



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Zusammenfassung

Das schwere akute respiratorische Syndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ist der Erreger der pandemischen Erkrankung COVID-19, für die nach mehr als einem Jahr erkennbar ist, dass nach einer überstandenen akuten Erkrankung andauernde Symptome existieren können. Als post-akutes COVID-19 werden das Anhalten klinischer Symptome und/oder das Auftreten langfristiger Komplikationen über 4 Wochen nach der akut symptomatischen Krankheitsphase hinaus definiert. Aussagen über die Prävalenz sind vorläufig und abhängig vom Betrachtungszeitraum und untersuchter Bevölkerungsgruppe. In der Allgemeinbevölkerung wird das Auftreten derzeit mit einem Anteil von 15-30% der Infizierten angegeben. Die angegebenen Symptome lassen sich einer Vielzahl von Organsystemen zuordnen und weisen, was Anzahl, Dauer und Schweregrad anbelangt, teilweise große, interindividuelle Unterschiede auf. Die Ursachen für die subakute und chronische Manifestation der Symptome sind noch ungeklärt und verschiedene Mechanismen, wie funktionelle Einschränkungen multipler Organsysteme durch Gewebeschädigung sowie eine postvirale Autoimmunität werden diskutiert. Cluster aus möglichen individuellen Risikofaktoren, wie Alter und Geschlecht, kombiniert mit den Symptomen in der Akutphase zeigen sich am vielversprechendsten, um die Entwicklung von post-akutem COVID-19 zu prognostizieren. Ziel des Scoping Reviews ist es, andauernde Symptome und mögliche Ursachen für post-akutes COVID-19 ("long-COVID") zusammenzufassen und wesentliche Aspekte für ein post-akutes COVID-19-Management zur Wiedererlangung der körperlichen Leistungsfähigkeit evidenzbasiert einzuordnen.

Schlüsselwörter

Post-akutes COVID-19 – COVID-19 – Symptome – Fatigue – Körperliche Leistungsfähigkeit

REVIEW / SPECIAL ISSUE

Post-akutes COVID-19 ("long-COVID"): Andauernde Symptome, mögliche Ursachen und symptomgeleitetes post-akut COVID-19 Management zur Wiedererlangung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Scoping Review)

Christian Puta^{a,b}, Simon Haunhorst^{a,b,c}, Wilhelm Bloch^d

^aFriedrich-Schiller-Universität Jena, Lehrstuhl für Sportmedizin und Gesundheitsförderung, Jena, Germany

^bCenter for Interdisciplinary Prevention of Diseases related to Professional Activities, Jena, Germany

^cWestfälische Wilhelms-Universität Münster, Arbeitsbereich Bewegungswissenschaft, Münster, Germany

^dAbteilung Molekulare und zelluläre Sportmedizin, Deutsche Sporthochschule Köln, Köln, Germany

Eingegangen/submitted: 11.05.2021; akzeptiert/accepted: 18.08.2021

Online verfügbar seit/Available online: 15 September 2021

Einleitung

Das schwere akute respiratorische Syndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ist der Erreger der pandemischen Erkrankung COVID-19, für die nach mehr als einem Jahr erkennbar ist, dass nach einer überstandenen akuten Erkrankung andauernde Symptome existieren können. COVID-19 ist mit einem breiten Spektrum von asymptomatischen bis hin zu tödlichen Krankheitsverläufen assoziiert [49] und gegenwärtig als Multiorganerkrankung mit einem breiten Spektrum an Manifestationen anerkannt [38]. Ähnlich wie bei anderen, teils pandemischen Erkrankungen (z.B.: SARS Epidemie 2003), die mit

postakuten Virussyndromen assoziiert sind, gibt es zunehmend Berichte über anhaltende Auswirkungen nach der akuten COVID-19 Erkrankung [9,36,45]. Konkret wird aktuell angenommen, dass eine auftretende Symptomatik nach einer COVID-19-Erkrankung bei ca. 15-30% der Patienten [9,18,19,25] zu erwarten ist. Dies scheint auch jüngere Patienten mit mildem Krankheitsverlauf zu betreffen. In einer web-basierten Umfragestudie zeigten 70% junge Patienten zwischen 30 und 60 Jahren, mit geringen Risikofaktoren, 4 Monate nach einer vermuteten oder nachgewiesenen COVID-19-Erkrankung anhaltende Symptome von COVID-19, welche Anzeichen für Schädigungen

C. Puta et al.

Post-acute COVID-19 (“long-COVID”): Prolonged symptoms, possible causes and return to physical fitness (Scoping Review)

Summary

The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is the causative virus for the pandemic coronavirus disease 2019 (COVID-19). After more than one year it becomes apparent that for some patients the acute symptoms can persist for several months. Post-acute COVID-19 is defined as the persistence of symptoms and/or long-term complications beyond 4 weeks from the onset of the acute symptoms. Even though the evidence is preliminary, the prevalence in the general population is reported to range from 15 to 30%. The symptoms can be assigned to numerous organ systems and are described as very heterogeneous with regards to their number, duration and severity. To this day it is not exactly known what causes the subacute and chronic manifestation of acute COVID-19. The treatment should be guided by the individual symptoms of the patients. To prevent setbacks, it is recommended to plan and monitor physical activity carefully. Athletes returning to sports with or recovered from post-acute COVID-19 require a thorough physical examination and a stepwise increase of training load to prevent long-term organ damage and a reduction in physical capacity. The aim of the scoping review is to summarize ongoing symptoms and possible causes for post-acute COVID-19 (“long-COVID”) and to classify essential aspects for post-acute COVID-19 management to regain physical fitness on the basis of current evidence.

Keywords

Post-acute COVID-19– COVID-19– Symptoms– Fatigue– Physical fitness

an mehreren Organen einschließen [14,26]. Neben klinischen Studien tragen aktuell aktiv Patientengruppen dazu bei, länger andauernde Symptome und/oder verzögerte oder über einen Zeitraum von vier Wochen nach der Erkrankung hinausgehende Symptome zu charakterisieren [38]. Die aktuell existierenden Empfehlungen zur Wiedererlangung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Nicht-Sportlern und bei Sportlern fokussieren sich auf Phasen nach einer akuten SARS-CoV-2-Infektion [4,15,23]. Für post-akutes COVID-19 (“long-COVID”) existiert nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand kein vergleichbarer evidenzbasierter Ansatz. Demzufolge ist das Ziel des Scoping Reviews, andauernde Symptome und mögliche Ursachen für post-akutes COVID-19 (“long-COVID”) zusammenzufassen und wesentliche Aspekte für ein post-akut COVID-19-Management zur Wiedererlangung der körperlichen Leistungsfähigkeit evidenzbasiert einzuordnen.

Akutes COVID-19, post-akutes COVID-19 (“long-COVID”)

Post-akutes COVID-19 ist durch ein breites Spektrum an persistierenden Symptomen charakterisiert [3,32]. Eine einheitliche Nomenklatur bzgl. der andauernden Symptome ist noch im Fluss. In der aktuellen Nomenklatur werden Unterscheidungen zwischen hospitalisierten und nicht hospitalisierten Patienten, symptomatischen und asymptomatischen Verläufen sowie die Zeitdauer und die Anzahl der anhaltenden Symptome berücksichtigt [16]. Im klinischen Kontext wird vermehrt post-COVID-Syndrom und in diesem Zusammenhang post-COVID verwendet [33]. Daten zur Bestimmung der Dauer der Abgabe infektiöser SARS-CoV-2-Viren zeigen, dass der Median

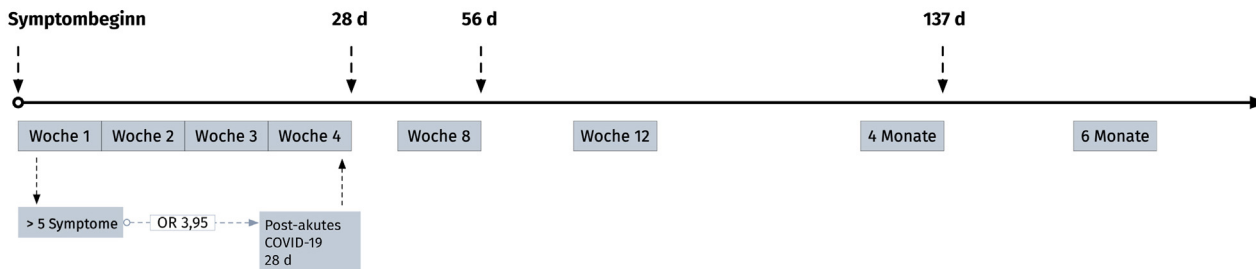
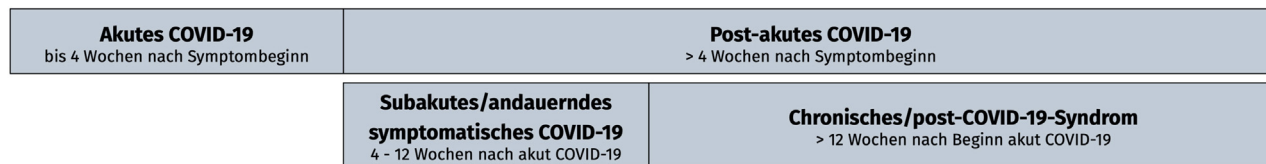
des Ausscheidens von infektiösem Virus 8 Tage nach Auftreten der Symptome beträgt, nach 15,2 Tagen nach Auftreten der Symptome unter 5% fällt und das kein replikationsfähiges Virus nach 3 Wochen identifiziert werden konnte [28]. Demzufolge wurde für die zeitliche Einordnung in die Phase post-akutes COVID-19 das Fortbestehen von Symptomen oder die Entwicklung von Folgesymptomen über 3 oder 4 Wochen nach Auftreten akuter COVID-19-Symptome hinaus vorgeschlagen [4,11,21]. Box 1 fasst die gegenwärtigen differenzierten Definitionen nach Nalbandian et al. [38] für post-akutes COVID-19 zusammen.

Box 1

Post-akutes COVID-19: Post-akutes COVID-19 wird als Phase definiert, die anhaltende Symptome und/oder verzögerte oder langfristige Komplikationen einer SARS-CoV-2-Infektion über 4 Wochen nach Auftreten der Symptome hinaus einschließt. Diese zweite Phase wird derzeit noch einmal in zwei weitere Phasen unterteilt [21].

Subakutes/andauerndes symptomatisches COVID-19: Subakutes/andauerndes symptomatisches COVID-19 umfasst Symptome und Anomalien, die 4 bis 12 Wochen nach akutem COVID-19 vorliegen. **Chronisches oder post-COVID-19-Syndrom:** Chronisches oder post-COVID-19-Syndrom umfasst Symptome und Anomalien, die länger als 12 Wochen nach Beginn des akuten COVID-19 bestehen oder vorliegen und nicht auf alternative Diagnosen zurückzuführen sind (siehe auch Abbildung 1).

Auch die im Dezember 2020 veröffentlichte Richtlinie des National



Sudre et al. 2021:

- N = 4182, COVID-Symptom Study APP, prospektiver Report, post-COVID-19
- 13,3% Symptome nach ≥28 Tagen, 4,5% Symptome nach ≥ 56 Tagen
- Fünf in der ersten Woche aufgetretenen Symptome, die post-akutes COVID-19 nach 28 Tagen bei Personen mit COVID-19 am besten vorhersagten: Fatigue, intermittierender Kopfschmerz, Kurzatmigkeit, Heiserkeit, Muskelschmerz.
- Subanalyse: >70 Jahre: Geschmacksverlust (OR 7,35), Fieber (OR 5,51), Heiserkeit (OR 4,03).

Dennis et al. 2020 (COVERSCAN Studie):

- N = 201, Personen mit geringem Risiko 44±11 Jahre
- Symptome: 99% ≥ 4 Symptome, 42% ≥ 10 Symptome
- Betroffene Organsysteme: 70% ≥ 1, 29% ≥ 2

Abbildung 1
 Klassifikation und Symptomberichte post-COVID-19 [13,20,25,26,30,38,45]. OR: odds ratio.

Institut for Health Care Excellence (NICE: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>) teilt die Symptome bezüglich der Kategorisierung nach der Dauer in die benannten drei Zeiträume ein. Die NICE-Kategorien beziehen sich nicht auf bestimmte Symptome oder Symptomgruppen.

Post-akutes COVID-19: Symptome

Nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand wird angenommen, dass post-akutes COVID-19 mit mehreren multipel voneinander verschiedenen Symptomen und verursachenden Mechanismen assoziiert ist [10,25]. Neben dem Krankheitsverlauf ist die Symptombdauer von einer erheblichen Heterogenität geprägt. Die Dauer der

Symptome scheint mit unterschiedlichen Syndromen und Phänotypen sowie verschiedenen zugrundeliegenden Mechanismen assoziiert zu sein. Nur wenige Studien erfassen Symptome prospektiv in der Allgemeinbevölkerung, um die Krankheitsdauer und die Prävalenz lang andauernder Symptome genau zu bestimmen. Die Studie von Davis et al. [12] ordnet 203 verschiedene Symptome 10 verschiedenen Symptomkategorien zu. Diese Kategorien beziehen sich auf das Organ, bzw. das Organsystem, in dem sich die Symptome manifestieren. Dementsprechend werden die Symptome als systemisch; neuropsychiatrisch; kardiovaskulär; dermatologisch; gastrointestinal; pneumologisch/respiratorisch; immunologisch/autoimmun; muskuloskelettal; Kopf, Hals, Nase, Augen und Ohren betreffend; oder

urogenital, endokrin und die Fortpflanzungsorgane betreffend beschrieben.

Dem Report des britischen National Institute for Health Research (NIHR) „Living with COVID-19 – Second review“ (https://doi.org/10.3310/medreview_45225) ist zu entnehmen, dass mindestens 10% der mit COVID-19 infizierten Personen mindestens ein Symptom über einen Zeitraum von 12 Wochen oder länger nach der Infektion mit SARS-CoV-2 aufweisen. Ebenfalls kann abgeschätzt werden, dass mindestens bei 20 bis 30% der Personen, die nicht ins Krankenhaus eingeliefert wurden, mindestens ein anhaltendes Symptom nach einem Monat auftritt und bei ca. 10% der Personen auch nach drei Monaten noch mindestens ein Symptom existiert. 50% bis 89% der Personen mit Krankenhausaufenthalt weisen nach

2 Monaten noch mindestens ein andauerndes Symptom auf. Präzise Angaben zur Inzidenz und Prävalenz zu post-akutem COVID-19 sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt eher als vorläufig einzuordnen. Dennoch bietet das narrative “Second Review” des NIHR einen auf 302 Publikationen basierten Einblick in den gegenwärtigen internationalen Kenntnisstand zu post-akutem COVID-19.

Einige Autoren haben versucht, die verschiedenen Syndrome zu klassifizieren. Venturelli et al. [48] verfolgten Patienten, die aus dem Krankenhaus in Italien entlassen wurden, und klassifizieren Symptome in drei verschiedene Syndrome: 1.) post-virales Müdigkeitssyndrom; 2.) critical-illness syndrome und 3.) post-traumatische Belastungsstörung. Sudre et al. [45] berichteten über zwei verschiedene Muster der Symptomatik für post-COVID aus der “Zoe COVID Symptoms Study App”: 1.) Müdigkeit, Kopfschmerzen und Beschwerden der oberen Atemwege (Atemnot, Halsschmerzen, anhaltender Husten und Geruchsverlust) und 2.) Personen mit zusätzlichen Beschwerden über mehrere Systeme, einschließlich anhaltendem Fieber und gastroenterologischen Symptomen. Amenta et al. [2] schlagen drei Klassifikationen vor: 1.) Restsymptome, die nach Erholung von einer akuten Infektion bestehen bleiben; 2.) Organfunktionsstörungen, die nach anfänglicher Genesung bestehen bleiben und 3.) neue Symptome oder Syndrome, die sich nach einer anfänglichen asymptomatischen oder milden Infektion entwickeln. Neben diesen Beispielen für Ansätze der Klassifizierung nach Symptomen und Syndromen zeichnet sich ab, dass bei post-akutem COVID-19 die Symptome der Patienten eine undulierende Charakteristik aufweisen und Rückfälle existieren. Salmon-Ceron und Kollegen [42] berichten über Ergebnisse aus einer Pariser Ambulanz für

Erwachsene mit anhaltenden und/oder wiederkehrenden Symptomen nach positivem Test auf COVID-19-Antigene oder -Antikörper. Sie stellten fest, dass von 70 untersuchten Patienten 43%, die in der Ambulanz nachuntersucht wurden, vor dem Rückfall ein symptomfreies Intervall hatten. Obwohl nur 9% der Patienten akut im Krankenhaus behandelt werden mussten, berichteten alle Patienten Spätsymptome. In diesem Report werden Phasen beschrieben, in denen die Symptome anhielten, verschwanden und wieder auftraten oder zum ersten Mal auftraten, begleitet von spekulativen Hypothesen über pathogene Mechanismen (siehe auch mögliche Ursachen post-akut COVID-19). Weiterhin wird berichtet, dass 76% der Betroffenen neue Symptome zeigten, die während der akuten Phase ihrer COVID-19-Infektion fehlten. Dieses klinische Bild stützen auch Befragungen bei Betroffenen. Davis et al. [12] kennzeichnen anhand einer internationalen webbasierten Umfrage, die bei Menschen mit post-akutem COVID-19 durchgeführt wurde, dass 86% der Befragten Rückfälle angaben. Diese Rückfälle waren durch ein unregelmäßiges Muster oder als Reaktion auf bestimmte Auslöser (wie körperliche oder geistige Aktivität, Stress, Menstruation, Hitze oder Alkohol) charakterisiert. Die am häufigsten berichteten Symptome in dieser Umfrage waren Fatigue (78% der Befragten nach 6 Monaten), Unwohlsein nach Anstrengung (72%) sowie kognitive Dysfunktionen (55%). Die Analyse des zeitlichen Verlaufes aller möglichen Symptome zeigte spezifische Muster in der Progression der Symptome über das untersuchte Zeitintervall. Während das Auftreten bestimmter Symptome wahrscheinlicher in frühen Phasen war, tendierten andere mit höherer Wahrscheinlichkeit dazu, sich zu chronifizieren. Die Autoren fassten die Symptome

mit einem ähnlichen zeitlichen Verlauf in drei Cluster zusammen (siehe Abb. 2).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass andauernde Symptome nach einer SARS-Cov2 Infektion sowohl nach ihrer Dauer, dem Schweregrad als auch nach der Anzahl der Symptome und der betroffenen Organsysteme kategorisiert werden. Offensichtlich sind die Ergebnisse, auf denen diese Kategorisierungen beruhen, zum gegenwärtigen Zeitpunkt sehr heterogen und demzufolge sehr unterschiedlich. Es deutet sich an, dass interindividuelle Unterschiede bei intraindividuellen Veränderungen mit der Dauer der andauernden Symptome assoziiert sind. Diese intraindividuellen Verläufe sind unter anderem durch Phasen ausbleibender Symptome, Phasen neu hinzukommender Symptome oder durch einen grundsätzlich undulierenden Verlauf gekennzeichnet. Demzufolge lässt sich aktuell ein komplexes Bild skizzieren, bei dem die Dauer der Symptome mit verschiedenen Syndromen oder Phänotypen korrelieren und mit verschiedenen Kausalmechanismen zusammenhängen. Es kann derzeit davon ausgegangen werden, dass diejenigen, die nicht ins Krankenhaus eingeliefert wurden, mindestens 20 bis 30% etwa einen Monat später und mindestens 10% drei Monate später und länger mindestens ein anhaltendes Symptom aufweisen. Es deutet sich ebenfalls an, dass andauernde Symptome über die post-akute Phase hinaus bei Frauen und jungen Menschen (einschließlich Kindern) häufiger zu sein scheinen.

Mögliche Ursachen von post-akutem COVID-19

In diesem Abschnitt sollen Hypothesen/Erklärungsansätze benannt werden, welche aktuelle ggf.

Symptomcluster 1	Symptomcluster 2	Symptomcluster 3
Fieber ($\geq 38^\circ\text{C}$) Appetitlosigkeit Rasselatmung Laufende Nase Erhöhte Temperatur ($37\text{--}38^\circ\text{C}$) Trockener Husten Erbrechen Halsschmerzen Durchfall	Blutiger Husten Schüttelfrost/Schwitzen Veränderter Geschmacks- und Geruchssinn Niesen Atemschwere (normale Sauerstoffsättigung) Beklemmungsgefühl in der Brust Kurzatmigkeit Husten mit Schleimproduktion Übelkeit Brennender Brustschmerz Plötzliche Desorientierung/Verwirrtheit Muskelschmerz Schwindelgefühl Niedrige Temperatur Abgeschlagenheit Bauchschmerzen Andere Schlafsymptome Fatigue Kopfschmerz und assoziierte Symptome COVID-Zeh Halluzinationen Knochenschmerz Tachykardie Schlafapnoe Schlaflosigkeit Undeutliche Sprache	Gelenkschmerz Herzpalpationen Andere Temperaturabweichungen Andere Augensymptome Muskelkrämpfe Gestörte neurologische Empfindungen Abpellende Haut Sodbrennen/Reflux Hautausschläge Verstopfungen Probleme der Blasenkontrolle Gehirnnebel („brain fog“) Hörverlust Bradykardie Nervenschmerz Andere Höreinschränkungen Tremor Dermographismus Petechien Andere Hautauffälligkeiten und Allergien Unwohlsein nach Anstrengungen Tinnitus Sehstörungen Menstruationsstörungen Gedächtnisschwäche Unerwartete anaphylaktische Reaktionen Sichtbar hervortretende Venen Neue Allergien
Woche 1 bis Woche 3		Monat 2 bis Monat 7

Abbildung 2

Symptomcluster basierend auf ihrem zeitlichen Verlauf nach Davies et al. (2021). Davis et al. [12] haben den Verlauf von 66 Symptomen über 7 Monate verfolgt. Um Muster in den Verläufen sichtbar zu machen, haben sie diese in 3 Cluster aufgeteilt. Symptome in Cluster 1 traten mit höherer Wahrscheinlichkeit in der frühen Phase der Erkrankung (Woche 1-3) auf und nahmen danach stetig in ihrer Auftretenswahrscheinlichkeit ab. Symptomcluster 2 zeigte eine nur leicht veränderte Auftretenswahrscheinlichkeit über die Zeit, erreichte aber ein leichtes Plateau um Monat 2. Symptome im dritten Cluster traten wahrscheinlicher in späteren Phasen auf.

zugrundliegende Mechanismen von post-akutem COVID-19 benennen. Die Mechanismen, die den post-akuten und chronischen Manifestationen von COVID-19 zugrunde liegen, sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht geklärt. Immunologisch könnte die Manifestation einiger Symptome durch eine direkte Auswirkung der Virusinfektion ausgelöst werden, die wahrscheinlich mit langfristigen Schäden in verschiedenen Körperteilen assoziiert sind. Es scheint geklärt, dass Fibrosen und Entzündungen in mehreren Organen wie Lunge, Herz, Nieren, Leber, Neben-

nieren und Magen-Darm-Trakt auftreten können, obwohl diese Phänomene stark zwischen den Individuen variieren. Eine aktuelle Arbeit [1] unter Einschluss von 73,435 nicht hospitalisierten Patienten, 13,654 hospitalisierten Patienten und einer Kontrollgruppe von 13,997 saisonaler Influenza-Patienten zeigt, dass andauernde Symptome über die akute Krankheitsphase hinaus eine erhebliche Belastung durch Beeinträchtigungen der Gesundheit darstellen. Bei einem Großteil der klinischen Manifestationen war diese Krankheitslast bei Patienten

nach COVID-19 Infektion größer als nach Influenza Infektion. Die post-akuten Beeinträchtigungen der COVID-19-Patienten erstreckten sich dabei neben der Lunge auf mehrere extrapulmonale Organsysteme. Dies verdeutlichen die 12 Diagnosekategorien und die 38 assoziierten Diagnosen.

Post-virales Fatigue

Das am häufigsten beschriebene dauerhafte Symptom nach Symptombeginn ist Fatigue (Müdigkeit) [20,25,26,30,38]. Dies ist ein

bekanntes Symptom nach Virusinfektionen und wurde nach der spanischen Grippepandemie und den neueren SARS-, MERS- und Ebola-Epidemien festgestellt. Ergebnisse einer deutschen prospektiven Beobachtungsstudie an 29 weiblichen und 13 männlichen Patienten (22–62 Jahre) zeigen [30], dass alle Patienten 6 Monate nach der Sars-CoV-2-Infektion neben anderen Symptomen, wie Unwohlsein, kognitiven Symptomen, Kopfschmerz und Muskelschmerz, über andauernde Müdigkeit klagten. 19 der 42 Patienten wiesen die Kriterien für myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) auf. Neben der ausgeprägten Müdigkeit berichteten die Patienten unter anderem über Hypersensitivität gegenüber Geräuschen, Licht und Temperatur, verglichen zu den Patienten, welche die ME/CF-Kriterien nicht erfüllten. Die Mechanismen, die dem post-viralem Fatigue zugrunde liegen, sind zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht geklärt.

Immunologische Aspekte

Aus immunologischer Sicht existieren Hypothesen, dass die durch SARS-CoV-2 verursachten langfristigen Schäden in verschiedenen Organen oder/und Organsystemen durch mehrere Aspekte erklärbar scheinen. Dazu zählen: direkte Auswirkungen von Virusinfektionen und fibrotische Gewebeschäden, Kollateralschäden durch übermäßige Entzündungen („Cytokine-Sturm“), durch postvirale Autoimmunität und durch die Folgen thrombotischer Komplikationen [27,42].

Fortbestehen viraler Erreger

Die direkten Auswirkungen der Virusinfektion könnten auch nach Beendigung der akut symptomatischen Phase eine Rolle spielen. In der zuvor bereits erwähnten Quer-

schnittsstudie von Salmon-Ceron und Kollegen [42] stellten die Autoren fest, dass 25% der Patienten auch mehr als zwei Monate nach Erstinfektion noch PCR-positiv getestet wurden. Diese Beobachtungen legen nahe, dass diese Patienten sich entweder erneut infiziert haben oder, dass replikationsfähige Virusreste im Körper verblieben sind, die in Folge zu einem Wiederauftreten von Symptomen führen könnten.

Strukturelle und funktionelle Einschränkung multipler Organsysteme

Die Ergebnisse mehrerer prospektiver Studien lassen vermuten, dass Einschränkungen in der Funktion verschiedener Organsysteme zu anhaltenden Symptomen beitragen. Persistierende, geringgradige Entzündungen und Gewebeschäden sind auch bei Patienten mit mildem Krankheitsverlauf noch Wochen nach der Infektion feststellbar. So stellten Dennis und Kollegen fest [13], dass von 201 untersuchten Patienten 70% vier Monate nach der Erstinfektion Einschränkungen in mindestens einem Organ aufwiesen, wobei die Bauchspeicheldrüse (40%), die Leber (28%), das Herz (26%) und die Lunge (11%) die meisten Auffälligkeiten zeigten. Zu ähnliche Befunden gelangten die Autoren einer deutschen Kohortenstudie [40]. 78% der untersuchten Patienten wiesen nach Ende der akut symptomatischen Krankheitsphase kardiovaskuläre Abnormalitäten auf, von denen 60% als myokardiale Entzündung charakterisiert wurden. In beiden Studien hatten mit 81%, respektive 67%, der Großteil der Patienten ursprünglich einen milden Krankheitsverlauf. Strukturelle und funktionelle Einschränkungen scheinen ebenso Hirngewebe zu betreffen. Arbeiten, die die Positronenemissionstomographie nutzten, um

die Gehirne von Patienten mit anhaltender Symptomatik zu untersuchen, stellten vor allem einen verringerten Stoffwechsel in frontoparietalen und temporalen Hirnarealen, einschließlich der Amygdala und des Hippocampus, als auch im Hirnstamm und Kleinhirn fest. Diese metabolischen Auffälligkeiten unterschieden die Patienten mit post-akutem COVID-19 signifikant von den Kontrollgruppen und waren klinisch signifikant mit kognitiven Einschränkungen und Schlafstörungen assoziiert [22,24,44].

Endotheliale Dysfunktion und Thromboembolien

Endotheliale Dysfunktion und thromboembolische Ereignisse können in der akuten Krankheitsphase vor allem bei hospitalisierten Patienten auftreten. Einige vorläufige Befunde deuten darauf hin, dass auch wenige Monate nach der Erstinfektion bis zu 30% der Patienten noch pathologisch erhöhte D-Dimere aufwiesen [34,48]. Die Endotheliale Dysfunktion könnte darüber hinaus einer der Schlüssel für die Multiorganbeteiligung bei COVID-19 sein, da der SARS-CoV-2 eine Störung im Renin-Angiotensinsystem über die Bindung des Spike-Proteins am ACE-2 hervorruft, was die Stickstoffmonoxidbildung (NO) reduziert, die Endothelzellen schädigt und darüber generalisiert das Gefäßsystem betroffen wird [31].

Geschlechtsspezifische Aspekte

Ein weiterer Faktor, der zur chronischen Manifestation der Symptome beizutragen scheint, sind geschlechtsspezifische Merkmale in der Immunantwort. Anders als in der akuten Phase der Erkrankung, in der Männer höhere Hospitalisierungs- und Mortalitätsraten aufwiesen [43], scheinen Frauen häufiger

an post-akutem COVID-19 zu erkranken [17,29,43]. Diese geschlechtsassoziierte Verschiebung bzgl. post-akutem COVID-19 ähnelt der vieler Autoimmunerkrankungen [5]. Hinweise auf eine Beteiligung von Autoantikörpern an der Pathophysiologie von post-akutem COVID-19 könnten Anzeichen auf eine mögliche postvirale Autoimmunität sein, die, vor dem Hintergrund, dass Autoimmunerkrankungen allgemein in der weiblichen Bevölkerung prävalenter sind, dazu beitragen könnte, dass Frauen statistisch überrepräsentiert sind (z. B.: [5,6,17]).

Psychologische Aspekte

Auch psychologische Aspekte sind als Erklärung für die chronische Manifestation einiger Symptome denkbar. Dies könnte insbesondere auf Patienten zutreffen, die während der akuten Krankheitsphase auf eine intensivmedizinische Behandlung angewiesen waren. In zwei Arbeiten aus den norditalienischen Städten Bergamo [48] und Mailand [46], die während der ersten Phase der Pandemie besonders schwer getroffen wurden, wiesen bis zu 30% der getesteten Patienten wenige Monate nach Entlassung noch Zeichen von Depressionen, Angstzuständen und posttraumatischen Zuständen auf. Aber auch bei Patienten mit einem milden bzw. moderaten akuten Krankheitsverlauf wurden emotionale Störungen vier Monate nach der Erstinfektion nachgewiesen [35].

Risikofaktoren und Prognose

Den Krankheitsverlauf von Patienten mit COVID-19 zu prognostizieren und gegebenenfalls Patienten identifizieren zu können, die ein erhöhtes Risiko haben, an post-akutem COVID-19 zu erkranken, gestaltet

sich aktuell als unsicher. Als allgemeine Risikofaktoren zeichnen sich ein hohes Alter, eine Krankenhausbehandlung in der akuten Krankheitsphase, die Anzahl der Symptome und ein weibliches Geschlecht ab [12]. Wie genau diese Risikofaktoren im Einzelfall in der Lage sind, zwischen Patienten zu diskriminieren, die sich vollständig erholen werden und denen, deren Symptome sich chronisch manifestieren werden, ist nach derzeitigem Kenntnisstand unklar. Ein internationales Forscherteam um Sudre und Kollegen [45] führte eine prospektive Beobachtungsstudie durch, um Prädiktoren für post-akutes COVID-19 auszumachen, anhand derer sich der Verlauf der Krankheit vorhersagen lässt. 4182 Patienten beider Geschlechter, aus allen Altersgruppen und mit verschiedenen Krankheitsverläufen, trugen täglich ihre Symptome in eine mobile App ein. Aus dieser Population gaben 558 (13,3%) Patienten mindestens 28 Tage anhaltende Symptome an. Bei 189 (4,5%) Patienten bestanden sie über acht Wochen, bei 95 (2,3%) über 12 Wochen. Die weiteren Daten zeigten, dass Patienten, die in der ersten Woche der akut symptomatischen Krankheitsphase mehr als fünf Symptome angaben, eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit hatten, an subakutem COVID-19 zu erkranken (OR 3.95 (KI 3.10–5.04)). Fatigue (OR 2.83 (KI 2.09–3.83)), Kopfschmerz (OR 2.62 (KI 2.04–3.37)), Kurzatmigkeit/Atemnot (OR 2.36 (KI 1.91–2.91)), Heiserkeit (OR 2.33 (KI 1.88–2.90)) und Muskelschmerz (OR 2.22 (KI 1.80–2.73)) während der ersten Woche waren die Symptome, die am besten geeignet waren, um subakutes COVID-19 vorherzusagen (s. **Abbildung 1**). Mittels einer anschließenden logistischen Regressionsanalyse entwickelten die Autoren ein Modell, das anhand einer Kombination der Variablen Ge-

schlecht, Alter und Anzahl der Symptome in der ersten Woche 76,7% (SD 2,4) der Patienten korrekt zuordnete. Diese Befunde legen nahe, dass Cluster aus patientenbezogenen Daten und Symptomen am ehesten geeignet sein könnten, um den Krankheitsverlauf eines Patienten mit COVID-19 zu prognostizieren. So zeigte auch eine prospektive Studie aus Spanien [37], die zum Großteil Patienten inkludierte, die einen schweren akuten Krankheitsverlauf hatten, dass eine Variable allein nicht in der Lage war, die Manifestation von post-akutem COVID-19 vorherzusagen.

Allgemeine Empfehlungen für das Management von post-akutem COVID-19

Da die Hypothesen zu den möglichen Ursachen noch weitestgehend ungeklärt sind, orientieren sich die Strategien zum Management von post-akutem COVID-19 zum gegenwärtigen Zeitpunkt an den Symptomen der Patienten. Dabei ist es geboten festzustellen, dass die aktuelle Evidenz zum Management betroffener Patienten auf Prinzipien, die in anderen Kontexten Erfolg gezeigt haben oder auf klinischen Erfahrungen bei post-viralen Symptomen beruhen, die in Empfehlungen [21,38], Konsenspapieren [4] und Leitlinien (www.nice.org.uk/guidance/ng188) festgehalten wurden. Derzeit liegen noch keine veröffentlichten Interventionsstudien vor, die die Effektivität einzelner Therapiemaßnahmen untersucht haben. Der Tatsache Rechnung tragend, dass post-akutes COVID-19 ein breites Spektrum an Symptomen beschreibt, sind sich die Leitlinien einig, dass es keine „one size fits all“-Strategie geben kann, um die Patienten bei der Wiedererlangung der körperlichen oder mentalen

Leistungsfähigkeit zu unterstützen. Grundsätzlich wird deswegen die Rehabilitation in einem interdisziplinären Team mit einem patientenzentrierten Ansatz unter Kontrolle der Symptome empfohlen. Das heißt, die individuellen Befunde, Symptomatiken sowie Ziele und Bedürfnisse der Patienten sollten im Management Berücksichtigung finden. In einigen Arbeiten werden daher Prinzipien für das Management der Folgen von COVID-19 auf unterschiedliche Organsysteme benannt. Bei Symptomen wie andauerndem, unproduktivem Husten könnten demnach, insbesondere bei Verläufen, welche mit einem Klinikaufenthalt und Beatmung einhergehen, verschiedene Atemtechniken angezeigt sein. Zustände wie anhaltender Brustschmerz oder Thrombosen können außerdem dezidiert ärztliche Interventionen erfordern. Eine intensivmedizinische Behandlung in der Akutphase oder finanzielle Sorgen in Folge einer längeren Krankheitsphase können eine Indikation für eine psychologische Unterstützung darstellen. Richtlinien für das Management dieser spezifischen Symptombereiche lassen sich beispielsweise den Arbeiten von Greenhalgh et al. [21] und Nalbandian et al. [38] entnehmen.

Mögliche Prinzipien eines symptomgeleiteten post-akut COVID-19-Managements zur Wiedererlangung der körperlichen Leistungsfähigkeit

Mit welcher Methodik (Intensität, Umfang, Art, Progression, Periodisierung) körperliche Aktivität und Bewegung in der Rehabilitation von Patienten mit post-akutem COVID-19 ("long-COVID") eingesetzt werden kann, ist derzeit noch nicht evidenzbasiert abgesichert. Zwar existieren Stufenschemata, die die

Wiederaufnahme von körperlicher Aktivität und oder Leistungssport nach überstandener COVID-19 Erkrankung adressieren [4,7,8,15,23], jedoch berücksichtigen diese nicht, oder nur sehr eingeschränkt, die speziellen Bedürfnisse des Post-COVID-Syndroms. Demzufolge lassen sich Empfehlungen hier ebenfalls noch kaum auf Daten, sondern lediglich auf indirekte Evidenz stützen. Mehrere Autoren aus Großbritannien schlugen im Konsenspapier „The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation“ [4] drei allgemeine Richtlinien vor: 1.) Patienten, die schwere Halsschmerzen, Gliederschmerzen, Kurzatmigkeit, allgemeine Erschöpfung, Brustschmerzen, Husten oder Fieber verspüren, sollten körperliche Aktivitäten, die eine Intensität von 3 metabolischen Äquivalenten (Spazierengehen oder alltägliche Aktivitäten) überschreiten, erst zwei bis drei Wochen nach Abklingen der Symptome wieder aufnehmen; 2.) Patienten mit sehr milden Symptomen sollten langanhaltendes Training mit hoher Intensität vermeiden, sich auf moderate Aktivitäten beschränken und Ruhephasen verlängern, wenn Symptome sich verschlechtern; 3.) Bei Wiederaufnahme körperlicher Aktivität nach einem milden bzw. moderaten Krankheitsverlauf sollten eine Woche Dehnungsübungen und leichte Kräftigungsübungen durchgeführt werden, bevor Aktivitäten, die das kardiovaskuläre System belasten, durchgeführt werden. Die Empfehlung, mit dieser Übungsauswahl den Belastungsaufbau zu beginnen, begründet sich laut den Autoren auf der Annahme, dass die Muskulatur nach möglicherweise mehreren Wochen der Abstinenz von körperlicher Aktivität deconditioniert ist [4]. Des Weiteren wird empfohlen, auch vor Wiederaufnahme von sportlichen

Freizeitaktivitäten eine Lungen- und Herzmuskelentzündung auszuschließen [23]. Sollten sich diese durch eine klinische Anamnese nicht eindeutig ausschließen lassen, kann es in bestimmten Fällen indiziert sein, Blutmarker, wie das CRP, Ferritin, Creatinkinase oder D-Dimere, labortechnisch zu bestimmen [16]. Diese Biomarker zeigten sich in verschiedenen Studien assoziiert mit Lungenschädigungen [51] und könnten helfen, eine systemische Entzündung oder Herzmuskelschädigung auszuschließen [16].

Diese Richtlinien schlagen einen tendenziell konservativen Einsatz von Training im Management von post-akutem COVID-19 vor. Dies ist dem geringen Erfahrungsschatz mit einem neuartigen Krankheitsbild, der dünnen Datenlage sowie der Natur einzelner Symptome geschuldet. Besonders von Patienten, die unter den neurologisch-assoziierten Leitsymptomen Fatigue und intermittierender Kopfschmerz leiden, ist bekannt, dass sie auf zu hohe Belastungen sehr empfindlich mit sogenannten „Crashes“ reagieren können, ein Symptom, das auch als Post-Exertional Malaise bezeichnet wird. Es zählt zu den am häufigsten von Patienten berichteten Symptomen [12] und ist gekennzeichnet durch eine Verschlechterung einzelner oder mehrerer Symptome infolge körperlicher, emotionaler oder kognitiver Anstrengung. Diese kann sich unmittelbar oder 24 bis 72 Stunden nach der Anstrengung einstellen. Die Erholung stellt für Betroffene eine erhebliche Last dar und erfordert, aufgrund einer meist stark verringerten Leistungsfähigkeit, substanzielle Einschnitte bei der Ausführung von Alltagsaktivitäten. Aus diesem Grund mahnen aktuelle Leitlinien zur Umsicht beim Einsatz von körperlicher Aktivität bei Patienten mit post-viraler Fatigue. Insbesondere ein genereller Einsatz von

Therapieansätzen mit festgelegter stufenweiser Steigerung der Belastung, wie der „Graded Exercise Therapy“, werden in diesem Kontext kritisch gesehen, da sie nur schwer adjuvant bei einem undulierenden Symptomverlauf angewendet werden können [47]. Vielmehr könnten individuelle Pacing-Strategien dem Patienten helfen, seine Leistungsfähigkeit in kleinen Schritten zurückzuerlangen, ohne Rückschläge zu erleben. Aktivitäten in kleinere Aufgaben zu unterteilen und bewusst schon vor Erreichen der maximalen Leistungskapazität Pausen einzulegen sowie die Berücksichtigung zirkadianer Prozesse durch sogenannte Sleep-Wake Diaries könnten hier Prinzipien für Patienten mit postviralem Fatigue sein (Guideline ME Association, [52]).

Das Anhalten akuter Symptome von COVID-19 stellt auch gerade für professionelle Sportler eine große Bürde dar, da schon kleine Einschränkungen der Leistungsfähigkeit die Karriere beeinflussen können. Für die Behandlung betroffener Athleten stellt sich die Frage, wann die Rückkehr in den Wettkampfbetrieb sicher ist und wie die Rehabilitation gestaltet werden kann. Aufgrund der Tatsache, dass Athleten während der Ausübung ihrer Sportart höheren kardiorespiratorischen Belastungen ausgesetzt sind, scheint eine engmaschige Untersuchung umso wichtiger zu sein, damit strukturelle Organschäden ausgeschlossen und Langzeitschäden verhindert werden können. Auch bei jungen Athleten mit mildem oder asymptomatischem Verlauf konnten Zeichen von Herzmuskelentzündungen und Lungenfibrosen nachgewiesen werden [41]. Allgemein wird daher empfohlen, dass Leistungssportler frühestens eine Woche nach Abklingen der akuten Symptome wieder sportliche Aktivitäten aufnehmen [15,39]. Für Sportler, die nicht vollständig gene-

sen und deren Symptome länger als 14 Tage nach akutem Auftreten noch bestehen, haben Wilson et al. [50] in ihrem Praxisleitfaden einen Testalgorithmus beschrieben. Demnach sollte nach einer umfassenden Anamnese ein 12-Kanal-EKG, ein Kardio-MRT, ein Röntgen-Thorax und eine Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt werden sowie Blutparameter erhoben werden. Zeigen diese Untersuchungen keine Auffälligkeiten, sollte eine Spirometrie und ein Langzeit-EKG folgen. Bei regelmäßigen Ergebnissen kann sich der Sportler symptomgeleitet auf den Einstieg in den Wettkampfbetrieb vorbereiten. Für diese sogenannte Return-to-Play-Phase wird von Elliot und Kollegen [15] vorgeschlagen, die Belastung stufenweise zu steigern. Dazu wurden sechs Phasen definiert, in denen zuerst die Frequenz des Trainingsreizes, dann die Dauer und abschließend die Intensität gesteigert wird. Parallel erhöht sich die Komplexität der Übungen, hinführend zur sportartspezifischen Belastung.

Patienten, die Schwierigkeiten haben, ihre Belastung so zu dosieren, dass sie Rückschläge und Erschöpfungssymptomatiken vermeiden, könnten diese Return-to-Play-Empfehlungen [15] für Sportler nach COVID-19-Erkrankung als Orientierungshilfen dienen. Dort ist der normale, sportartspezifische Trainingsbetrieb klar als Ziel definiert und die Belastung wird kriterienbasiert gesteigert, um das Auftreten von Symptomen zu vermeiden. Die Belastung zu dosieren kann gerade bei Aktivitäten, die vor der Erkrankung als selbstverständlich und nicht anstrengend wahrgenommen wurden, schwerfallen. Zusätzlich zu den zuvor bereits genannten Prinzipien könnte es auch für Patienten, die nur leichten Aktivitäten nachgehen, hilfreich sein, erst die Frequenz der Aktivität,

dann die Dauer und anschließend die Intensität zu steigern. Hierbei handelt es sich jedoch noch um theoretische Annahmen, deren Praktikabilität erst untersucht werden muss.

Schlussfolgerung

Post-akutes COVID-19 („long-COVID“) ist eine Multisystemerkrankung mit ungeklärter Ätiologie. Das klinische Erscheinungsbild ist aufgrund seiner teilweise hohen interindividuellen Heterogenität und der undulierenden Charakteristik der Symptome eine Herausforderung für Kliniker. Für seine Behandlung könnte die Orientierung an klinischen Erfahrungen anderer Epidemien nützlich sein, dennoch ist mehr Evidenz dringend notwendig, denn nicht alle Patienten, die eine Infektion überleben, genesen auch vollständig. Zusätzlich zu den persönlichen Schicksalen könnten so hohe sozioökonomische Kosten durch Arbeitsausfälle und Rehabilitationsbedarfe entstehen. Der Einfluss körperlicher Aktivität auf die anhaltenden Symptome bzw. auf post-akutes COVID-19 („long-COVID“) ist aktuell nicht ausreichend evidenzbasiert dokumentiert. Es zeichnet sich aber ab, dass eine umfassende Untersuchung notwendig ist und Patienten auf Basis ihrer individuellen Symptombereiche behandelt werden sollten. Während Patienten mit Fatigue und Post-Exertional Malaise aktuell die Befolgung von Pacing-Strategien unter Vermeidung von Triggern empfohlen wird, mangelt es spezifischen „Return to activity“-Protokollen aktuell noch an der konkreten Evidenz.

Kernaussagen

- Als post-akutes COVID-19 werden das Anhalten klinischer Symptome und/oder das Auftreten langfristiger Komplikationen über 4 Wochen nach der akut symptomatischen Krankheitsphase hinaus definiert.
- Aussagen über die Prävalenz sind vorläufig und abhängig vom Betrachtungszeitraum und untersuchter Bevölkerungsgruppe. In der Allgemeinbevölkerung wird das Auftreten derzeit mit einem Anteil von 15-30% der Infizierten angegeben.
- Die angegebenen Symptome lassen sich einer Vielzahl von Organsystemen zuordnen und weisen, was Anzahl, Dauer und Schweregrad anbelangt, teilweise große, interindividuelle Unterschiede auf.
- Die Ursachen für die subakute und chronische Manifestation der Symptome sind noch ungeklärt und verschiedene Mechanismen, wie funktionelle Einschränkungen multipler Organsysteme durch Gewebeschädigung, sowie eine postvirale Autoimmunität werden diskutiert.
- Cluster aus möglichen individuellen Risikofaktoren, wie Alter und Geschlecht, kombiniert mit den Symptomen in der Akutphase zeigen sich am vielversprechendsten, um die Entwicklung von post-akutem COVID-19 zu prognostizieren.
- Die Behandlung betroffener Patienten sollte symptomgeleitet geschehen und die Belastung körperlicher Aktivitäten genau geplant und dosiert werden, um Rückschläge zu vermeiden.
- Vor der Rückkehr zum Leistungssport sollten die Athleten umfassend untersucht werden und schrittweise an die sportartspezifische Belastung herangeführt

werden, um Langzeitschäden und Leistungsabfälle zu verhindern.

- Stufenschemata für den Wiedereinstieg in die körperliche Aktivität oder den Leistungssport können derzeit evidenzbasiert noch nicht abgeleitet werden.

Funding

Bundesinstitut für Sportwissenschaft, CoSmos-S (ZMVI4-070106/20-23), KINGS-Studie (ZMVI4-081901/20-23).

Beitrag der Autoren

CP: Idee, Anfertigung des Manuskripts, **SH:** Anfertigung des Manuskripts, **WB:** Anfertigung und Überarbeitung des Manuskripts

Interessenkonflikt

Es liegt kein Interessenkonflikt vor.

Literatur

- [1] Z. Al-Aly, Y. Xie, B. Bowe, High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19, *Nature*. (2021) 1–8.
- [2] E.M. Amenta, A. Spallone, M.C. Rodriguez-Barradas, H.M.E. Sahly, R.L. Atmar, P.A. Kulkarni, Post-Acute COVID-19: An Overview and Approach to Classification, *Open Forum Infect Dis.* 7 (2020) ofaa509.
- [3] D. Ayoubkhani, K. Khunti, V. Nafilyan, T. Maddox, B. Humberstone, S.I. Diamond, A. Banerjee, Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalisation with coronavirus: a retrospective cohort study, *Medrxiv*. (2021), 2021.01.15.21249885.
- [4] R.M. Barker-Davies, O. O'Sullivan, K.P. P. Senaratne, P. Baker, M. Cranley, S. Dharm-Datta, H. Ellis, D. Goodall, M. Gough, S. Lewis, J. Norman, T. Papadopoulos, D. Roscoe, D. Sherwood, P. Turner, T. Walker, A. Mistlin, R. Phillip, A.M. Nicol, A.N. Bennett, S. Bahadur, The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation, *Brit J Sport Med.* 54 (2020) 949–959.

- [5] A.C. Billi, J.M. Kahlenberg, J.E. Gudjonsson, Sex bias in autoimmunity, *Curr Opin Rheumatol.* 31 (2019) 53–61.
- [6] S. Bliddal, K. Banasik, O.B. Pedersen, J. Nissen, L. Cantwell, M. Schwinn, M. Tulstrup, D. Westergaard, H. Ullum, S. Brunak, N. Tommerup, B. Feenstra, F. Geller, S.R. Ostrowski, K. Grønbaek, C. H. Nielsen, S.D. Nielsen, U. Feldt-Rasmussen, Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients, *Sci Rep-Uk.* 11 (2021) 13153.
- [7] C. Burgstahler, A.M. Nieß, Return to Sports nach COVID-19, *Sports Orthop Traumatology*. (2021).
- [8] K. Calpino, J. Morrisette, Return to Play Recommendations After COVID-19 Diagnosis in High School Athletes, *J Athl Training*. (2021).
- [9] A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi, G.A.C.-19, P.-A.C.S. Group, Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19, *Jama.* 324 (2020) 603–605.
- [10] E.T. Cirulli, K.M.S. Barrett, S. Riffle, A. Bolze, I. Neveux, S. Dabe, J.J. Grzymalski, J.T. Lu, N.L. Washington, Long-term COVID-19 symptoms in a large unselected population, *Medrxiv*. (2020), 2020.10.07.20208702.
- [11] S.D. Datta, A. Talwar, J.T. Lee, A Proposed Framework and Timeline of the Spectrum of Disease Due to SARS-CoV-2 Infection, *Jama.* 324 (2020) 2251–2252.
- [12] H.E. Davis, G.S. Assaf, L. McCorkell, H. Wei, R.J. Low, Y. Re'em, S. Redfield, J. P. Austin, A. Akrami, Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact, *EclinicalMedicine*. (2021).
- [13] A. Dennis, M. Wamil, J. Alberts, J. Oben, D.J. Cuthbertson, D. Wootton, M. Crooks, M. Gabbay, M. Brady, L. Hishmeh, E. Attree, M. Heightman, R. Banerjee, A.C. Banerjee, study investigators, Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study, *Bmj Open.* 11 (2021) e048391.
- [14] A. Dennis, M. Wamil, S. Kapur, J. Alberts, A.D. Badley, G.A. Decker, S.A. Rizza, R. Banerjee, A. Banerjee, Multiorgan impairment in low-risk individuals with long COVID, *Medrxiv*. (2020), 2020.10.14.20212555.
- [15] N. Elliott, R. Martin, N. Heron, J. Elliott, D. Grimstead, A. Biswas, Infographic. Graduated return to play guidance following COVID-19 infection, *Brit J Sport Med* 54 (2020) 1174–1175.

- [16] C. Fernández-de-las-Peñas, D. Palacios-Ceña, V. Gómez-Mayordomo, M. L. Cuadrado, L.L. Florencio, Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification, *Int J Environ Res Pu.* 18 (2021) 2621.
- [17] R. Ganesh, S.L. Grach, D.M. Bierle, B.R. Salonen, N.M. Collins, A.Y. Joshi, N. Boeder, C.V. Anstine, M.R. Mueller, E. C. Wight, I.T. Croghan, A.D. Badley, R. E. Carter, R.T. Hurt, The Female Predominant Persistent Immune Dysregulation of the Post COVID Syndrome: A Cohort Study, *Medrxiv.* (2021), 2021.05.25.21257820.
- [18] R. Gloeckl, D. Leidl, I. Jarosch, T. Schneeberger, C. Nell, N. Stenzel, C.F. Vogelmeier, K. Kenn, A.R. Koczulla, Benefits of pulmonary rehabilitation in COVID-19 – a prospective observational cohort study, *Erj Open Res.* (2021), 00108-02021.
- [19] Y.M.J. Goertzt, M.V. Herck, J.M. Delbressine, A.W. Vaes, R. Meys, F.V.C. Machado, S. Houben-Wilke, C. Burtin, R. Posthuma, F.M.E. Franssen, N. van Loon, B. Hajian, Y. Spies, H. Vijlbrief, A.J. van 't Hul, D.J.A. Janssen, M.A. Spruit, Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome?, *Erj Open Res.* 6 (2020) 00542-02020.
- [20] R. Gorna, N. MacDermott, C. Rayner, M. O'Hara, S. Evans, L. Agyen, W. Nutland, N. Rogers, C. Hastie, Long COVID guidelines need to reflect lived experience, *Lancet.* 397 (2020) 455–457.
- [21] T. Greenhalgh, M. Knight, C. A'Court, M. Buxton, L. Husain, Management of post-acute covid-19 in primary care, *Bmj.* 370 (2020) m3026.
- [22] E. Guedj, J.Y. Champion, P. Dudouet, E. Kaphan, F. Bregene, H. Tissot-Dupont, S. Guis, F. Barthelemy, P. Habert, M. Ceccaldi, M. Million, D. Raoult, S. Camilleri, C. Eldin, 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID, *Eur J Nucl Med Mol I.* (2021) 1–11.
- [23] M. Halle, W. Bloch, A.M. Niess, H. Predel, C. Reinsberger, J. Scharhag, J. Steinacker, B. Wolfarth, J. Scherr, J. Niebauer, Exercise and sports after COVID-19 - Guidance from a clinical perspective, *Transl Sports Medicine.* (2021).
- [24] J.A. Hosp, A. Dressing, G. Blazhenets, T. Bormann, A. Rau, M. Schwabenland, J. Thurow, D. Wagner, C. Waller, W.D. Niesen, L. Frings, H. Urbach, M. Prinz, C. Weiller, N. Schroeter, P.T. Meyer, Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19, *Brain.* 144 (2021) awab009.
- [25] C. Huang, L. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, X. Gu, L. Kang, L. Guo, M. Liu, X. Zhou, J. Luo, Z. Huang, S. Tu, Y. Zhao, L. Chen, D. Xu, Y. Li, C. Li, L. Peng, Y. Li, W. Xie, D. Cui, L. Shang, G. Fan, J. Xu, G. Wang, Y. Wang, J. Zhong, C. Wang, J. Wang, D. Zhang, B. Cao 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study, *Lancet.* 397 (2021) 220–232.
- [26] G. Iacobucci, Long covid: Damage to multiple organs presents in young, low risk patients, *Bmj.* 371 (2020) m4470.
- [27] British Society for Immunology, Long-term immunological health consequences of COVID-19, Aug. 2020, [Online]. Available: https://www.immunology.org/sites/default/files/BSI_Briefing_Note_August_2020_FINAL.pdf.
- [28] J.J.A. van Kampen, D.A.M.C. van de Vijver, P.L.A. Fraaij, B.L. Haagmans, M.M. Lamers, N. Okba, J.P.C. van den Akker, H. Endeman, D.A.M.P.J. Gommers, J.J. Cornelissen, R.A.S. Hoek, M. M. van der Eerden, D.A. Hesselink, H.J. Metselaar, A. Verbon, J.E.M. de Steenwinkel, G.I. Aron, E.C.M. van Gorp, S. van Boheemen, J.C. Voermans, C.A.B. Boucher, R. Molenkamp, M.P.G. Koopmans, C. Geurtsvankessel, A.A. van der Eijk, Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalised patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19), *Nat Commun.* 12 (2021) 267.
- [29] A.C. Karlsson, M. Humbert, M. Buggert, The known unknowns of T cell immunity to COVID-19, *Sci Immunol.* 5 (2020) eabe8063.
- [30] C. Kedor, H. Freitag, L. Meyer-Armdt, K. Wittke, T. Zoller, F. Steinbeis, M. Haffke, G. Rudolf, B. Heidecker, H. Volk, C. Skurk, F. Paul, J. Bellmann-Strobl, C. Scheibenbogen, Chronic COVID-19 Syndrome and Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) following the first pandemic wave in Germany – a first analysis of a prospective observational study, *Medrxiv.* (2021), 2021.02.06.21249256.
- [31] Y. Lei, J. Zhang, C.R. Schiavon, M. He, L. Chen, H. Shen, Y. Zhang, Q. Yin, Y. Cho, L. Andrade, G.S. Shadel, M. Hepokoski, T. Lei, H. Wang, J. Zhang, J.X.-J. Yuan, A. Malhotra, U. Manor, S. Wang, Z.-Y. Yuan, J.Y.-J. Shyy, SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2, *Circ Res.* 128 (2021) 1323–1326.
- [32] J.K. Logue, N.M. Franko, D.J. McCulloch, D. McDonald, A. Magedson, C.R. Wolf, H.Y. Chu, Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection, *Jama Netw Open* 4 (2021) e210830.
- [33] E. Mahase, Covid-19: What do we know about "long covid"?, *Bmj.* 370 (2020) m2815.
- [34] S. Mandal, J. Barnett, S.E. Brill, J.S. Brown, E.K. Denny, S.S. Hare, M. Heightman, T.E. Hillman, J. Jacob, H. C. Jarvis, M.C.I. Lipman, S.B. Naidu, A. Nair, J.C. Porter, G.S. Tomlinson, J.R. Hurst, A.S. Group, 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19, *Thorax.* 76 (2021) 396–398.
- [35] F. Mattioli, C. Stampatori, F. Righetti, E. Sala, C. Tomasi, G.D. Palma, Neurological and cognitive sequelae of Covid-19: a four month follow-up, *J Neurol.* (2021) 1–7.
- [36] R.D. Mitrani, N. Dabas, J.J. Goldberger, COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors, *Heart Rhythm.* 17 (2020) 1984–1990.
- [37] O. Moreno-Pérez, E. Merino, J.-M. Leon-Ramirez, M. Andres, J.M. Ramos, J. Arenas-Jiménez, S. Asensio, R. Sanchez, P. Ruiz-Torregrosa, I. Galan, A. Scholz, A. Amo, P. González-delaAleja, V. Boix, J.C. Gil, A. research group, Post-acute COVID-19 syndrome, Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study, *J Infection.* 82 (2021) 378–383.
- [38] A. Nalbandian, K. Sehgal, A. Gupta, M. V. Madhavan, C. McGroder, J.S. Stevens, J.R. Cook, A.S. Nordvig, D. Shalev, T.S. Sehrawat, N. Ahluwalia, B. Bickdeli, D. Dietz, C. Der-Nigoghossian, N. Liyanage-Don, G.F. Rosner, E.J. Bernstein, S. Mohan, A.A. Beckley, D. S. Seres, T.K. Choueiri, N. Uriel, J.C. Ausiello, D. Accili, D.E. Freedberg, M. Baldwin, A. Schwartz, D. Brodie, C.K. Garcia, M.S.V. Elkind, J.M. Connors, J. P. Bilezikian, D.W. Landry, E.Y. Wan, Post-acute COVID-19 syndrome, *Nat Med.* (2021) 1–15.
- [39] D. Phelan, J.H. Kim, E.H. Chung, A Game Plan for the Resumption of Sport and Exercise After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection, *Jama Cardiol.* 5 (2020).
- [40] V.O. Puntmann, M.L. Carerj, I. Wieters, M. Fahim, C. Arendt, J. Hoffmann, A.

- Shchendrygina, F. Escher, M. Vasa-Nicotera, A.M. Zeiher, M. Vehreschild, E. Nagel, Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), *Jama Cardiol.* 5 (2020) 1265–1273.
- [41] S. Rajpal, M.S. Tong, J. Borchers, K.M. Zareba, T.P. Obarski, O.P. Simonetti, C. J. Daniels, Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection, *Jama Cardiol.* 6 (2021) 116–118.
- [42] D. Salmon, D. Slama, T.D. Broucker, M. Karmochkine, J. Pavie, E. Sorbets, N. Etienne, D. Batisse, G. Spiridon, V.L. Baut, J.-F. Meritet, E. Pichard, F. Canoui-Poitrine, A.C.-19 research collaboration, Clinical virological and imaging profile in patients with Persistent or Resurgent forms of COVID-19: a cross-sectional study, *J Infection.* 82 (2020) e1–e4.
- [43] E.P. Scully, J. Haverfield, R.L. Ursin, C. Tannenbaum, S.L. Klein, Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes, *Nat Rev Immunol.* 20 (2020) 442–447.
- [44] M. Sollini, S. Morbelli, M. Ciccarelli, M. Cecconi, A. Aghemo, P. Morelli, S. Chiola, F. Gelardi, A. Chiti, Long COVID hallmarks on [18F]FDG-PET/CT: a case-control study, *Eur J Nucl Med Mol I.* (2021) 1–11.
- [45] C.H. Sudre, B. Murray, T. Varsavsky, M. S. Graham, R.S. Penfold, R.C. Bowyer, J.C. Pujol, K. Klaser, M. Antonelli, L.S. Canas, E. Molteni, M. Modat, M.J. Cardoso, A. May, S. Ganesh, R. Davies, L.H. Nguyen, D.A. Drew, C.M. Astley, A.D. Joshi, J. Merino, N. Tsereteli, T. Fall, M. F. Gomez, E.L. Duncan, C. Menni, F.M.K. Williams, P.W. Franks, A.T. Chan, J. Wolf, S. Ourselin, T. Spector, C.J. Steves, Attributes and predictors of long COVID, *Nat Med.* (2021) 1–6.
- [46] D. Tomasoni, F. Bai, R. Castoldi, D. Barbanotti, C. Falcinella, G. Mule', D. Mondatore, A. Tavelli, E. Vegni, G. Marchetti, A. d'Arminio Monforte, Anxiety and depression symptoms after virological clearance of COVID-19: A cross-sectional study in Milan, Italy, *J Med Virol.* 93 (2021) 1175–1179.
- [47] I. Torjesen, NICE cautions against using graded exercise therapy for patients recovering from covid-19, *Bmj.* 370 (2020) m2912.
- [48] S. Venturelli, S.V. Benatti, M. Casati, F. Binda, G. Zuglian, G. Imeri, C. Conti, A. M. Biffi, M.S. Spada, E. Bondi, G. Camera, R. Severgnini, A. Giammarresi, C. Marinaro, A. Rossini, P.A. Bonaffini, G. Guerra, A. Bellasi, S. Cesa, M. Rizzi, Surviving COVID-19 in Bergamo province: a post-acute outpatient re-evaluation, *Epidemiol Infect.* 149 (2021) e32.
- [49] W.J. Wiersinga, A. Rhodes, A.C. Cheng, S.J. Peacock, H.C. Prescott, Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), *Jama.* 324 (2020) 782–793.
- [50] M.G. Wilson, J.H. Hull, J. Rogers, N. Pollock, M. Dodd, J. Haines, S. Harris, M. Loosemore, A. Malhotra, G. Pieves, A. Shah, L. Taylor, A. Vyas, F.S. Haddad, S. Sharma, Cardiorespiratory considerations for return-to-play in elite athletes after COVID-19 infection: a practical guide for sport and exercise medicine physicians, *Brit J Sport Med.* 54 (2020) 1157–1161.
- [51] S.J. Yong, Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments, *Infect Dis-Nor.* (2021) 1–18.
- [52] C. Shepherd, LONG COVID AND ME/CFS, *Apr.* (2021) [Online]. Available: <https://meassociation.org.uk/covid-19-me-cfs-free-resources/>.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Christian Puta, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Wöllnitzer Straße 42, 07749 Jena. Tel.: ++ 49 3641 945607. E-Mail: christian.puta@uni-jena.de

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect