



Pathogenese, Symptomatik und Therapie

Long- und Post-COVID: Was bisher zum Krankheitsbild bekannt ist

Prof. Dr. med. Frederik Trinkmann ^{1,2}, Prof. Dr. med. Felix J. F. Herth ¹ – Universität Heidelberg

Persistierende oder neu nach akuter COVID-19 aufgetretene Beschwerden ohne anderweitige pathogenetische Erklärung geben derzeit noch viele Rätsel auf und daher viel Raum für die Forschung. Dieser Beitrag fasst den aktuellen Stand zusammen.

Die akute SARS-CoV-2-Infektion und ihre Folgen können den kompletten Körper betreffen und daher alle medizinischen Fachdisziplinen einbeziehen. Eine weiterführende Diagnostik ist sinnvoll, wenn Beschwerden nach der akuten Infektion für mehr als 3 Monate persistieren oder neue Symptome hinzukommen, die sich nicht anderweitig erklären lassen. Bei der akuten Infektion bestehen Symptome für bis zu vier Wochen. Von Long-COVID wird gesprochen, wenn danach neue Symptome hinzukommen oder diese länger als 4 Wochen bestehen bleiben. Lassen sich diese nach 12 Wochen nicht durch eine andere Diagnose erklären, spricht man vom Post-COVID-19(-Syndrom) (►Abb. 1) [1, 2, 3]. Diese Unterscheidung ist für die Planung weiterer diagnostischer Schritte bedeutsam.

Angaben zur Häufigkeit von Long-COVID/Post-COVID schwanken je nach untersuchtem Kollektiv zwischen einem niedrigen zweistelligen Prozentbereich um 13% [4] bis zu über 80% [5]. Dies ist weitgehend unabhängig vom Schweregrad des akuten COVID-19-Verlaufs [5] und betrifft insbesondere auch junge, ambulant behandelte Patienten, die nicht nennenswert vorerkrankt sind [6]. Intensivpflichtige Patienten klagen jedoch häufiger über Muskelschwäche als Patienten, die auf Normalstation oder im häuslichen Umfeld behandelt werden konnten. Das ist jedoch auch nach anderen schweren Erkrankungen zu beobachten.

Belastbare Daten zur Pathogenese liegen derzeit noch nicht vor. Potenzielle Mechanismen für die Entstehung von Long-/Post-COVID werden aus den akuten Schädigungsmechanismen der Virusinfektion abgeleitet [7]. Diese lassen sich unterteilen in direkte virale Toxizität, beispielsweise die Invasion des Alveolarepithels oder des Endothels und virusunabhängige Effekte wie die Koagulopathie sowie inflammatorische und dysregulatorische Prozesse des Immunsystems.

Therapeutische Optionen

Bei Long-COVID/Post-COVID handelt es sich um ein komplexes Krankheitsbild, das eine ganzheitliche Betrachtungsweise erfordert. Dies steht daher in einem deutlichen Gegensatz zur immer weiter zunehmenden (Sub)Spezialisierung unseres Gesundheitssystems. Hieraus lassen sich viele Herausforderungen für den praktischen Alltag ableiten [2]. So kommt der primär-

¹ Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC) im Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL), Universität Heidelberg

² Abteilung für Biomedizinische Informatik (DBMI) am Centrum für Präventivmedizin und Digitale Gesundheit Baden-Württemberg (CPD-BW), Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg

ärztlichen Versorgung durch den Hausarzt eine immense Bedeutung zu. Bei klinisch stabilem Verlauf kann zunächst ein abwartendes Vorgehen empfohlen werden. Bei einer klinischen Verschlechterung oder Unklarheiten ist eine Überweisung und weiteren Abklärung beim jeweiligen Organspezialisten sinnvoll. Evidenzbasiert gesicherte therapeutische Interventionen speziell bei Long-COVID/Post-COVID sind bislang nicht bekannt. Derzeit erscheint eine an das jeweils betroffene Organsystem angepasste symptomatische Therapie zielführend. Auch Allgemeinmaßnahmen wie Physiotherapie, Ergotherapie und insbesondere eine stationäre Rehabilitation kann bei bleibenden Funktionsdefiziten von erheblicher Bedeutung sein.

Typische Symptome umfassen neben Erschöpfung („Fatigue“) vor allem Luftnot und Husten. Vor dem Hintergrund einer fehlenden kausalen Therapie der Fatigue ist es umso wichtiger, frühzeitig realistische Ziele zu definieren. Diese sind vor allem Symptome zu lindern und eine Chronifizierung zu vermeiden. Das lässt sich durch eine Kombination aus Schlafhygiene, Schmerztherapie, Stressreduktion und körperlicher Aktivität erreichen. Sollten sich ambulante Maßnahmen als nicht ausreichend erweisen, kann eine stationäre Rehabilitation angezeigt sein. Auch die psychosomatische Grundversorgung kann helfen, eine Chronifizierung zu vermeiden. Der initial charakteristische Geruchs- und Geschmacksverlust bildet sich bei einem Großteil der Patienten wieder zurück, kann jedoch in ca. 5–20 % der Fälle bleiben. Wenn die Beschwerden länger als 3 Monate bestehen, sollte eine HNO-ärztliche und neurologische Vorstellung erfolgen. Ein strukturiertes Riechtraining kann Verbesserungen herbeiführen.

Die Behandlung bei kardiovaskulären Beschwerden orientiert sich grundsätzlich an den jeweils aktuellen Leitlinien. Häufige praktische Fragen beziehen sich auf das Weiterführen einer prophylaktischen Antikoagulation, für die es bisher keine gesicherte Indikation gibt. Ebenso treten oft orthostatische Tachykardien oder eine inadäquate Sinustachykardie auf, die auf eine niedrigdosierte Gabe herzfrequenzsenkender Medikamente (Betablocker, Ivabradin) ansprechen kann. Auch hier bietet sich zusätzlich ein langsam zu steigendes kardiales Ausdauertraining an.

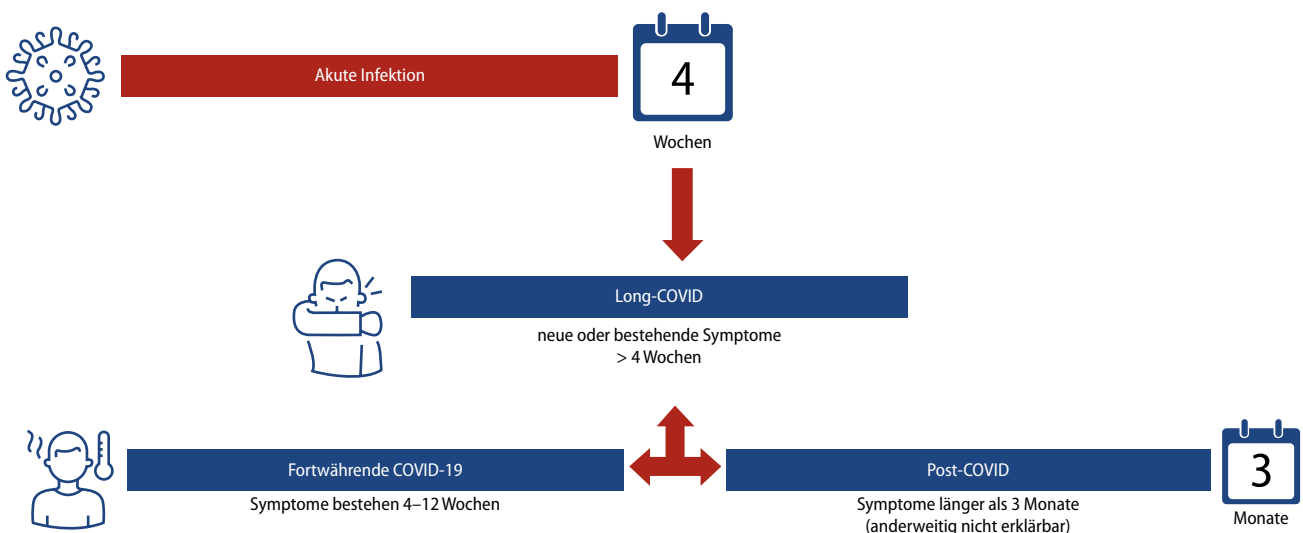
Häufig finden sich nach der akuten SARS-CoV-2-Infektion auch Autoantikörper, die ein breites Spektrum an Erkrankungen wie Thromboseneigung oder neurologische Manifestationen bewirken können. Hier kann die Gabe von Immunglobulinen, Kortikoiden bis hin zur Plasmapherese sinnvoll sein. Dies erfordert aber eine enge interdisziplinäre Abstimmung zwischen den jeweiligen Organspezialisten. Kürzlich konnten bei Patienten mit vorwiegend neurologischen Symptomen funktionelle Autoantikörper gegenüber mit G-Protein gekoppelten Rezeptoren nachgewiesen werden [8], was möglicherweise ein Ziel für spezifischere Therapiemaßnahmen sein könnte.

Die häufig geäußerten Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen können mit einem erheblichen Verlust an Lebensqualität verbunden sein.

Schmerzsyndrome unterteilen sich in Cephalgien, muskuloskelettale Schmerzen sowie Nervenschmerzen. Insbesondere bei nicht entzündlichen und multilokulären Schmerzen besteht eine Überlappung mit dem „chronique fatigue syndrome“ (CFS). In diesem Rahmen sollten auch psychische Beeinträchtigungen wie Niedergeschlagenheit oder Angst ernstgenommen werden. Ziel einer fachgerechten frühzeitigen Diagnostik ist es, auch hier eine Chronifizierung zu verhindern und eine adäquate Behandlung analog der Leitlinien zu ermöglichen.

Nach längerem Krankenhausaufenthalt oder einer Intensivbehandlung besteht ferner ein erhebliches Risiko für eine „critical illness polyneuropathy“ und „critical illness myopathy“, also eine häufig distal betonte, symmetrische Polyneuropathie und Muskelschwäche. Präventive Maßnahmen sind bisher nicht bekannt und auch hier besteht weiterhin erheblicher Forschungsbedarf.

Zu den typischen respiratorischen Symptomen nach überstandener COVID-19 zählen Dyspnoe und Husten, die sich jeweils nur schwer mit Medikamenten beeinflussen lassen. Liegt eine bronchiale Hyperreagibilität vergleichbar mit der bei Asthma-Patienten vor, kann die Therapie mit einem Kombinationspräparat aus einem langwirksamen Betamimetikum (LABA) und einem inhalativen Steroid (ICS) versucht werden. Auch bezüglich muskarinerg Substanzen (LAMA) gibt es wie nach



Quelle: Prof. Fredrik Trinkmann nach [1, 2, 3]

1 Derzeitige Benennung der verschiedenen Krankheitsphasen einer COVID-19.

anderen akuten Erkrankungen Hinweise für eine Wirksamkeit bei Husten.

Wenn eine erweiterte Lungenfunktionsdiagnostik (Oszillogrammetrie) zum Einsatz kommt, werden bei Betroffenen häufig Verengungen der Atemwege sowie ein Elastizitätsverlust des Lungengewebes festgestellt. Von anderen Lungenerkrankungen wie Asthma und COPD ist bekannt, dass eine Verengung peripherer Atemwege häufig die Beschwerden verursacht. Ähnliche Veränderungen bei Patienten mit Long-/Post-COVID könnten daher auch einer entsprechenden inhalativen, bronchienerweiternden Therapie zugänglich sein [9]. Die immer wieder diskutierte Gabe oraler Steroide kann allerdings nicht generell empfohlen werden. Sie sollte mit Blick auf die mögliche Entwicklung einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) im interdisziplinären Rahmen getroffen werden, sofern in der Schnittbildgebung, z.B. der Computertomografie noch Veränderungen erkennbar sind.

Einen zentralen Stellenwert bei symptomatischen Patienten in der Rekonvaleszenzphase hat die Rehabilitation. Hier konnte gezeigt werden, dass sich auch bei Patienten mit mildem Verlauf der COVID-19 nach 3-wöchiger Behandlung die körperliche Leistungsfähigkeit erheblich verbessern lässt und auch psychische Probleme gut adressiert werden können [10]. Für weitere Details zu diesem Aspekt sei auf den CME-Beitrag von Leitl et al. in dieser Ausgabe von Pneumo News verwiesen.

Aus der Beobachtung des weiteren Vorhandenseins von Virusmaterial nach der akuten Infektion („postinfektiöse Viruspersistenz“) leitet sich die Überlegung einer COVID-19-Impfung ab, um die Symptome zu lindern. Sie erfüllte jedoch trotz kleiner messbarer Verbesserungen nicht alle in sie gesetzten Hoffnungen. Daher wird sie derzeit in dieser Indikation nicht empfohlen, wobei weitere Untersuchungen sinnvoll sind. Gleiches gilt für die Verwendung der monoklonalen Antikörper, die unter anderem in der Prophylaxe und Behandlung bei Patienten im frühen Infektionsstadium zur Anwendung kommen. Ob deren Einsatz zu einer Reduktion der Inzidenz von Long-/Post-COVID führt, und damit präventives Potenzial besitzt, ist derzeit Gegenstand einer Beobachtungsstudie (NCT05013723).

Fazit

Für Folgekomplikationen nach akuter COVID-19 existieren abgesehen von der organbezogenen Standardtherapie derzeit noch keine gerichtete Behandlungsmaßnahmen existiert. Die Therapie erfolgt symptomorientiert und anhand der jeweiligen organspezifischen Leitlinien. Rehabilitationsmaßnahmen können bei längerfristig weiterbestehenden Symptomen greifen, auch nach mildem/moderatem akutem Krankheitsverlauf. Das mögliche Ausmaß längerfristiger Folgekomplikationen sowie spezifische Gegen- und Präventionsmaßnahmen lassen sich noch nicht eingrenzen, was erheblichen Forschungsbedarf begründet.

„Langzeitfolgen nach SARS-CoV-2-Infektion /COVID-19“

Über den QR-Code können Sie die Visualisierung der Ergebnisse einer Untersuchung von Trinkmann et al. [6] in einem Video bei Youtube abrufen.

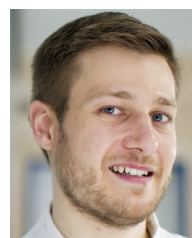


Der Hausarzt ist auch bei COVID-19-Langzeitfolgen Ansprechpartner Nr. 1 – aber bitte als Patientin mit korrekt getragener FFP-2-Maske.

Literatur

1. Sivan M, Taylor S. NICE guideline on long covid. *BMJ*. 2020;371:m4938
2. Koczulla AR, Ankermann T, Behrends U et al. S1 Guideline Post-COVID/ Long-COVID. *Pneumologie*. 2021;75(11):869-900
3. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC et al. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2021; [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9)
4. Lund LC, Hallas J, Nielsen H et al. Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission: a Danish population-based cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(10):1373-82
5. Huang C, Huang L, Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270): 220-32
6. Trinkmann F, Müller M, Reif A et al. Lung Network. Residual symptoms and lower lung function in patients recovering from SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir J*. 2021;57(2):2003002
7. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-15
8. Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100100. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100100>
9. Trinkmann F, Reif A, Müller MM et al. Small airway disease in symptomatic convalescents after SARS-CoV-2 infection. *ERS International Congress 2021 (virtual)*: PA 969
10. Gloeckl R, Leitl D, Jarosch I et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in COVID-19: a prospective observational cohort study. *ERJ Open Res*. 2021;7(2):00108-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00108-2021>

Prof. Dr. med. Frederik Trinkmann



Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg
Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC) im Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL)
Röntgenstraße 1, 69126 Heidelberg
frederik.trinkmann@med.uni-heidelberg.de