

CHRISTIAN GLÜCK, FREIBURG UND THOMAS GLÜCK, TROSTBERG

Long/Post COVID: Körperliche Langzeitfolgen

Nach einer überstandenen COVID-19 Erkrankung klagen manche Betroffene über Langzeitfolgen. Das Spektrum der Beschwerden ist weit gefächert, am häufigsten sind Leistungsschwäche und Kurzatmigkeit. Die wissenschaftliche Aufarbeitung dieses Long/Post COVID Syndroms läuft. Die meisten Befunde deuten derzeit auf eine fehlregulierte Immunantwort. Die Behandlung erfolgt Symptom-orientiert.

Das ursprünglich von Fledermäusen stammende, Ende 2019 in Wuhan, China erstmals auf den Menschen übergesprungene Coronavirus hat sich in bisher fünf Wellen pandemisch ausgebreitet, wobei die in den jeweiligen Wellen dominanten Virusvarianten (von der WHO ab 31.05.2021 mit griechischen Buchstaben bezeichnet¹) veränderte Antigenität aufwiesen und zunehmend leichter übertragbar waren. Das durch das SARS-CoV-2 Virus hervorgerufene Krankheitsbild, COVID-19, ist individuell im klinischen Verlauf sehr unterschiedlich und kann von asymptomatisch bis zum schwersten intensivpflichtigen Krankheitsbild mit Multiorganversagen und beträchtlicher Letalität reichen.

AKUTER VERLAUF

Typischerweise beginnt COVID-19 mit den Symptomen eines grippalen Infektes des oberen Respirationstraktes wie Halsschmerzen, Schnupfen, Krankheitsgefühl, Geschmacksverlust, Fieber, Kopf- und Muskelschmerzen und Husten. Im Sinne eines Zwei-Phasen-Verlaufes werden bei schwer an COVID erkrankten Personen ab dem 5.–7. Tag die unteren Atemwege mit Entwicklung einer mehr oder weniger ausgeprägten Viruspneumonie betroffen und in der Folge kann sich ein lebensbedrohlicher Zustand mit respiratorischem Versagen (ARDS), thromboembolischen Ereignissen, Makrophagenaktivierungs- bzw. Hämophagozytose-

syndrom, Myocarditis, akutem Nierenversagen und sonstigen Zeichen einer schweren Sepsis einstellen. Pathophysiologisch ist dies durch die Expression des ACE2-Rezeptors als Andockstelle für das SARS-CoV-2-Virus auf Zellen des Respirationstraktes, aber insbesondere aber auch auf Endothelzellen erklärbar. Auffallend ist bei schweren Verläufen die Hyperinflammation in der zweiten Phase der Erkrankung, die an schwere, systemische Autoimmunprozesse erinnert. Entsprechend haben sich in dieser Phase auch antiinflammatorische Behandlungsstrategien mit Corticosteroiden und Immunsuppressiva wie z.B. JAK-Inhibitoren, Tocilizumab oder Anakinra als wirksam gezeigt.²

Bis Ende April 2022 haben sich während der bereits seit über 2 Jahre andauernden COVID-19-Pandemie nach den von der WHO veröffentlichten Zahlen weltweit über 500 Millionen Menschen mit dem SARS-CoV-2-Virus infiziert und über 6 Millionen sind an dieser Infektion verstorben.³ Für Deutschland werden offiziell ca. 25 Millionen Infizierte und ca. 135.000 an COVID-19 Verstorbene angegeben⁴, wobei eine beträchtliche Dunkelziffer (mindestens Faktor 2) bei den Infizierten vermutet wird. Eine Modellrechnung des RKI vermutet, dass weit über 50% der europäischen Bevölkerung mittlerweile wenigstens einmal eine SARS-CoV-2-19 Infektion durchgemacht hat.⁵

DEFINITION

Schon bald nach den ersten COVID-19-Erkrankungen wurde klar, dass viele sich nicht vollständig erholen. Dabei können die nach dem Überstehen der akuten Infektion geklagten Beschwerden unterschiedlicher Natur sein, verschiedene Organsysteme betreffen und konstant, zyklisch oder episodisch auftreten, wobei allgemeine anhaltende Erschöpfung (Fatigue), pulmonale Einschränkung und Leistungsminderung sowie Geschmackstörungen die am häufigsten geklagten Beschwerden darstellen. Dabei finden sich in den Veröffentlichungen zur Häufigkeit dieser Folgezustände nach einer überstandenen COVID-19 unterschiedliche Angaben, was vor allem daran liegt, dass zunächst keine allgemein akzeptierte Definition der diesem Syndrom zuzuschreibenden Symptome vorlag und viele der Beschwerden, allen voran die Fatigue, nicht gut objektivierbar oder gar quantifizierbar sind. Die deutsche S1-Leitlinie zu Long/Post COVID⁶ von 07/2021 und eine Expertenrunde der WHO⁷ definierten zumindest die Begriffe (gut zusammengefasst auch in⁸):

- akute COVID-19-Erkrankung: Symptome bis zu 4 Wochen
- Long COVID: Beschwerden ab 4. bis 12. Woche
- Post COVID: Symptome >12 Wochen mit mehr als 2 Monaten Dauer, die nicht durch eine andere Diagnose erklärbar sind

In der internationalen Literatur wurden bzw. werden diese Definitionen allerdings nicht durchgängig benutzt, was auch daran liegen mag, dass diese von der WHO erst am 06.10.2021 veröffentlicht wurden und die Übergänge von Long in Post COVID fließend sind.

HÄUFIGKEIT

Ungeachtet dieser Einschränkungen zeichnet sich ab, dass die Wahrscheinlichkeit, Long/Post COVID zu entwickeln mit Anzahl und Schwere der Symptome während der akuten Infektion korreliert.⁹ So fand eine US-amerikanische Arbeit eine Häufigkeit von ca. 30% Long COVID in einem gemischten Patientengut mit COVID-19 und ambulanter oder stationärer Behandlung, wobei das Risiko für Long COVID bei stationärer Behandlung um 50% erhöht war.¹⁰ Laut einer aktuellen britischen Studie zeigten sogar 75% der wegen COVID-19 stationär behandelten Patienten noch nach einem Jahr Beschwerden im Sinne eines Post COVID.¹¹

Invasive mechanische Beatmung, weibliches Geschlecht und Übergewicht waren in der britischen Studie mit einer fehlenden vollständigen Erholung nach einem Jahr assoziiert. Drei Meta-Analysen mit 45, 57 und 63 eingeschlossenen Studien zeigten bei erheblicher Heterogenität der eingeschlossenen Publikationen mindestens ein persistierendes Symptom bei ca. 50 bis 70% der an COVID-19 Erkrankten bis 12 Monate nach überstandener COVID-19.^{12,13,14} Am häufigsten wurden Fatigue, respiratorische Probleme, Myalgien und Konzentrationsprobleme angegeben. Dabei ist bemerkenswert, dass diese Publikationen übereinstimmend keinen wesentlichen Rückgang der Häufigkeit

der Beschwerden über die Zeit berichten. Exemplarisch dazu fand die o.g. britische Studie bei den stationär wegen COVID-19 Behandelten eine vollständige Beschwerdefreiheit von 25,5% nach 5 Monaten und von lediglich 28,9% nach einem Jahr.⁹

Bei mit drei Dosen geimpften Personen, die dennoch an einer COVID-19 „Durchbruchinfektion“ erkrankten, scheint die durch die vollständige



© AdobeStock

Impfung generell geringere COVID-19 Krankheitsschwere auch mit einem signifikant niedrigeren Risiko für Long/Post COVID assoziiert zu sein. Es trat im Wesentlichen halb so häufig auf wie bei nicht oder partiell Geimpften.¹⁵ Eine andere Studie zeigte bereits mit mindestens einer Impfdosis eine signifikant reduzierte Long/Post COVID-Symptomatik.¹⁶ Ob die allgemein geringere Krankheitsschwere von COVID-19 durch die Omikron-Variante auch mit einer reduzierten Inzidenz von Long/Post COVID einhergeht, ist derzeit noch nicht belegt.

KINDER/JUGENDLICHE

Kinder und Adoleszenten erkranken allgemein weniger schwer an COVID-19 und auch Long/Post COVID scheint

bei dieser Altersgruppe seltener aufzutreten. In einigen der Studien, die nicht-infizierte Kinder als Vergleichsgruppe einschlossen, fanden sich Long/Post COVID zugeschriebenen Beschwerden bei COVID-19 Rekonvaleszenten nicht häufiger als bei COVID-19 Negativen.^{17,18} Speziell die psychischen Symptome sind bei Kindern schwer von anderen Pandemie-assoziierten Einflüssen zu unterscheiden.

Postinfektiöse Beschwerden in der Art wie bei Long/Post COVID finden sich natürlich nicht nur nach COVID-19, und speziell Fatigue tritt auch nach anderen schweren Virusinfektionen auf, allen voran bei der infektiösen Mononukleose, und zwar in ähnlicher Inzidenz wie nach COVID-19.¹⁹

PATHOGENESE

Die Pathogenese von Long/Post COVID ist bislang nicht eindeutig geklärt. Möglicherweise sind mehrere Mechanismen aktiv. Diskutiert wird :

- eine Persistenz von Viren oder viralen Antigenen, die eine chronische Immunaktivierung verursachen
- eine Verselbständigung der Inflammationsreaktion und/oder Induktion von Autoimmunprozessen.
- Veränderungen des intestinalen Microbioms oder Vioms
- Unzureichende Reparatur der durch die SARS-CoV-2-Infektion in der akuten Phase verursachten Schäden an den betroffenen Organsystemen, insbesondere an der Lunge.

In der Tat wurden in einer Vielzahl von Geweben, insbesondere im Gastrointestinaltrakt und in Lymphknoten auch lange nach überstandener COVID-19 Virusantigene und Bruchstücke viraler RNA nachgewiesen, die Anlass zu fortgesetzter Immunaktivierung sein kön-

nen.²¹ Bei Long/Post COVID Patienten wurden noch Monate nach der akuten Infektion erhöhte Zytokin-Spiegel (IL-6, TNF- α , Interleukin-1 β und verschiedene Interferone) gefunden^{9,22} was für eine chronische Immunaktivierung als zumindest Teil-Ursache von Long/Post COVID spricht.

Ursache der Immunaktivierung muss nicht unbedingt ein virales Antigen sein, denn nicht selten finden sich bei Long/Post COVID-Patienten Autoantikörper, z.B. gegen Interferone, anti-nukleäre Antikörper (wie sie sonst bei Kollagenosen gefunden werden) oder Gewebs-spezifische Autoantikörper, denen eine pathogenetische Rolle auch bei schweren COVID-19 Verläufen zugeschrieben wird.²³ Insbesondere anti-Interferon-Antikörper wurden als Risikofaktor für einen schweren Verlauf der akuten COVID-19 identifiziert.²⁴ Sie spielen wohl aber auch bei Long/Post COVID eine Rolle. Interessanterweise scheint auch das intestinale Mikrobiom bei Personen mit Long/Post COVID charakteristisch verändert zu bleiben, wohingegen das intestinale Mikrobiom von COVID-19-Rekonvaleszenten ohne Long/Post COVID sich wieder in ursprünglicher Zusammensetzung erholt.²⁵ Wie ein verändertes intestinales Mikrobiom die typischen Long/Post COVID-Beschwerden hervorrufen könnte, bleibt jedoch völlig unklar.

BETROFFENE ORGANSYSTEME

Die Diagnostik von Long/Post COVID-Folgeerscheinungen sollte organbezogen nach Beschwerdesymptomatik erfolgen.⁸ Zu jeder Abklärung gehört ein umfangreiches Basislabor, das auf jeden Fall die Entzündungsparameter enthalten sollte. Insgesamt wurden über 50 verschiedene Symptomkomplexe im Zusammenhang mit Long/Post COVID identifiziert²⁶ – allerdings

mit sehr unterschiedlichen Angaben zur relativen Häufigkeit in den verschiedenen Meta-Analysen^{27,28,29}:

ALLGEMEINSYMPTOME

- Fatigue wird übereinstimmend in den meisten Analysen als häufigstes Long/Post COVID-Symptom mit einer Häufigkeit von 40-50% gefunden. Relativ viele Patienten (ca. 20%) klagen auch über Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen, sogenannten „brain fog“. Auch Schlafstörungen treten nicht selten, bei ca. 20% der Patienten mit Long/Post COVID auf. Mehr als die Hälfte klagt über eingeschränkte Lebensqualität.²⁶

LUNGE

- Kurzatmigkeit und verminderte Belastbarkeit zählen zu den zweithäufigsten Long/Post COVID-19-Beschwerden und werden von 30-40% der Betroffenen angegeben. Dies ist offensichtlich bei strukturellen Veränderungen der Lunge nach schwerem Verlauf mit der Notwendigkeit einer invasiven Beatmung bei COVID-Pneumonie und respiratorischem Versagen. Eine deutsche Arbeitsgruppe hat darauf hingewiesen, dass bei Post COVID mit pulmonaler Manifestation radiologisch, autoimmunserologisch und histopathologisch Charakteristika einer interstitiellen Lungenerkrankung mit autoimmunen Merkmalen vorliegen.³⁰

Zur Basisdiagnostik bei V.a. pulmonales Long/Post COVID gehören die Blutgasanalyse, die Lungenfunktionsprüfung und die CO-Diffusionskapazität. Die Erfassung struktureller Lungenveränderungen erfordert neben dem Röntgen-Thorax ein CT. Die Spiroergometrie kann helfen, pulmonale von kardialen Einschränkungen abzugrenzen. Eine Ein-

schränkung der Lungenfunktion zeigte sich nicht unerwartet vor allem bei Patienten nach Beatmungspflichtigkeit.³¹ Jedoch auch bei mildereren Verläufen finden sich pulmonale Veränderungen noch lange nach überstandener Infektion. So wiesen nach einer kürzlich vorgestellten Arbeit ein Jahr nach der Infektion noch 54% der COVID-19-Genesenen CT-morphologisch COVID-typische Lungenveränderungen auf.³² Allerdings wird funktionell über einen 12-Monats-Zeitraum doch in den meisten Fällen eine vollständige Erholung beschrieben.³³

KARDIOVASKULÄRES SYSTEM

- Während der akuten COVID-19-Erkrankung treten vaskulitische Veränderungen und Mikrothromben in vielen Organsystemen auf. Auch eine Virus-induzierte Myokarditis wird in der akuten Infektion nicht selten festgestellt. Selbst wenn die Prognose in den meisten Fällen günstig ist, können daraus Folgeerscheinungen resultieren.
- Während bei akutem COVID-19 ein hohes Risiko für Lungenarterienembolie besteht, erscheint dies bei Long/Post COVID insgesamt nur gering erhöht, außer bei Patienten, die intensivstationär wegen COVID-19 behandelt wurden. Deren Risiko kann auch nach dem Überstehen der akuten Erkrankung beträchtlich erhöht sein.³⁴
- Die Abklärung bei V.a. kardiales Long/Post COVID erfordert neben dem Ruhe-EKG meist eine Echokardiographie, ggf. ein Langzeit-EKG und evtl. eine Spiroergometrie zur Abgrenzung von kardialen und pulmonalen Einschränkungen. An Laborparametern sollte man Troponin, die Herzenzyme und ggf. NT-proBNP bestimmen.

NERVENSYSTEM

- Bei akutem COVID-19 können Guillain-Barre-Syndrom, Enzephalomyelitis, Neuritiden, Myositiden und Myopathien auftreten, die jeweils mit Residuen ausheilen können. Lang anhaltende Geruchs- und Geschmackstörungen, die charakteristisch für das akute COVID-19 (außer der Omikron-Variante) sind, persistieren bei bis zu 20% der Long/Post COVID-Patienten. In der Regel reicht hier die Angabe des Patienten, eine wirksame Therapie ist nicht bekannt. In der Mehrzahl der Fälle bildet sich die Geruchs- und Geschmackstörung langsam zurück.

NIERE

- Ein akutes Nierenversagen tritt bei schweren COVID-19 Verläufen in ca. 10% auf. Eine eingeschränkte Nierenfunktion persistiert in bis zu einem Drittel der Fälle und kann damit Teil des Symptomenkomplexes von Long/Post COVID sein.

GASTROINTESTINALTRAKT

- Persistierende gastrointestinale Symptome nach COVID-19 sind eher unspezifisch (Stuhlnunregelmäßigkeit, Übelkeit). Bei schweren COVID-19 Verläufen kann eine Cholangiopathie zurückbleiben, die an das Krankheitsbild der ischämisch sekundär sklerosierenden Cholangitiden erinnert, wie sie auch bei aus anderen Gründen kritisch kranken Patienten auftreten können. SARS-CoV-2 scheint dabei eine pathogenetische Bedeutung zuzukommen. Die Abklärung erfolgt mittels ERCP.

HAUT

- Haarausfall, erfreulicherweise meist reversibel, beklagen ca. 10-20% der Patienten mit Long/Post COVID.

Exantheme können im Verlauf auftreten.

RHEUMATISCHE BESCHWERDEN, AUTOIMMUNPHÄNOMENE

- Autoantikörper mit niedrigen Titern werden nicht selten nach COVID-19 gefunden, die pathogenetische Bedeutung ist unklar. Die Inflammationsreaktion bei akutem COVID-19 kann entzündlich-rheumatische Systemerkrankungen „triggern“, entsprechende zeitliche Assoziationen werden regelmäßig, aber insgesamt eher selten beobachtet. Die Diagnostik- und Therapieprinzipien entsprechen denen bei nicht COVID-assoziierten rheumatischen/Autoimmun-Erkrankungen, wobei die COVID-assoziierten im Verlauf remittieren können.

BEHANDLUNGSANSÄTZE

Bisher gibt es keine gesicherten Therapien für Long/Post COVID, was bei der Vielzahl an betroffenen Organsystemen und der weithin ungeklärten Pathogenese auch nicht zu erwarten ist. Ein interessanter Ansatz ist die bisher in mehreren Studien gemachte Beobachtung, dass eine COVID-19-Impfung selbst nach einer durchgemachten COVID-19 innerhalb von bis zu 8 Wochen die Häufigkeit und die Schwere von Long/Post COVID-Symptomen signifikant senken konnte, und zwar offensichtlich umso stärker, je früher geimpft wurde.¹⁵ Selbst bei Beginn der Impfung 3 Monate nach COVID-19 war noch ein deutlicher positiver Effekt festzustellen.³⁵ Dies bestätigt die Hypothese, dass eine gestörte Immunabwehr den Long/Post COVID-Symptomen zugrunde liegen könnte.

Wenn durch COVID-19 Autoimmunprozesse induziert wurden, sollten

diese selbstverständlich entsprechend antiinflammatorisch mit Corticosteroiden und/oder (evtl. zeitlich begrenzt) mit Basistherapeutika analog zu rheumatischen Erkrankungen behandelt werden. Thromboembolische Manifestationen werden in üblicher Weise durch Antikoagulation behandelt.

Für viele der Beschwerdekompexe, allen voran für das häufige Fatigue-Syndrom, kann jedoch nur Symptomorientiert/unterstützend behandelt werden, z.B. im Rahmen von Rehabilitationsmaßnahmen.

ZUSAMMENFASSUNG

Long/Post COVID ist ein Syndrom mit unterschiedlichen Beschwerdeformen, das sich bei einem beträchtlichen Teil der Infizierten nach einer überstandenen COVID-19 manifestiert und mit erheblichen Einschränkungen in der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit der Betroffenen einhergeht. Neben Organ-Schäden, die im Rahmen der akuten COVID-19, persistieren und u.U. dauerhaft bleiben, spielt offensichtlich beim Entstehen dieses Syndroms eine fehlregulierte Immunantwort eine wichtige Rolle. Die Abklärung erfolgt Symptomorientiert, neben einer „therapeutischen“ Impfung bleibt meist nur eine Symptomorientierte, symptomatische Behandlung.

Dr. med. Christian Glück, Interdisziplinäre Medizinische Intensivtherapie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Deutschland

Prof. Dr. med. Thomas Glück, Abt. für Klinische Infektiologie, Kliniken Südostbayern und Innere Abteilung, Kreisklinik Trostberg, Kliniken Südostbayern

Korrespondenz an:

*T. Glück, Innere Abteilung, Kreisklinik Trostberg, Siegerhöhe 1, 83308 Trostberg
E-Mail: thomas.glueck@kliniken-sob.de*

Literatur beim Verfasser