

Multisystemisches Entzündungssyndrom

Der lange Schatten von COVID-19

Dr. med. Victoria Haindl^a, Prof. Dr. med. Hansjakob Furrer^b

Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern: ^aUniversitätsklinik für Intensivmedizin, ^bPoliklinik für Infektiologie, Universitätsklinik für Infektiologie

Hintergrund

Weltweit hat die COVID-19-Pandemie, ausgelöst durch das SARS-CoV-2, bis zum heutigen Tag (Stand 02.03.2022) zu 437 Millionen Krankheitsfällen mit 5,96 Millionen Todesfällen geführt [1]. Die klinischen Manifestationen wie auch der Verlauf einer COVID-19-Erkrankung sind sehr variabel. Die Identifikation von Risikofaktoren sowie die zugrunde liegende Pathogenese für einen schweren Krankheitsverlauf sind immer noch nicht vollständig geklärt und Bestandteil laufender Studien. Bei Kindern und Jugendlichen wurden von Beginn an meist asymptomatische oder sehr milde Krankheitsverläufe beobachtet. Jedoch wurde in dieser Population im Verlauf des Jahres 2020 das Auftreten eines Hyperinflammationssyndroms mit Multiorganbeteiligung beschrieben, das sich zwei bis sechs Wochen nach symptomatischer oder asymptomatischer Infektion mit SARS-CoV-2 manifestiert [2]. Das klinische Bild ähnelt der Kawasaki-Erkrankung und wurde daher als «Kawasaki-like disease», Kawasaki-Schocksyndrom oder toxisches Schocksyndrom diagnostiziert und auch ähnlich therapiert. Im weiteren Verlauf wurde der Symptomenkomplex als eigene Entität im zeitlichen Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Infektion als «Multisystem Inflammatory Syndrome in Children» (MIS-C) oder auch «Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Related to SARS-CoV-2» (PIMS-TS) zusammengefasst [3].

Die Langzeitfolgen der COVID-19-Erkrankung zeigen ein ähnlich vielfältiges klinisches Bild wie die akute Erkrankung und umfassen aktuell das Long-/Post-COVID-Syndrom sowie das MIS-C. Die Inzidenz des Long-/Post-COVID-Syndroms beträgt 10–30% nach akuter COVID-Erkrankung und bis zu 85% bei aufgrund einer COVID-Infektion Hospitalisierten. Das klinische Spektrum reicht von milden allgemeinen Symptomen der Abgeschlagenheit über Fatigue, Husten, Fieber, Geschmacks- und Geruchsstörungen, Schlafstörungen bis hin zu schweren Einschränkungen der Lungen- und Herzfunktion sowie Critical-Illness-Polyneuropathie und Critical-Illness-Myopathie. Im Rahmen von MIS-C und «Multiorgan Inflammatory Syndrome in Adults» (MIS-A) kann es zu schweren Schockzuständen und Mono- bis Multiorganversagen kommen [4, 6, 10]. Im weiteren Verlauf wurden vor allem in den USA und in Grossbritannien vereinzelt Fälle von MIS-A be-

schrieben und im Mai 2021 publizierten die «Centers for Disease Control and Prevention» (CDC) in Atlanta, Georgia (USA), die ersten Diagnosekriterien für MIS-A [5, 7–9].

Fallbeschreibung

Anamnese

Fünf Wochen nach durchgemachter milder SARS-CoV-2-Infektion mit lediglich Erkältungssymptomatik stellte sich ein 54-jähriger Patient mit akut exazerbierter Dyspnoe und Husten sowie Rachenschwellung und seit einer Woche zunehmendem retrosternalem Druckgefühl auf der Notfallstation vor. Es bestanden keine Vorerkrankungen und keine regelmässige Medikamenteneinnahme. In letzter Zeit wurde bei Bedarf Paracetamol eingenommen und ein desinfizierender Rachenspray angewendet. Zudem war der Patient Raucher mit kumulativ 40 «pack years» und konsumierte gelegentlich Alkohol. Der Patient war zweifach gegen COVID-19 geimpft.

Status und Befunde

Es präsentierte sich ein wacher, allseits orientierter und febriler Patient. Abweichende Vitalparameter bestanden in einer leichten Tachykardie (102/min) sowie in Tachypnoe (22/min) und Fieber (40,2 °C). Somit ergab die Berechnung des Scores «Quick Sequential Organ Failure Assessment» (qSOFA) 1 Punkt (Atemfrequenz) und die des SOFA-Scores 2 Punkte. In der klinischen Untersuchung fanden sich auskultatorisch ein 1/6-Systolikum mit Punctum maximum über Erb, abgeschwächte Atemgeräusche in den apikalen Lungengeldern beidseits sowie ein leichtes «Mottling» (Score 1–2) bei sonst unauffälligem Status. Laboranalytisch zeigten sich die Entzündungsparameter sowie Herzenzyme und D-Dimere erhöht mit folgenden Werten: Leukozyten 21,3 G/l, C-reaktives Protein (CRP) 346,2 mg/l, Procalcitonin 1,2 µg/l, D-Dimere 2010 ng/ml, Kreatinkinase (CK) 2168 U/l, Kreatinkinase vom «muscle-brain type» (CK-MB) 6,2 ng/ml, Troponin 584,9 ng/l und N-terminales «pro brain natriuretic peptide» (NTproBNP) 2056 pg/ml. Mittels Kontrastmittel-Computertomographie (-CT) des Thorax konnte eine Lungenembolie ausgeschlossen werden, zudem zeigten sich keine Infiltrate oder



Victoria Haindl

COVID-19-typischen pulmonalen Befunde. Nach einem «sepsis work-up» wurde eine empirische antibiotische Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure 2,2 g i.v. alle acht Stunden begonnen. In zwei von sechs Blutkulturen wurde nach 15 respektive 35 Stunden *Staphylococcus hominis* nachgewiesen, sensibel auf die initiierte antibiotische Therapie. Die Urinkulturen fielen negativ aus und es konnte weder *Legionella-pneumophila*- noch *Streptococcus-pneumoniae*-Antigen im Urin nachgewiesen werden. Ein COVID-19-Polymerasekettenreaktions-(PCR)-Test fiel negativ aus.

Die erhöhten Herzenzyme wurden bei unauffälligem Elektrokardiogramm (EKG) als Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) gewertet und eine therapeutische Antikoagulation sowie Therapie mit einem Betablocker und Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE-)Hemmer begonnen. Bei steigenden Werten für Troponin (2743,2 pg/ml) und CK-MB (12,8 ng/ml) im Verlauf, jedoch weiterhin unauffälligem EKG wurde der Verdacht auf eine Myokarditis gestellt und eine Kardio-Magnetresonanztomographie (-MRT) durchgeführt, die den Verdacht der Myokarditis bestätigte und eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von 45% zeigte. Nebenfandlich fielen vergrößerte zervikale Lymphknoten auf.

Verlauf

Innerhalb von 24 Stunden verschlechterte sich der Zustand des Patienten drastisch. Klinisch und laborchemisch zeigte sich ein septischer Schock mit Multiorganversagen: SOFA-Score 16 (Lunge 4, Blutgerinnung 0, Leber 2, Herz-Kreislauf-System 3, Zentrales Nervensystem 4, Niere 3), Laktat 8,4 mg/l, gemischte Azidose in der Blutgasanalyse mit pH 7,01, pCO₂ 74,8 mm Hg, pO₂ 57,5 mm Hg, «Base Excess» (BE) -11,9 mmol/l und HCO₃⁻ 19,2 mmol/l.

Der Patient wurde auf die Intensivstation verlegt, intubiert und kontrolliert beatmet und konnte nur unter differenzierter Katecholamin- und Inotropikatherapie sowie Flüssigkeitssubstitution stabilisiert werden. Ein akutes Nierenversagen («Acute Kidney Injury Network» [AKIN] III) erforderte eine intermittierende Hämodialyse.

Die bildgebende und mikrobiologische Diagnostik wurde wiederholt und erweitert, die antibiotische Therapie auf Piperacillin/Tazobactam, Vancomycin und Dalacin umgestellt. Der Patient blieb anhaltend subfebril mit vereinzelt Fieberspitzen bis 38,5 °C.

Die Bildgebung mittels CT von Schädel, Thorax und Abdomen zeigte beidseitige Pleuraergüsse sowie pulmonale Konsolidationen, die als mögliche Aspirationspneumonie gewertet wurden. Weiter einen Vier-Quadranten-Aszites und wenig freie Flüssigkeit im

Gallenblasenbett, zusätzlich zu einer Gallenblasenwandverdickung, die als schockbedingt respektive mögliche beginnende Cholezystitis gewertet wurde. Zudem fiel eine akzentuierte Darmwand im Bereich der rechten Kolonflexur auf, die als möglicherweise beginnende Kolitis interpretiert wurde.

Das Abdomen imponierte zu keinem Zeitpunkt peritonitisch und die Transaminasenwerte waren regredient, sodass sowohl die Gallenblasenwandverdickung als auch die akzentuierte Darmwand als Folge des Schockzustandes und nicht als Infektfokus gewertet wurden. In den erneut abgenommenen Blut- und Urinkulturen sowie im Pleurapunktat und Tracheobronchialsekret konnte kein Erregerwachstum nachgewiesen werden. Bei unauffälliger Liquordiagnostik konnte eine Meningitis ausgeschlossen werden.

In der transthorakalen Echokardiographie zeigte sich unter hochdosierter Inotropikasubstitution eine normale LVEF von 60% ohne Regionalitäten bei visuell erhaltener rechtsventrikulärer Ejektionsfraktion (RVEF). Es fand sich zudem eine leichte Mitralklappeninsuffizienz ohne Nachweis eines Perikardergusses. Insbesondere liessen sich keine endokarditisverdächtigen Vegetationen nachweisen.

Diagnose und Therapie

Klinisch persistierte der Schockzustand mit Multiorganversagen und laborchemisch deutlich erhöhten Entzündungswerten ohne Infektfokus. Aufgrund der Parallelen zum MIS-C und der Erfüllung der Diagnosekriterien wurde die Diagnose eines MIS-A gestellt und entsprechend den bereits bestehenden Therapieempfehlungen für MIS-C zusätzlich zur supportiven Therapie eine Steroidtherapie mit Methylprednisolon 2 mg/kg Körpergewicht i.v. eingeleitet [5, 11].

Darunter kam es rasch zu einer Stabilisierung, die Inotropika konnten abgesetzt werden. Zwei Tage nach Beginn der Steroidtherapie konnte der Patient extubiert werden, bei regredienten Entzündungsparametern wurde die antibiotische Therapie nach weiteren drei Tagen beendet. Der Patient konnte bereits sechs Tage nach Installation der Steroidtherapie auf eine normale Bettenstation verlegt werden und benötigte für insgesamt noch weitere fünf Tage eine intermittierende Hämodialyse. Nach insgesamt knapp vier Wochen im Spital konnte der Patient in eine Rehabilitationseinrichtung entlassen werden.

Diskussion

Das MIS-C ist bereits mehrfach in der Fachliteratur beschrieben worden, und durch die entsprechenden Fachgesellschaften wurden diesbezüglich bereits Dia-

Tabelle 1: Diagnosekriterien für MIS-A (gemäss «Centers of Disease Control and Prevention [CDC]).

Allgemeine Kriterien	
≥21 Jahre	
andere Diagnose unwahrscheinlich	
Fieber ≥38,0 °C	
Klinische Kriterien	
Primär	Myokarditis, Perikarditis, Dilatation der Koronararterien, koronares Aneurysma Neu aufgetretene rechts- oder linksventrikuläre Dysfunktion (<50%) Neu aufgetretener atrioventrikulärer Block °II/°III Neu aufgetretene ventrikuläre Tachykardie Rash UND nicht eitrige Konjunktivitis
Sekundär	1. Enzephalopathie 2. Schock/Hypotension 3. Bauchschmerzen, Diarrhoe, Erbrechen 4. Thrombozytopenie (<150 G/l)
Laborchemische Kriterien	
Inflammation	C-reaktives Protein, Ferritin, Interleukin-6, Blutsenkung, Procalcitonin
COVID	COVID-PCR, positive Serologie, positive Antigene
MIS-A-Diagnose, wenn:	Allgemeine Kriterien erfüllt + Mindestens 3 klinische Kriterien, wovon mindestens 1 primäres Kriterium + Mindestens 2 laborchemische Kriterien für Inflammation + Laborchemischer Nachweis einer COVID-19-Infektion

PCR: Polymerasekettenreaktion; MIS-A: «Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults».

gnosekriterien sowie Therapieempfehlungen etabliert [10, 11], wohingegen das MIS-A bisher nur in einzelnen Fällen und kleineren Fallserien weltweit beschrieben wurde [9]. Aufgrund der heterogenen klinischen Präsentation des MIS-A liegt die Inzidenz aber wahrscheinlich deutlich höher als bisher angenommen. In Anlehnung an die Diagnosekriterien für MIS-C und basierend auf den MIS-A-Fallberichten wurden im Mai 2021 durch die CDC Diagnosekriterien für MIS-A publiziert [5] (Tab. 1). Im Unterschied zu MIS-C wird bei MIS-A durch die CDC ein Schwerpunkt auf die kardiale Beteiligung als Diagnosekriterium gelegt. So muss neben Fieber, erhöhten Entzündungsparametern und stattgehabter COVID-19-Infektion zwingend ein primäres Kriterium erfüllt sein. Darunter fallen Myokarditis, Perikarditis, Erweiterung der Koronarien, eingeschränkte RVEF oder LVEF (<50%), ein atrioventrikulärer (AV-) Block °II oder °III sowie ventrikuläre Tachykardien. Andere, nicht kardiale Organmanifestationen werden unter den sekundären Kriterien zusammengefasst. Diese Gewichtung der Organbeteiligung findet bei MIS-C nicht statt.

Die genaue Pathophysiologie von MIS-C und MIS-A ist bisher nicht bekannt, jedoch werden eine inadäquate Immunantwort auf SARS-CoV-2, eine endotheliale Dysfunktion, Thromboinflammation und Beteiligung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems vermutet.

Aktuell gibt es keine Therapieempfehlungen für MIS-A, daher folgt die Behandlung den Therapieempfehlungen für MIS-C. Neben der supportiven, intensivmedizinischen Therapie orientiert sich die medikamentöse Behandlung an der vermuteten immunologisch vermittelten Pathophysiologie. In Abhängigkeit von der klinischen Manifestation werden bei MIS-C drei Patientengruppen unterschieden: «PIMS-TS shock», «Kawasaki-like PIMS-TS» und «PIMS-TS undefined inflammatory presentation». Die initiale Therapie bei MIS-C besteht aus einer immunmodulatorischen Therapie mit Methylprednisolon 10 mg/kg Körpergewicht (maximal 1 g) für maximal drei Tage, gefolgt von 2 mg/kg Körpergewicht (maximal 60 mg) und anschliessender langsamer Dosisreduktion. Bei fehlendem klinischen Ansprechen sollte im multidisziplinären Team der Einsatz von intravenösen Immunglobulinen (IVIG) oder Biologika wie Anakinra (Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist), Tocilizumab (Interleukin-6-Rezeptor-Antikörper) oder Infliximab (Tumornekrosefaktor-α-Antikörper) evaluiert werden. Bei möglicher koronararterieller Beteiligung werden eine Prophylaxe mit Acetylsalicylsäure 5 mg/kg Körpergewicht (maximal 100 mg/d) sowie bei signifikant reduzierter LVEF eine Antikoagulation empfohlen [11]. Im vorliegenden Fall wurde im interdisziplinären Konsens entschieden, von den Steroid-Dosisempfehlungen

abzuweichen – im Hinblick auf die daraus resultierenden Nebenwirkungen wie erhöhte Mortalität und Infektionsanfälligkeit sowie eine steroidinduzierte Psychose. Es wurde eine Steroidtherapie gemäss Meduri-Schema eingeleitet (2 mg/kg Körpergewicht). Auch wurde initial auf eine Therapie mit IVIG verzichtet. Diese war als mögliche Eskalation bei fehlendem Ansprechen auf die Steroidtherapie geplant.

Sowohl MIS-C als auch MIS-A stellen eine Ausschlussdiagnose dar. Aufgrund des potentiellen schweren klinischen Verlaufs mit möglicher kardialer Beteiligung muss nun auch bei Erwachsenen, die sich mit Fieber, erhöhten Entzündungswerten ohne Infektfokus sowie Erkrankungen verschiedener Organsysteme vorstellen, ein zeitlicher Zusammenhang mit einer möglicherweise asymptomatischen oder mild abgelaufenen SARS-CoV-2-Infektion in Betracht gezogen, die Diagnose eines MIS-A gestellt sowie die entsprechende Therapie eingeleitet werden. Für MIS-A gibt es aktuell keine Therapieempfehlungen, daher erfolgt die Therapie denen für MIS-C [11].

Es ist besonders hervorzuheben, dass MIS-A eine komplexe und potentiell lebensbedrohliche Erkrankung darstellt und ein frühzeitiges Erkennen sowie Einleiten der Therapie wie auch die Betreuung durch ein multidisziplinäres Team erforderlich sind.

Aufgrund der bisher sehr niedrigen Fallzahlen von MIS-A fehlen entsprechende valide Daten, jedoch

zeigte ein systematischer Review mit 662 pädiatrischen Patienten eine Mortalität von 1,7% bei MIS-C [10]. Die Herausforderung wird das Erkennen dieses «Chamäleons» unter den Post-COVID-Syndromen sein.

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent für die Publikation liegt vor.

Disclosure Statement

HF gibt an, Zuschüsse des Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und finanzielle Unterstützung für die Teilnahme an Sitzungen und/oder Reisen von Pfizer erhalten zu haben sowie eine leitende/treuhänderische Funktion bei der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie innezuhaben. VH hat deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 WHO.int [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2022 [cited 2022 Mar 02]. Available from: <https://covid19.who.int>
- 2 Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607–8.
- 3 Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, Blatz AM, Chang J, Diorio C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus 2019 pandemic: A case series. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(3):393–8.
- 4 Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, Gunasekera P, Morice AH, Crooks MG. Post-COVID-19 symptom burden: What is long-COVID and how should we manage it? *Lung*. 2021;199(2):113–9.
- 5 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [Internet]. Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults (MIS-A) Case Definition Information for Healthcare Providers. Atlanta (USA): CDC; c2021 [2022 Mar 02]. Available from: <https://www.cdc.gov/mis/mis-a/hcp.html>.
- 6 Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, Sumitomo N, Kuno T. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(5):837–48.
- 7 Patel P, DeCuir J, Abrams J, Campbell AP, Godfred-Cato S, Belay ED. Clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in adults: A systematic review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(9):e2126456.
- 8 Parums DV. Editorial: Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults (MIS-A) and the spectrum of COVID-19. *Med Sci Monit*. 2021;27:e935005.
- 9 Hékimian G, Kerneis M, Zeitouni M, Cohen-Aubart F, Chommeloux J, Bréchet N, et al. Coronavirus disease 2019 acute myocarditis and multisystem inflammatory syndrome in adult intensive and cardiac care units. *Chest*. 2021;159(2):657–62.
- 10 Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EclinicalMedicine*. 2020;26:100527.
- 11 Schlapbach LJ, Andre MC, Grazioli S, Schöbi N, Ritz N, Aebi C, et al. Best practice recommendations for the diagnosis and management of children with pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS; Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C) in Switzerland. *Front Pediatr*. 2021;9:667507.

Korrespondenz:
Dr. med. Victoria Haindl
Universitätsklinik für
Intensivmedizin
Inselspital
Universitätsspital Bern
Freiburgstrasse 18
CH-3010 Bern
[victoria.haindl\[at\]insel.ch](mailto:victoria.haindl[at]insel.ch)

Das Wichtigste für die Praxis

- Sowohl MIS-A als auch MIS-C bleiben seltene Erkrankungen nach einer SARS-CoV-2-Infektion, müssen jedoch frühzeitig erkannt und therapiert werden. «Awareness» erhöhen – Daran denken!
- Bei Fieber und erhöhten Entzündungswerten ohne klaren Infektfokus muss eine zurückliegende SARS-CoV-2-Infektion eruiert werden.
- Bei Diagnosestellung eines MIS-A oder MIS-C soll aufgrund des potentiell dramatischen klinischen Verlaufs eine frühzeitige intensivmedizinische Betreuung durch ein multidisziplinäres Team in Betracht gezogen werden.
- Unter immunmodulierender Therapie mit Methylprednisolon und Immunglobulinen sowie Acetylsalicylsäure besteht eine gute Prognose.