, bronchoalveolärer Lavage (BAL) und weiterführender Untersuchungen ohne positiven Erregernachweis bestand der hochgradige Verdacht auf eine persistierende COVID-19-Aktivität. Diese stellte sich in Form eines weiteren COVID-19-

Erkrankungspeak im Rahmen einer prolongierten «dritten Phase» respektive «vierten Phase» dar (Abb. 2). Die Schwere des intensivmedizinischen Verlaufs wird in Abbildung 3 visualisiert.

Im Rahmen einer durch Meropenem induzierten «zweiten» Hepatopathie kam es zu einer metabolisch-toxischen Enzephalopathie mit zunehmender Somnolenz und Myoklonien, die unter Phenytoingabe rückläufig waren. Aufgrund der Schwere der Erkrankung und der längeren Intensiv- und Beatmungspflicht entwickelte sich eine Critical-Illness-Polyneuro- und -Myopathie, die unter Physiotherapie langsam rückläufig war. Der Patient bedurfte ab dem zweiten Hospitalisationstag einer Nierenersatztherapie («continuous veno-venous hemofiltration» [CVVH], Hämodiafiltration [HDF]). Aufgrund eines persistierenden Blutungsrisikos konnte eine Nierenbiopsie nicht durchgeführt werden.

Nach gesamthaft neunwöchigem Verlauf wurde der Patient in gebessertem Allgemeinzustand, pulmonal erholt mit intermittierender Dialysebehandlung in eine Rehabilitationsklinik verlegt.

Diskussion

Der dargestellte Verlauf weicht vom typischen biphasischen Verlauf einer schweren COVID-19-Erkrankung ab und passt gut zu den von Siddiqi HK et al. skizzierten Verlaufsvarianten [4]. Diese Verläufe waren charakterisiert durch:

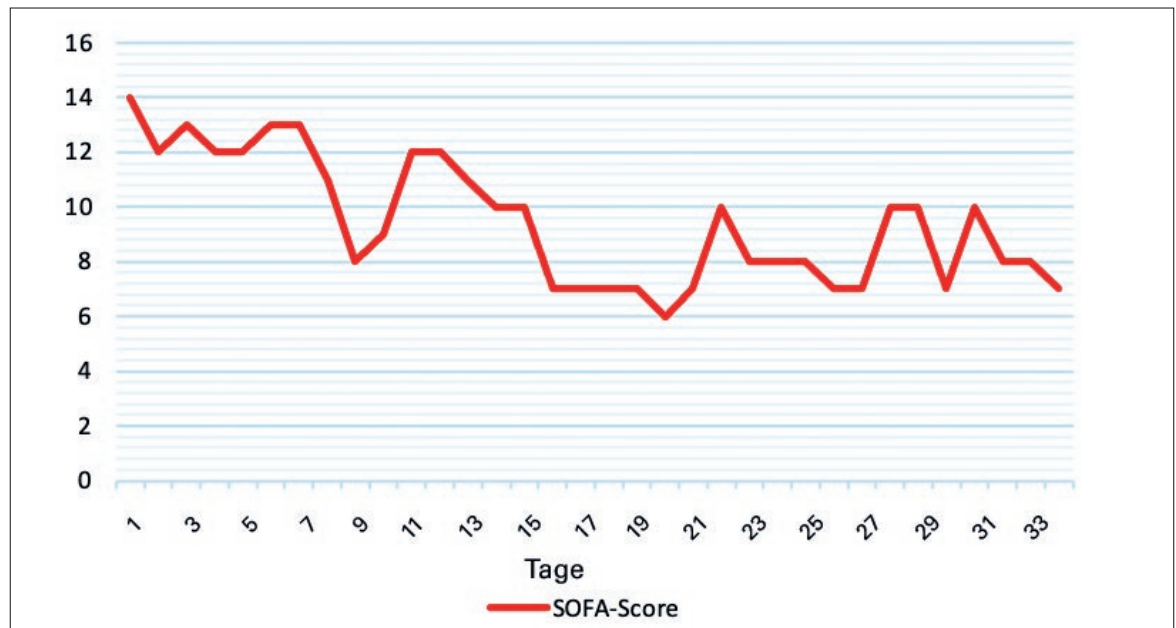


Abbildung 3: Verlauf des «Sequential Organ Failure Assessment»-(SOFA-)Score während des Aufenthaltes auf der Intensivstation.

- eine erste Phase mit Fieber und trockenem Husten sowie begleitender Lymphopenie;
- eine zweite Phase mit abnehmender Virämie, Kurzatmigkeit und vermehrter inflammatorischer Antwort mit Hypoxie sowie Erhöhung der Transaminasen, COVID-typischen Infiltraten und einem niedrigen Procalcitonin;
- eine dritte Phase mit akutem Lungenversagen (ARDS), septischem Schock, Herzversagen, Erhöhung der Entzündungs- und kardialen Marker.

Abweichungen vom skizzierten Verlauf sind möglich, da insbesondere auch eine dritte Phase wellenförmig verlaufen kann und potenziell in ein Post-COVID-Syndrom übergehen kann, populärmedizinisch auch bekannt unter dem Namen «Long-COVID» [11]. Der Begriff Long-COVID ist allerdings in der medizinischen Fachliteratur noch nicht ausreichend definiert.

Bei schweren COVID-19-Verläufen sind Multiorganschäden häufig, die eines interdisziplinären Behandlungsansatzes bedürfen [11]. Vor allem in der hyperinflammatorischen Phase lässt sich eine typische Erhöhung des Serumferritins beobachten [12], die mit einer Krankheitsprogression einhergeht und somit als Verlaufsmarker nutzbar ist. Durch engmaschiges laborchemisches Monitoring gelingt es über Anpassung in den damit verbundenen Handlungen die Anzahl an Komplikationen und die Mortalität zu senken [13].

Unser Fall zeigt auf, dass sich eine dritte und auch vierte akute Phase der Infektion, wie in der Literatur [4] beschrieben, manifestieren können. Zudem demonstriert er, dass eine vorerst klinische und laborchemische Besserung des Patienten nicht vor Rückfällen schützt.

Das akute Nierenversagen ist bei COVID-19-Erkrankten mit schweren Verläufen häufig und die Manifestation erhöht Mortalität und Morbidität erheblich. Eine spezifische Behandlung des akuten Nierenversagens bei COVID-19 existiert nicht [14, 15], wohl aber Nierenersatzverfahren, die symptomatisch wie in unserem Fallbeispiel eingesetzt werden können. Die Autoren dieser Studie beschrieben hier überwiegend einen tubulointerstitiellen Schaden ohne Glukosurie. In grösseren Studien lag der Anteil der Patientinnen und Patienten mit akutem dialysepflichtigem Nierenversagen bei 5–20% [16]. Ein glomerulärer Befall mit SARS-CoV-2 durch direkten Befall der glomerulären Kapillaren im Sinne einer Ischämie kann ebenfalls mitverursacht werden. [17] Das ideale Volumenmanagement im Rahmen der Hämofiltrationsbehandlung beim akuten Nierenversagen im Kontext einer akuten respiratorischen Insuffizienz im Rahmen der COVID-19-Erkrankung oder eines Sepsis-Syndroms ist anspruchsvoll und essentiell [18]. Als mögliche pathophysiologische Mechanismen für die Manifestation eines akuten Nierenversagens bei COVID-19-Erkrankung werden erwogen [5]: direkter Virusbefall, Ischämie, virusassoziierte Zytokinfreisetzung und Komplementaktivierung [19–21], Hyperkoagulabilität mit Bildung von Mikrothromben sowie Toxizität von Arzneimitteln, die im Rahmen der Erkrankung eingesetzt werden. Das SARS-CoV-2 infiziert nicht nur Atemwege und Lungen, sondern kann sich auch in den Nieren ausbreiten [22, 23], was angesichts der physiologischen permanenten Exposition des Blutes gegenüber dem Nierengewebe gut vorstellbar ist. Ob es sich beim akuten Nierenversagen um

Korrespondenz:
Dr. med.
Jean-Pascal Varescon
Allgemeine Innere Medizin
und Notfallmedizin
Hirslanden Klinik im Park
Seestrasse 220
CH-8027 Zürich
jean-pascal.varescon[at]
hirslanden.ch

eine primäre (COVID-19-bedingte) oder sekundäre (COVID-assoziierte) Ursache handelt, ist Gegenstand aktueller Forschung [5]. Spezifische histopathologische Befunde oder Behandlungsverfahren für das COVID-19-assoziierte Nierenversagen existieren aktuell nicht [5]. Der hier häufigste histopathologische Befund entspricht einer akuten Tubulusnekrose im Bereich des proximalen Tubulus [15]. Interessanterweise konnten in einigen Fällen Zeichen einer thrombotischen Mikroangiopathie dokumentiert werden [24, 25]. Die im späten Verlauf wiedereinsetzende Diurese wurde als

potenzielle Erholung von einer akuten Tubulusnekrose bei schwerer COVID-Erkrankung bewertet. Je nach weiterem Verlauf kann auch aus prognostischen Gründen eine Nierenbiopsie notwendig werden, um eine alternative Glomerulo- oder Nephropathie zu diagnostizieren. Eine persistierende Dialysepflichtigkeit nach COVID-19-assoziiertem akuten Nierenversagen ist möglich [26]. Patientinnen und Patienten mit akutem Nierenversagen Stadium 3 oder solche, die eine Nierenersatzbehandlung benötigen, haben eine schlechte Prognose mit einer bis zu 75%igen Mortalität [14]. Auch in Kenntnis dessen kann bei fast vollständiger Erholung der respiratorischen Insuffizienz trotz persistierender Dialyseabhängigkeit die bisherige interdisziplinäre Behandlung als erfolgreich bewertet werden.

Verdankung

An unsere Kolleginnen und Kollegen der Radiologie, die uns freundlicherweise das Bildmaterial zur Verfügung gestellt haben: Dr. med. Stefan Siebert, Prof. Dr. med. Andreas Helck, PD Dr. med. Dorothee Fischer, Dr. med. Georg Michael Kacal-Jetzer und Prof. Dr. med. Stefan Heckl.

Disclosure statement

Die Autoren haben deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2021.08911>.

Das Wichtigste für die Praxis

- COVID-19-Erkrankungen zeigen ein variables Bild. Abweichungen vom klassischen biphasischen Verlauf werden beobachtet.
- Schwere COVID-19-Erkrankungen binden viele Ressourcen und erfordern interdisziplinäres Handeln.
- Renale Komplikationen treten häufig auf und die Behandlung mit einem Nierenersatzverfahren kann notwendig werden.
- Respiratorische Insuffizienz und persistierende Dialysepflichtigkeit können Langzeitfolgen einer schweren COVID-19-Erkrankung sein.
- Bei persistierender Dialysepflichtigkeit im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung ist eine weitere Diagnostik der Nierenerkrankung wie zum Beispiel eine Nierenbiopsie erforderlich.