

Regelmäßige kardiologische Basisdiagnostik ist wichtig

Long-COVID: kardiovaskuläre Implikationen

Alexander Dutsch, Thorsten Kessler, Deutsches Herzzentrum München

Im Zuge einer akuten COVID-19-Erkrankung können Myokardschädigungen und ischämische/thromboembolische Ereignisse auftreten. Persistierende Beschwerden, die als Long-COVID interpretiert werden können, werden davon abgegrenzt. Patienten, die mit COVID-19 hospitalisiert waren, sollten nach überstandener Erkrankung eine kardiologische Diagnostik erhalten, da einige Funktionsparameter nach einem schweren Verlauf beeinträchtigt bleiben können.

Seit Ende 2019 haben sich weltweit ca. 281 Mio. Menschen mit SARS-CoV-2 infiziert und ca. 5,4 Mio. Menschen (2 %) sind an den Folgen von COVID-19 bzw. mit der Erkrankung gestorben [1]. Im Laufe der Pandemie haben sich Berichte über länger anhaltende klinische Beschwerden nach einer akuten SARS-CoV-2-Infektion gemehrt, z. B. Abgeschlagenheit oder Dyspnoe. Dies wird unter den Begriffen Long-COVID bzw. Post-COVID zusammengefasst und stellt, neben der Belastung des Gesundheitssystems durch hospitalisierte Patienten mit akuter COVID-19-Infektion, eine zunehmende Herausforderung in der ambulanten Patientenversorgung dar.

Long-COVID vs. Post-COVID

Persistieren die Beschwerden einer akuten COVID-19-Erkrankung mehr als vier Wochen, so spricht man von Long-COVID. Treten hingegen Beschwerden über mehr als 12 Wochen nach einer akuten COVID-19-Erkrankung auf, die nicht durch andere Erkrankungen hinreichend erklärt werden können, so spricht man vom Post-COVID-Syndrom bzw. Post-COVID (**Abb. 1**). Der Bezug zwischen Symptomatik und COVID-19-Erkrankung ist auch bei fehlendem Virusnachweis (z. B. mittels Virus-PCR im Nasenrachenabstrich) letztlich

aufgrund des zeitlichen Zusammenhanges und der Häufung entsprechender Beschwerden seit dem Beginn des Pandemiegeschehens anzunehmen [2].

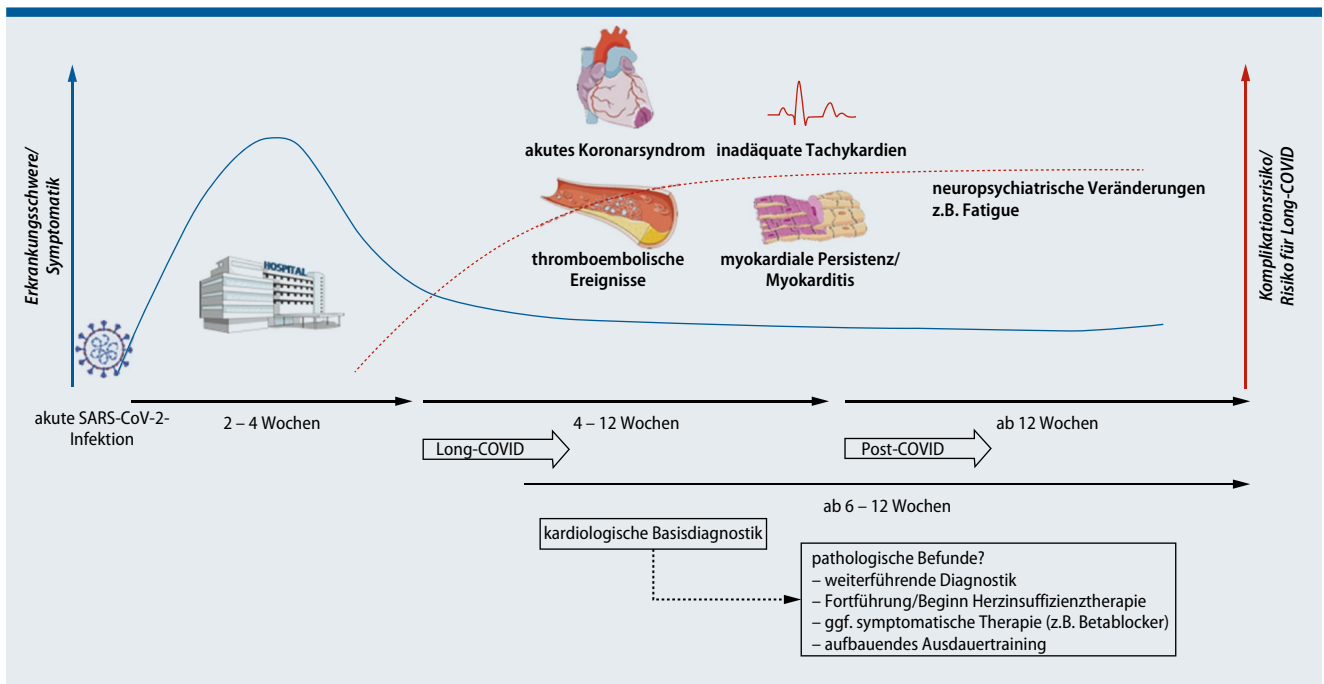
Man kann eine Häufigkeit von Long-COVID von mindestens 15 % nach akuter COVID-19-Erkrankung annehmen [3]. In der Post-acute COVID-19 US Study zeigten 32 % der Teilnehmer persistierende Symptome [4]; laut einer italienischen Studie berichteten sogar mehr als 44 % der Teilnehmer über eine reduzierte Lebensqualität aufgrund persistierender Symptome [5], was in der Zusammenschau ein Hinweis für eine noch höhere Prävalenz sein kann. Die jeweils nur sehr kleinen Patientenskollektive limitieren jedoch die Aussagekraft. Die genaue Prävalenz und Inzidenz von Long- bzw. Post-COVID sind bislang noch nicht bekannt. Eine aktuelle Arbeit aus Zürich legt nahe, dass sich anhand des Titers von speziellen Antikörpern nach einer COVID-19-Infektion (IgM, IgG3) in Kombination mit dem Patientenalter, Asthma bronchiale als Vorerkrankung sowie 5 Symptomen im Rahmen der Primärerkrankung die Wahrscheinlichkeit für Long- bzw. Post-COVID vorhersagen lässt, unabhängig vom Zeitpunkt der Blutabnahme [6]. Die Symptome umfassen: Fieber, Abgeschlagenheit, Husten, Dyspnoe sowie gastrointestinale Symptome. Allerdings um-

fasste diese Studie nur ein kleines Kollektiv von 395 Individuen [6].

Hinsichtlich der langfristigen Beteiligung des kardiovaskulären Systems legt eine aktuelle Studie aus Hamburg nahe, dass auch 6–9 Monate nach einem milden bzw. moderaten Verlauf kardiologische Funktionsparameter sowie Lunge und Niere beeinträchtigt sein können. Hier wurden insbesondere ein gering erhöhter Atemwegswiderstand sowie ein leicht reduziertes Lungenvolumen festgestellt. Zudem zeigte sich eine marginal, jedoch statistisch signifikant reduzierte Nierenfunktion. Erfreulicherweise waren in dieser Kohorte keine langfristigen neurologischen Beschwerden nachweisbar [7].

Pathophysiologie

Die aktuellen Theorien zur möglichen Pathophysiologie von Long-COVID begründen sich vor allem aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit mit SARS-CoV-1 und MERS-CoV [8], den Viren die das Schwere Akute Respiratorische Syndrom (SARS) bzw. das „Middle East Respiratory Syndrome“ (MERS) auslösen und den im Rahmen dieser Erkrankungen gewonnenen Erkenntnissen und geführten Überlegungen. So werden zum einen viruspezifische Organschäden und Organveränderungen aufgrund einer Persistenz des Virus in den Organen diskutiert, welche zu einem strukturellen Umbau der Organe führen und so langfristig deren Funktion alterieren könnten. Zum anderen werden immunologische Veränderungen aufgrund des inflammatorischen Kollateralschadens im Rahmen der Akuterkrankung für die klinische Symptomatik verantwortlich gemacht [9]. Nicht mit COVID-19 direkt, aber mit den Folgen einer



© enthält modifiziertes Bildmaterial von Servier Medical Art (Creative Commons Attribution 3.0 Unported License)

Abb. 1: Long-COVID/Post-COVID nach akuter COVID-19-Erkrankung – Risiko für Komplikationen und Implikationen für Diagnostik und Therapie.

prolongierten Intensivtherapie bei schwerem Verlauf, werden Veränderungen durch die „Critical Illness“ diskutiert: mikrovaskuläre Ischämie, Folgen der Immobilität, metabolische Veränderungen; ferner auch Folgen sekundärer Komplikationen im Rahmen der Akuterkrankung (Superinfektionen, Thrombosen, Hyperkoagulabilität) [9].

Allgemeine Symptome

Häufig berichtete Beschwerden bei Long-COVID sind persistierende Dyspnoe und eine eingeschränkte körperliche sowie geistige Leistungsfähigkeit.

Neben weiteren organspezifischen Symptomen (**Abb. 2**) berichten viele Patienten nach akuter COVID-19-Erkrankung zudem von Fatigue als Allgemeinsymptom [10]. Diese ist gekennzeichnet durch eine subjektive Erschöpfung, die sich auch nicht durch Schlaf oder Erholung bessert. Allerdings existiert kein klares Leitsymptom von Long-COVID, auch pathognomonische laborchemische oder durch technische Untersuchungen detektierbare Veränderungen lassen sich aktuell nicht identifizieren.

Das Risiko für eine Fatigue scheint unabhängig von der Schwere der akuten

COVID-19-Erkrankung zu sein [10]. Jedoch ist das Risiko für eine Fatigue bei Patienten, die im Rahmen der akuten Erkrankung stationär behandelt werden mussten, größer als bei Patienten, die nicht hospitalisiert waren [11, 12]. Hier könnten auch psychosoziale Aspekte eine Rolle spielen, wie z. B. vorbestehende psychische Erkrankungen (Depressionen, Angststörungen, Somatisierungsstörungen) oder ein niedriger sozioökonomischer Status. Analog hierzu sind auch bei anderen viralen Erkrankungen postinfektiöse Syndrome mit Fatigue beschrieben; ein klassisches Beispiel ist die Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus [13].

Wie oben bereits beschrieben, scheinen andere Organmanifestationen (**Abb. 2**) subklinisch bereits bei mildem bis moderatem Verlauf von COVID-19 aufzutreten und zu persistieren [7]. Wahrscheinlich ist die Schwere der persistierenden Symptome/Organmanifestationen auch abhängig von der akuten Erkrankung [11]. Neben pulmonalen Symptomen (z. B. persistierende Dyspnoe) und möglichen fibrotischen Veränderungen, stechen neuropsychiatrische Veränderungen (u. a. kognitive Beeinträchtigungen, Konzentrationsstö-

rungen – sog. „brain fog“) und thromboembolische Komplikationen (tiefe Venenthrombose, TVT; Lungenarterienembolie, LAE) hervor. Seltener Komplikationen sind Erstmanifestationen einer diabetischen Stoffwechsellage mit diabetischer Ketoazidose oder Schilddrüsenerkrankungen, wie z. B. eine subakute Thyreoiditis oder auch kutane Manifestationen, wie z. B. Haarausfall. Zudem können Myalgien auftreten oder Kontrakturen der Muskeln/Sehnen v. a. nach langem Intensivaufenthalt. Möglich ist auch eine dauerhaft reduzierte Nierenfunktion oder eine Veränderung des intestinalen Mikrobioms (**Abb. 2**). Jedoch sind die Auswirkungen des letzteren noch unklar.

Kardiovaskuläre Aspekte

Im Rahmen der akuten SARS-CoV-2-Infektion kann es zu einer direkten Virusinfektion des Herzens (und möglicherweise auch der Kardiomyozyten) kommen, wobei die Viren mitunter kardial persistieren können [14]. Dies könnte langanhaltende kardiale Symptome erklären. Zudem scheint die immunologische Antwort auf eine mögliche Persistenz der Viren in der Folge die struktu-

relle Integrität des Myokards/Perikards und des Reizleitungssystems zu beeinträchtigen. Der zugrundeliegende Mechanismus ist noch nicht bekannt [9]. Es wird diskutiert, dass es durch die inflammatorische Immunantwort zu einem Untergang von Kardiomyozyten und einem fibrös-fettigen Umbau des Myokards kommt. Dieser Umbauprozess könnte zu einer reduzierten kardialen Funktion beitragen. Eine in der Folge vermehrte autonome Dysfunktion trägt zu einer verstärkten adrenergen Stimulation bei, durch die wiederum inadäquate Tachykardien getriggert werden könnten [9]. Interessant ist, dass sich bereits bei mildem bis moderatem Verlauf kardiovaskuläre Folgen nachweisen lassen. So zeigten Patienten 9 Monate nach der akuten Erkrankung in einer aktuellen Untersuchung eine leichtgradig geringere, jedoch noch erhaltene systolische LV-Funktion im Vergleich zu Kontrollprobanden [7]. Ähnliche Befunde wurden für die diastolische LV-Funktion und die Funktion des rechten Ventrikels beobachtet. Diese oftmals subklinischen Befunde können bei schwererer Erkrankung Folgezustände wie Long-COVID erklären [7].

Weiterhin ist das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen, wie z. B. thromboembolische Ereignisse, ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz bis zu 6 Monate nach akuter COVID-19-Erkrankung signifikant erhöht [2, 7]. Anders als bei der Fatigue scheint die Inzidenz dieser Komplikationen direkt mit dem Schweregrad der Akuterkrankung assoziiert zu sein. Zudem ist das Risiko für Komplikationen bei schwerem Verlauf mit stationärer Therapie im Rahmen der akuten COVID-19-Erkrankung im Vergleich zu einem leichteren Verlauf bei ambulant geführter Therapie doppelt so hoch [15]. Analog zu einer Influenzainfektion besteht nach einer COVID-19-Pneumonie ein 30–50% erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt und ischämischen Schlaganfall [16, 17].

Weitere häufige Symptome nach einer COVID-19-Erkrankung können z. B. thorakale Beschwerden bei Belastung (Angina-Äquivalent), Palpitationen oder das Auftreten inadäquater Tachykardien sein (**Abb. 1**) [2]. Observationsstudien

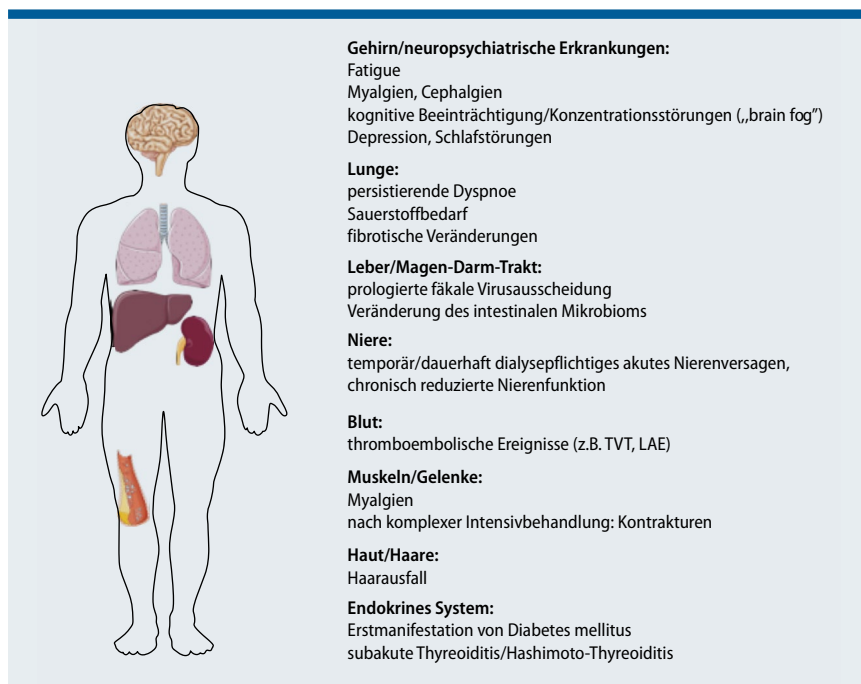


Abb. 2: Mögliche weitere Symptome und Organmanifestationen bei Long-COVID. **TVT** tiefe Venenthrombose, **LAE** Lungenarterienembolie.

zeigen, dass Palpitationen bzw. Tachykardien bei ca. 20% bzw. 14% der Patienten auftreten können [5, 18]. Häufiger wird zudem über eine posturale Tachykardie (POTS) berichtet, vor allem gekennzeichnet durch inadäquate Veränderungen der Herzfrequenz bei Lageänderung und eine reduzierte Ausdauerterolanz [19].

Diagnostik

Bei Vorliegen kardiovaskulärer Komplikationen im Rahmen der Akuterkrankung sollte ca. 6–12 Wochen nach Erkrankung bzw. Entlassung aus dem Krankenhaus eine Basisdiagnostik, bestehend aus klinischer Untersuchung, EKG, transthorakaler Echokardiografie sowie Labordiagnostik (mit hochsensitivem Troponin-T/I und NT-proBNP), erfolgen (**Abb. 1**). Hier ist besonders auf neue Einschränkungen der LV-Funktion, EKG-Veränderungen sowie erhöhte kardiale Marker zu achten. Bei persistierender Symptomatik (Angina pectoris, Dyspnoe) wird überdies eine ergometrische/spiroergometrische Untersuchung empfohlen [9]. Im Einzelfall – speziell bei der Detektion von auffälligen Befunden in der Echokardiografie – sollten

weitergehende bildgebende Untersuchungen wie eine kardiale MRT-Untersuchung erwogen werden.

In einer Studie aus dem Jahr 2020 zeigte sich hier der Hinweis auf eine mögliche Persistenz der Erkrankung bzw. strukturelle Veränderungen, vergleichbar mit einer Myokarditis; allerdings sind diese Ergebnisse in der Folge durchaus kontrovers diskutiert worden (kleines Patientenkollektiv, kardial vorerkrankte Patienten im Studienkollektiv) [20] und weitere Untersuchungen sollten hier in der Zukunft Klarheit bringen. Neben einer kardialen MRT-Untersuchung sollte im Einzelfall eine CT-Untersuchung (Lunge und Herz) zum Ausschluss pulmonaler Pathologien und einer stenosierenden koronaren Herzkrankung sowohl bei Angina pectoris als auch persistierender Dyspnoe/Abgeschlagenheit sowie pathologischen Befunden im Belastungs-EKG erwogen werden [9].

Therapie

Für Long-COVID sowie für damit einhergehende Organmanifestationen gibt es bisher keine spezifische Therapie. Im Allgemeinen wird bei vorbestehenden

kardiovaskulären Erkrankungen empfohlen, die zuvor initiierte medikamentöse Therapie fortzusetzen. Bei reduzierter LV-Funktion sollte eine leitliniengerechte Herzinsuffizienztherapie erfolgen oder begonnen werden (z. B. ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten, Betablocker, ARNI, SGLT2-Inhibitoren). Bei Indikation für eine orale Antikoagulation sollte diese initiiert bzw. fortgesetzt werden (z. B. Lungenarterienembolie, Vorhofflimmern, mechanischer Klappenersatz). Keine Empfehlung kann – bei unklarer Risiko-Nutzen-Abwägung – hingegen für eine generelle Thromboseprophylaxe nach unkompliziertem oder schwerem Verlauf von COVID-19 abgegeben werden [9]. Bei POTS oder inadäquater Sinustachykardie (ohne andere Ursache) kann ggf. eine medikamentöse Therapie mit niedrig dosierten Betablockern oder „off-label“ mit Ivabradin begonnen werden. Zurückhaltend sollte die Indikation für Amiodaron gestellt werden, insbesondere bei Patienten, die aufgrund einer COVID-19-Pneumonie mögliche strukturelle Veränderungen an der Lunge erlitten haben. Allen Patienten sollte ein langsam aufbauendes Ausdauertraining empfohlen werden. Leistungssportler mit kardiovaskulären Komplikationen im Rahmen der Akuterkrankung hingegen sollten nach überstandener Erkrankung ca. 3–6 Monate keinen Sport betreiben und vor Wiederaufnahme eine kardiale MRT-Untersuchung mit der Frage nach strukturellen kardialen Veränderungen durchführen lassen [9].

Ausblick

Durch die hohe Anzahl an Neuerkrankungen ist auch zukünftig mit vermehrten Fällen von Long-COVID zu rechnen. Dies könnte insbesondere im ambulanten Sektor zu einem erhöhten Patientenkommen beitragen. Vieles über Long-COVID ist allerdings noch unverständlich. Langfristige Folgen über Zeiträume von mehr als 6 Monaten sind Gegenstand aktueller Studien. Es wird zudem untersucht, ob eine akute COVID-19-Erkrankung auch längerfristig eine Myokarditis bedingen kann. Darüber hinaus ist noch unklar, ob bei infizierten geimpften Personen nach Impfdurchbrüchen auch ein erhöhtes Risiko für Long-COVID besteht und ob sich die

klinische Ausprägung in diesem Patientenkollektiv von infizierten, ungeimpften Personen unterscheidet. Das Auftreten neuer SARS-CoV-2-Varianten kann ebenfalls einen Einfluss auf den akuten Verlauf von COVID-19 und chronische Folgezustände wie Long-COVID/Post-COVID haben.

Fazit für die Praxis

Das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen (Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Myokarditis, Thromboembolien) ist nach akuter COVID-19-Erkrankung signifikant erhöht. Patienten mit vorbekannten kardiovaskulären Erkrankungen oder mit kardiovaskulären Komplikationen, die im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung hospitalisiert waren, sollten 6–12 Wochen nach Entlassung aus dem Krankenhaus einer ambulanten kardiologischen Basisdiagnostik zugeführt werden. Hier ist insbesondere auf neue Einschränkungen der Belastbarkeit und der LV-Funktion zu achten. Gegebenenfalls sollte eine leitliniengerechte Herzinsuffizienztherapie eingeleitet werden. Bei persistierenden Symptomen ist die Diagnose Long-COVID in Erwägung zu ziehen. Neben einer engmaschigen kardiologischen Betreuung sollte in Abhängigkeit der bestehenden Beschwerden ein interdisziplinärer Therapieansatz unter Einbeziehung weiterer Fachdisziplinen (u. a. Allgemeinmedizin) angestrebt werden.

Literatur

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Nalbandian A et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-15
3. Sudre CH et al. Attributes and predictors of long COVID. *Mat Med.* 2021;27(4):626-31
4. Chopra V et al. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2021;174(4):576-8
5. Carfi A et al. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603-5
6. Cervia C et al. Immunoglobulin signature predicts risk of post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Commun.* 2022;13(1):446
7. Petersen EL et al. Multi-organ assessment in mainly non-hospitalized individuals after SARS-CoV-2 infection: The Hamburg City Health Study COVID programme. *Eur Heart J.* 2022; <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab914>
8. Lu R et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: impli-

9. Kocuzulla A et al. S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID. 2021; https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0271_S1_Post_COVID_Long_COVID_2021-07.pdf
10. Townsend L et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS one.* 2020;15(11):e0240784
11. Huang C et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220-32
12. Stavem K et al. Prevalence and Determinants of Fatigue after COVID-19 in Non-Hospitalized Subjects: A Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4):2030
13. Unger ER et al. CDC Grand Rounds: Chronic Fatigue Syndrome - Advancing Research and Clinical Education. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(50-51):1434-8
14. Lindner D et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1281-5
15. Al-Aly Z et al. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature.* 2021;594(7862):259-64
16. Kwong JC et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med.* 2018;378(4):345-53
17. Tazare J et al. Rates of serious clinical outcomes in survivors of hospitalisation with COVID-19: a descriptive cohort study within the OpenSAFELY platform. *medRxiv.* 2021:2021.01.22.21250304
18. Carvalho-Schneider C et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(2):258-63
19. Johansson M et al. Long-Haul Post-COVID-19 Symptoms Presenting as a Variant of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: The Swedish Experience. *JACC Case Rep.* 2021;3(4):573-80
20. Puntmann VO et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265-73



Dr. med. Alexander Dutsch
Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen, Deutsches Herzzentrum München, Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) e.V., Partner Site Munich Heart Alliance, München

PD Dr. med. Thorsten Kessler
Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen, Deutsches Herzzentrum München; Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) e.V., Partner Site Munich Heart Alliance, München, Lazarettstr. 36, 80636 München, thorsten.kessler@tum.de