

Long-COVID – Mechanismen, Risikofaktoren und Management

Zusammenfassung

SARS-CoV-2 hat tiefgreifende Auswirkungen auf das Leben und die Gesundheit der Menschen weltweit. Symptome können nicht nur nach einer akuten Infektion mit schwerem Verlauf, sondern auch nach sehr mildem Verlauf persistieren. Long-COVID betrifft – so wie akutes COVID-19 – verschiedene Organe wie zum Beispiel die Atemwege, Herz, Gefäße, Gehirn, Nerven, Magen-Darm-Trakt, Muskeln, Milz, Niere, Leber und Bauchspeicheldrüse. Die häufigsten Symptome sind Fatigue, Luftnot, Herzbeschwerden, Kognitionsstörungen (Brain Fog), Schlafstörungen, Symptome einer posttraumatischen Belastungsstörung, Muskelschmerzen, Konzentrationsprobleme und Kopfschmerzen.

Hintergrund und Definition

Bis Mitte Dezember 2021 wurden über 270 Mio. Infektionen und über 5,3 Mio. Todesfälle im Zusammenhang mit COVID-19 durch die WHO registriert. Das klinische Spektrum von COVID-19 umfasst asymptomatische bis tödliche Verläufe. SARS-CoV-2 tritt in Zellen über den ACE2-Rezeptor (Angiotensin Converting Enzyme 2) ein. Intrazellulär reift und vermehrt sich das

Virus. Dabei löst es eine Entzündungsreaktion aus und lockt aktivierte Immunzellen durch Zytokine an. Der ACE2-Rezeptor ist nicht nur auf den Schleimhäuten von Rachen, Nase und Atemwegen präsent, sondern auch in Lunge, Herz, Magen-Darm-Trakt, Leber, Nieren, Milz, Gehirn sowie Endothelzellen der Arterien und Venen. Aufgrund dessen ist COVID-19 als Multiorganerkrankung zu verstehen.

Die bisherigen Auswirkungen von COVID-19 sind unvergleichlich, Langzeitsymptome könnten einen zusätzlichen verheerenden Effekt haben, insbesondere der Infektionen bis zur Delta-Variante. Zu Langzeitsymptomen der Omikron-Variante liegen bisher ungenügende Kenntnisse vor. Eine Bandbreite von Symptomen bleibt oder entsteht nach der akuten Infektion bei vielen COVID-19-Patienten. Long-COVID umfasst das in der internationalen Literatur beschriebene fortwährend symptomatische COVID-19 und das Post-COVID-19-Syndrom. Long-COVID ist definiert als Persistenz oder Neuauftreten von Symptomen jenseits der vierten Woche nach initialer SARS-CoV-2-Infektion, die nicht auf andere Ursachen zurückgeführt werden können.

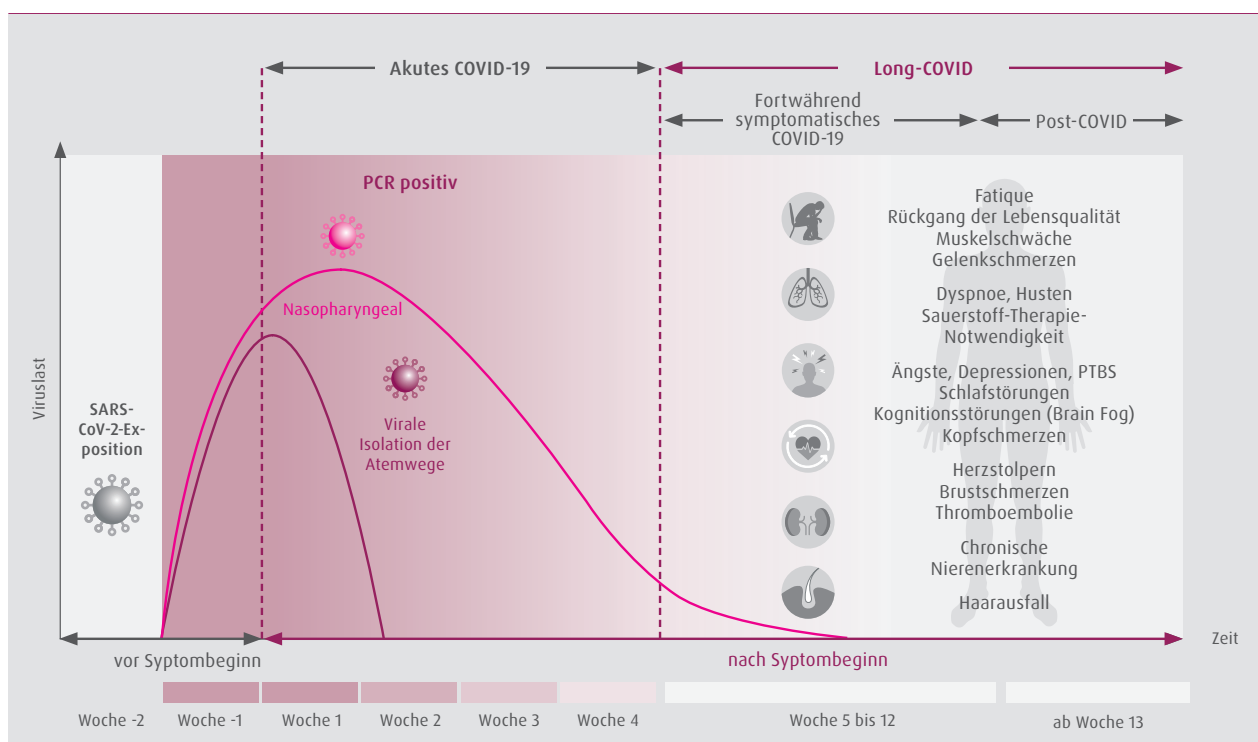


Abb. 1: Long-COVID – Zeitleiste und betroffene Organe. Quelle: Nalbandian et al. (Nat Med 4/2021), modifiziert v. Prof. Dr. med. W. Kalka-Moll

Epidemiologie

COVID-19-Inzidenzen und -Mortalitätsraten werden je nach Population, Diagnosekriterien, Meldesystem und Leistungsfähigkeit des Gesundheitssystems von Land zu Land unterschiedlich angegeben. Dies betrifft ebenso Long-COVID. Aus Italien wird beispielsweise eine Inzidenz von ungefähr 87 % nach 2 Monaten, aus China 76 % nach 6 Monaten, Frankreich 70 % nach 2 Monaten, Großbritannien 22 % nach 5 Wochen und 10 % nach 12 Wochen berichtet. Diese Zahlen sind erschreckend für Patienten selbst, das Gesundheitssystem und die Wirtschaft. Falls in Deutschland lediglich 15 % der bis Ende 2021 über 5,3 Mio. SARS-CoV-2-Infizierten Long-COVID entwickeln, würde dies 800.000 Menschen betreffen. Zum Vergleich: Jedes Jahr erkranken in Deutschland 600.000 Menschen neu an Diabetes. Ungeklärt bleibt der Einfluss von Varianten auf die Entwicklung von Long-COVID, Symptomausprägung und Prädisposition bestimmter Organschäden.

Risikofaktoren

Jeder SARS-CoV-2-Infizierte kann Long-COVID entwickeln, ungeachtet der Symptomatik, der Schwere des Verlaufes und der Behandlungsintensität der akuten COVID-19-Erkrankung. Patienten, die nicht auf Intensivstationen behandelt wurden, zeigen eine ähnliche Long-COVID-Inzidenz wie Patienten, die einer intensivmedizinischen Betreuung bedurften. Auch vom Faktor einer notwendigen Krankenhausbehandlung ist die Long-COVID-Inzidenz unabhängig. Allerdings scheinen das Alter ≥ 50 Jahre, die Anzahl von Vorerkrankungen, insbesondere Bluthochdruck, Adipositas, psychiatrische Erkrankung und Immunsuppression, die Anzahl der Symptome, insbesondere bei mehr als 5 Symptomen, und ein schwerer Verlauf die Entstehung von Long-COVID zu begünstigen.

Pathomechanismus

Es gibt verschiedene Hypothesen zur Entstehung von Long-COVID. Die derzeit in der Wissenschaft am weitläufigsten akzeptierte Hypothese basiert darauf, dass SARS-CoV-2 sich des ACE2-Rezeptors bedient, um in Zellen einzudringen und sich darin zu vermehren. Zellen in multiplen menschlichen Geweben und Organen, die über den ACE2-Rezeptor verfügen, können potenziell mit SARS-CoV-2 infiziert werden. Ebenso gibt es Hinweise dafür, dass die zur Bekämpfung des als „fremd“ erkannten SARS-CoV-2 in Gang gesetzte Immun- und Entzündungsreaktion so vehement sein kann, dass sie nicht nur das Virus, sondern die eigenen Zellen schädigt. Die überschießend, auch als Zytokinsturm bezeichnet, sezernierten proinflammatorischen Zytokine IL-6, IL-1-Beta, TNF-Alpha und ROS (engl. reactive oxygen species, reaktive Sauerstoffspezies, Sauerstoffradikale) spielen hierbei eine besondere Rolle, wie in Abb. 2 (a) am Beispiel der Lungenalveolen gezeigt wird, und führen zur Basalmembranschädigung. Des Weiteren werden Zytokine ins Blut und umgebende Gewebe abgegeben, wo sie unter anderem eine toxische Wirkung auf periphere Nerven ausüben. Die Entzündungsreaktion triggert eine Fibroblastenaktivierung. Dadurch werden Kollagen und Fibronectin abgelagert und ein fibrotischer Umbau des Gewebes oder des Organs wird initiiert (b). Nicht nur Endothelzellen von großen, sondern auch von kleinen arteriellen und venösen Blutgefäßen exprimieren ACE2-Rezeptoren. Endothelschäden, Aktivierung der Komplementkaskade, Thrombozytenaktivierung, Thrombozyten-Leukozyten-Interaktionen, Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen, Dysbalance des Hämostasesystems mit überschießender Gerinnung und Hypoxie können in einen lang

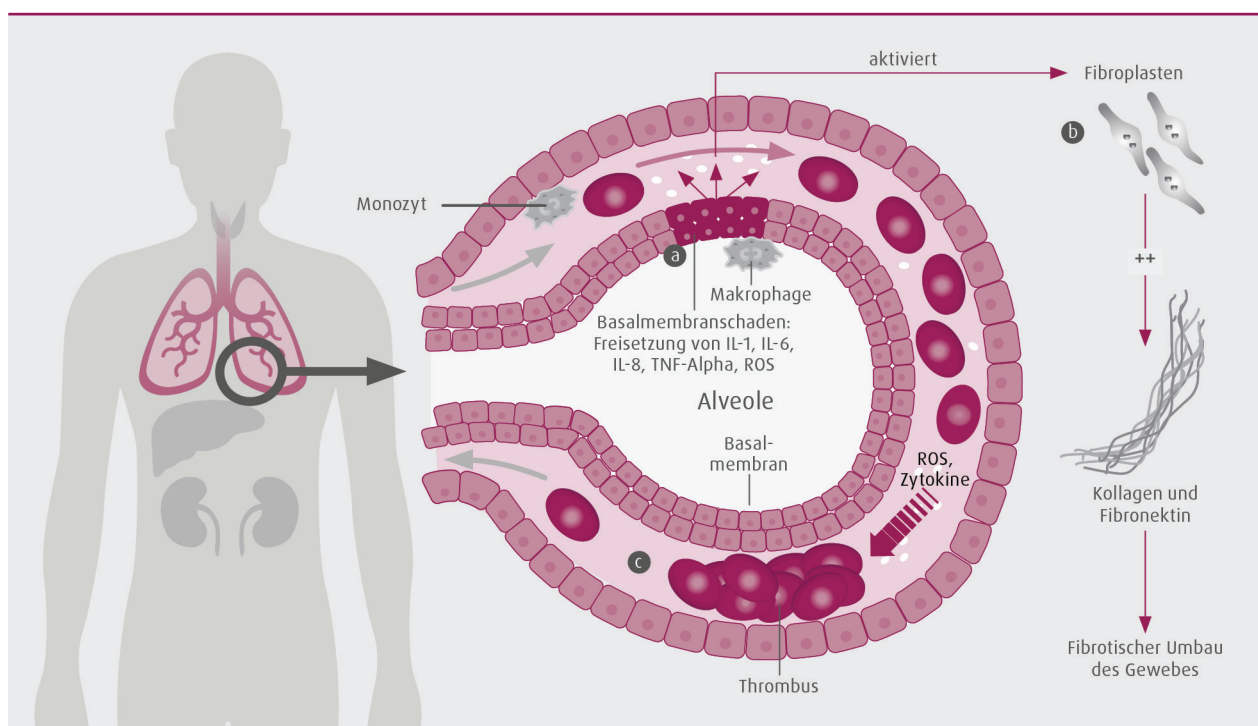


Abb. 2: Pathomechanismus in den Alveolen der Lunge. Basalmembranschäden entstehen durch chronische Entzündungsreaktionen (a) mit anschließender Fibroblasten-Aktivierung (b) und daraus resultierender Ablagerung von Fibronectin und Kollagen. Übermäßige Entzündungsreaktionen und Hypoxie wiederum erhöhen das Thromboserisiko (c).

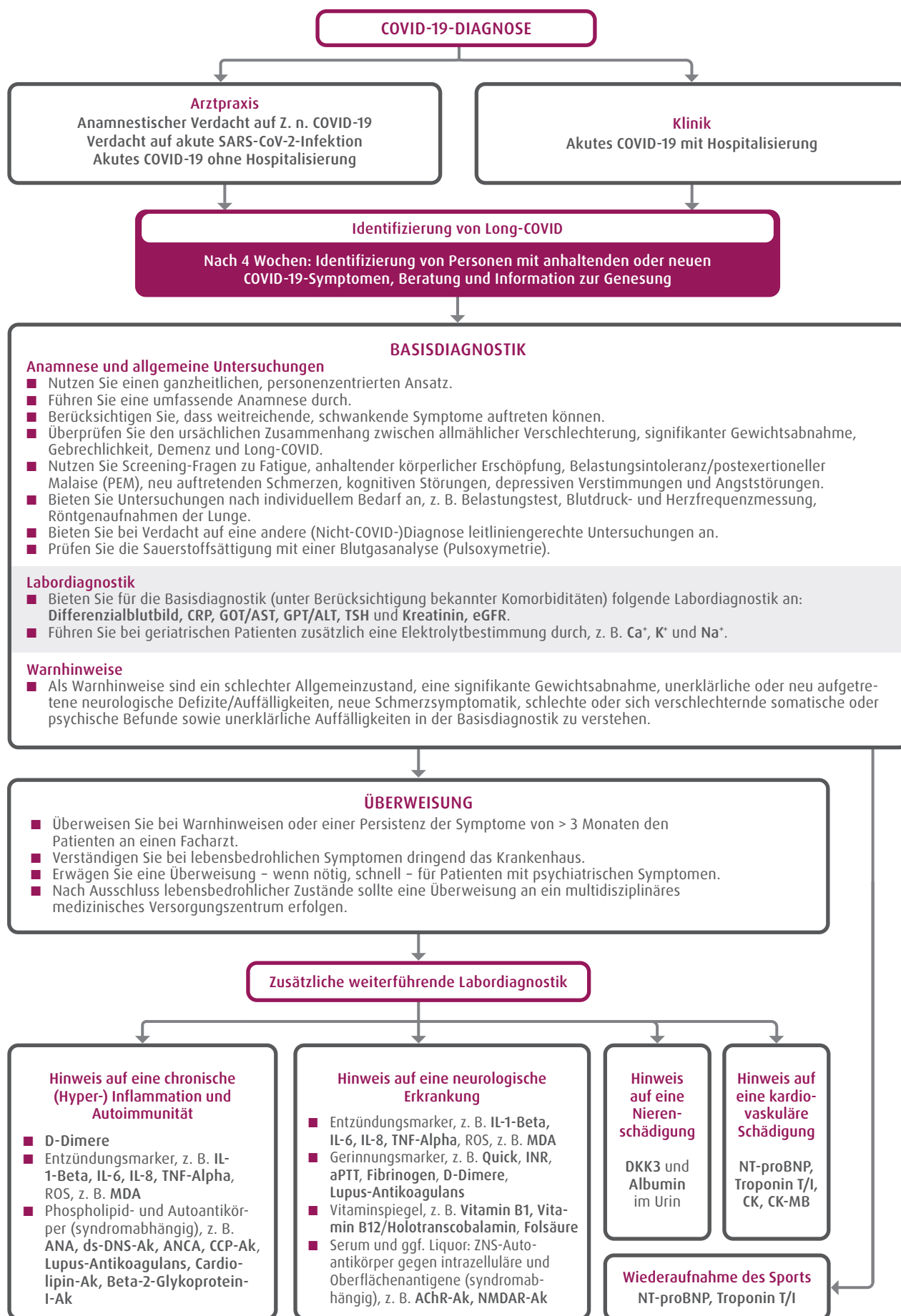


Abb. 3: Handlungsempfehlung, die aus der deutschen S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID, der COVID-19-Schnelleitlinie NICE und der interdisziplinären Expertenmeinung der Limbach Gruppe hervorgeht.

anhaltenden Status übermäßiger Inflammation und Gerinnung mit erhöhtem Thromboserisiko sowie Mikroangiopathie münden (c). Vermutlich führt dieser Pathomechanismus beispielsweise im Herzen zur direkten Schädigung von Kardiomyozyten, im ZNS zur Involvierung der Gliazellen des ZNS und im peripheren Nervensystem zur reduzierten Signalübertragung auf Muskeln und Muskelatrophie. Die Überlagerung von organspezifischen Schäden mit einer ubiquitären Gefäßschädigung machen die Krankheitslast von Long-COVID besonders belastend und schwer therapierbar.

Die Abwehrreaktion bei SARS-CoV-2 kann überschießend sein, kann in multiplen Geweben und Organen stattfinden. Sie scheint bei manchen Patienten sehr lange anzudauern und kann nachfolgende, noch nicht eindeutig identifizierte Prozesse triggern. Mechanismen, ähnlich einer Hypersensitivitäts- oder Autoimmunreaktion, sind potenziell möglich. Vorbestehende Schädigungen, altersbedingte Insuffizienzen und ein schwerer akuter COVID-19-Verlauf könnten dazu prädisponieren.

Häufigstes Long-COVID-Symptom: Fatigue

Laut Studien ist Fatigue eines der häufigsten, wenn nicht das häufigste Syndrom. Es umschreibt eine „signifikante Müdigkeit“, erschöpfte Kraftreserven oder ein erhöhtes Ruhebedürfnis, wobei die Symptome disproportional zu allen kürzlich vorangegangenen Anstrengungen stehen. Eine Studie zeigt, dass 79 Tage nach Beginn der COVID-19-Symptome noch ca. 93 % hospitalisierter und nicht hospitalisierter Patienten

unter Fatigue litten. Bisher konnte kein messbarer Zusammenhang zwischen proinflammatorischen Entzündungsmarkern und Fatigue-Syndrom beobachtet werden, sodass nicht die Zytokinquantität, sondern eher eine Imbalance ursächlich zu sein scheint. Für die Entstehung von Fatigue spielen wahrscheinlich zentrale, periphere und psychologische Faktoren eine Rolle. Eine Schädigung der Blut-Hirn-Schranke führt zu einem Übertritt von Zytokinen und Leukozyten, die das Hirnparenchym infiltrieren und zu einer Neuroinflammation führen. Aktivierte Gliazellen schädigen ihrerseits Neuronen chronisch. Eine reduzierte Innervation von Muskelfasern kann zur Muskelatrophie führen. Polyneuropathie und Delirium können auch eine Folge sein. Der Prozess wird generell durch überschießende Inflammation und Koagulation mit erhöhtem Thromboserisiko unterstützt. Negative psychologische und soziale Faktoren durch die Pandemie könnten nicht nur zur Entstehung von Fatigue, sondern auch zu weiteren Syndromen wie Brain Fog, Schlafstörungen, Depression, Angststörung und posttraumatischen Belastungsstörungen beitragen.

Diagnostik und Therapie bei Erwachsenen

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass verschiedene Laborparameter während Long-COVID vom Normalwert abweichen. So kann das Ergebnis einer Untersuchung, wie zum Beispiel eine persistierende Lymphopenie und ein erhöhter CRP- bzw. D-Dimer-Wert, einen Hinweis geben, dass Long-COVID vorliegt. Es gibt ebenfalls Hinweise auf das Vorliegen von Auto-Antikörpern bei Patienten mit COVID-19. So konnten in einer Studie bei 52 % der Patienten Phospholipid-Autoantikörper nachgewiesen werden. Wissenschaftliche Daten demonstrieren einen Zusammenhang mit neurologischen, nephrologischen und kardiovaskulären Symptomen. Die Frage, warum sich unterschiedliche Long-COVID-Phänotypen in verschiedenen Individuen entwickeln, ist noch nicht abschließend geklärt. Bis zum heutigen Tag ist kein kausaler Zusammenhang zwischen Long-COVID und den jeweiligen Symptomen bewiesen. Eine Koinzidenz ist nicht ausgeschlossen. Eine bereits vorliegende vorher unerkannte Krankheit könnte im Zuge einer SARS-CoV-2-Infektion symptomatisch werden. Aus diesem Grund wird u. a. in der S1-Leitlinie empfohlen, rein an der Symptomatik orientierende Ausschlussdiagnosen zu erstellen. Es wird empfohlen, die Krankheit so zu diagnostizieren, wie sie ohne COVID-19 diagnostiziert werden würde. Beispielhaft ist in der Abb. 3 eine Handlungsempfehlung für die Behandlung von Erwachsenen dargestellt, die aus der deutschen S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID, der COVID-19-Schnellleitlinie NICE und der interdisziplinären Expertenmeinung der Limbach Gruppe hervorgeht.

Wissenschaftliche Untersuchungen zur Kausalität klinischer Symptomatik und dementsprechender Entwicklung von Therapeutika sind notwendig.

Autoren: Fachbereich Infektiologie, Limbach Gruppe

Literatur:

1. Crook H, Raza S, Nowell J et al.: Long covid – mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 2021; 374: n1648. DOI: 10.1136/bmj.n1648
2. Deutsche Gesellschaft f. Pneumologie und Beatmungsmedizin: S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID, Stand: 12.07.2021.
3. Kamal M, Omirah MA, Hussein A et al.: Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract* 2021; 75 (3): e13746. DOI: 10.1111/ijcp.13746
4. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A et al.: Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Med* 2021; 27 (4): 601–615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z
5. National Institute for Health and Care Excellence, COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. www.nice.org.uk/guidance/ng188, Stand: 18.12.2020.
6. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ et al.: Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States, March–June 2020. *MMWR* 2020; 69 (30): 993–998.
7. Mandal S, Barnett J, Brill SE et al.: 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax* 2021; 76 (4): 396–98. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818
8. Zhao YM, Shang YM, Song WB et al.: Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EclinicalMedicine* 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463
9. Husain-Syed F, Villa G, Wilhelm J et al.: Renal markers for monitoring acute kidney injury transition to chronic kidney disease after COVID-19. *Nephrol Dial Transplant* (2021) 36: 2143–2147.
10. Schunk SJ, Speer T, Petrakis I, Fliser D: Dickkopf 3 – a novel biomarker of the 'kidney injury continuum'. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36: 761–767.
11. Sivan M, Parkin A, Makower S et al.: Post-COVID syndrome symptoms, functional disability, and clinical severity phenotypes in hospitalized and nonhospitalized individuals: A cross-sectional evaluation from a community COVID rehabilitation service. *J Med Virol.* 2021; 1–9. DOI: 10.1002/jmv.27456
12. Zewinger S, Rauen T, Rudnicki M et al.: Dickkopf-3 (DKK3) in urine identifies patients with short-term risk of eGFR loss. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29: 2722–2733.

Stand: März/2022

Labordiagnostik

Basisdiagnostik

CRP	C-reaktives Protein
Differenzialblutbild	
eGFR nach CKD-EPI-Formel (Kreatinin)	Errechnete glomeruläre Filtrationsrate
GOT/AST	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase/Aspartat-Aminotransferase
GPT/ALT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase/Alanin-Aminotransferase
TSH	Tyreoidea stimulierendes Hormon
Zusätzliche Elektrolytbestimmung	
Ca ⁺	Calcium
K ⁺	Kalium
Na ⁺	Natrium

Zusätzliche weiterführende Labordiagnostik

AChR-Ak	Acetylcholinrezeptor-Antikörper
Albumin (im Urin)	
ANA	Antinukleäre-Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische-Antikörper
aPTT	Aktivierter partieller Thromboplastinzeit
Beta-2-Glykoprotein-I-Ak	Beta-2-Glykoprotein-I-Antikörper
Cardiolipin-Ak	Cardiolipin-Antikörper
CCP-Ak	Cyclisch citrulliniertes Peptid-Antikörper
CK	Creatininkinase
CK-MB	Creatininkinase-MB
D-Dimere	
DKK3 (im Urin)	Dickkopf 3 (im Urin)
ds-DNS-Ak	Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure-Antikörper
Fibrinogen	
Folsäure	
Holotranscobalamin	
IL-1-Beta	Interleukin 1-Beta
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
INR	International Normalized Ratio
Lupus-Antikoagulans	
MDA	Malondialdehyd
NMDAR-Ak (Liquor oder Serum)	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antikörper
NT-proBNP	N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide
Quick	
Troponin T/I	
TNF-Alpha	Tumornekrosefaktor-Alpha
Vitamin B1	
Vitamin B12	