

Long Covid – vier klinische Subgruppen und aktuelle gesellschaftliche Folgen

von Martin Roesler¹

ABSTRACT

Long Covid kann in vier Gruppen unterteilt werden, die sich in Begleiterkrankungen, ihrer klinischen Erscheinung und vermutlich ebenfalls in der zugrunde liegenden Krankheitsursache unterscheiden. Die Häufigkeit von Long Covid und Post Covid ist aufgrund eines unspezifischen Krankheitskonzeptes, fehlender Tests und mangelhafter Codierung in den Abrechnungsdaten nicht exakt zu bestimmen – auch weil die Kenntnisse über die personenbezogenen Informationen über Corona-Infektion(en) oder Impfung(en) nicht in den GKV-Abrechnungsdaten enthalten sind. Pharmakologische Ansätze, hyperbare Oxygenierung und Immunadsorption beruhen bisher weitgehend auf anekdotischer Evidenz. Rehabilitationsmaßnahmen werden häufig durchgeführt. Die Empfehlungen hierzu beruhen auf Leitlinien und nicht auf dem Nachweis eines Nutzens gegenüber dem Spontanverlauf. Insbesondere bei ausgeprägter Belastungsintoleranz sind sie zudem nur begrenzt indiziert. Bei vielen Betroffenen bessern sich die Beschwerden im Laufe des ersten Jahres.

Schlüsselwörter: Long Covid, Post Covid, Postintensivmedizin-Syndrom, Chronisches Fatigue-Syndrom

Long Covid can be divided into four groups that differ in comorbidities, in their clinical presentation and probably also in their underlying cause of illness. The frequency of long covid and post covid cannot be determined exactly due to a non-specific disease concept, missing tests and inadequate coding in the billing data. Particularly because knowledge of personal information on corona infection(s) or vaccination(s) is not included in health insurance billing data. Pharmacological approaches, hyperbaric oxygenation and immunoabsorption are so far largely based on anecdotal evidence. Rehabilitation measures are frequently implemented. Recommendations for these are based on guidelines and not by evidence of benefit over spontaneous course. Moreover, they are only indicated to a limited extent, especially in cases of pronounced exercise intolerance. For many of those affected, the complaints improve in the course of the first year.

Keywords: Long Covid, Post Covid, Post Intensive Care Syndrome, Chronic Fatigue Syndrome

1 Einleitung

Am 11. März 2020 erklärte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Covid-19-Epidemie zur globalen Pandemie. Im Oktober 2022 ging das Institute for Health Metrics and Evaluation davon aus, dass etwa 75 Prozent der globalen Bevölkerung mindestens einmal mit dem Erreger Sars-CoV-2 infiziert waren (IHME 2022). Für Deutschland wird eine Häufigkeit von 91 Prozent geschätzt. Bereits kurze Zeit nach Beginn der Pandemie sammelten sich in verschiedenen Onlineforen Menschen, deren Gesundheitsbeeinträchtigungen nach der akuten Infektion andauerten. Unter der Be-

zeichnung Long Covid oder Post Covid (zur Unterscheidung siehe Kapitel 2.2) wird dieser Zustand seitdem intensiv beforscht. Die Erkrankung ist Gegenstand wissenschaftlicher und gesellschaftlicher Debatten geworden. In dieser Arbeit soll dargestellt werden, dass es sich bei Post Covid um mindestens vier verschiedene Erkrankungen mit eigenem klinischem Erscheinungsbild handelt (Yong und Liu 2022). Auf der Basis von Daten zu Arbeitsunfällen, Renten und Arbeitsunfähigkeiten wird der Versuch unternommen, das Ausmaß von Long Covid in Deutschland zu quantifizieren. Zudem wird die aktuelle Evidenz zu den bestehenden Therapiemöglichkeiten besprochen.

¹ Dr. med. Martin Roesler, AOK-Bundesverband, Stab Medizin · Rosenthaler Str. 31 · 10178 Berlin · Telefon: 030 34646-2442 · E-Mail: Martin.Roesler@bv.aok.de

TABELLE 1

Symptome bei Long Covid und anderen Erkrankungen

	Fatigue	Dyspnoe	Husten	Kognitive Störungen	PEM	POTS	Schmerzen
Long Covid/Post Covid	X	X	X	X	X	X	X
Atemwegsinfektion	X	X	X				
Linksherzinsuffizienz	X	X	X	X			
Myalgische Enzephalopathie/ Chronisches Fatigue-Syndrom (ME/CFS)	X			X	X	X	X
Psychosomatik	X	X	X	X			X

Viele Symptome, die häufig bei Long Covid beschrieben werden, finden sich auch bei einer Vielzahl anderer Erkrankungen, etwa bei Atemwegsinfekten, Herzinsuffizienz, Myalgischer Enzephalopathie/Chronischem Fatigue-Syndrom (ME/CFS) und bei psychischen Beschwerden. Für ME/CFS charakteristische Beschwerden, wie eine lang anhaltende post-exertionelle Malaise (PEM) und ein posturales Tachykardiesyndrom (POTS), zeigen eine spezifische Schnittmenge mit Long Covid. Fatigue (Erschöpfung) dagegen ist ein unspezifisches Symptom, das bei einer Vielzahl von unterschiedlichen Erkrankungen auftreten kann.

Quelle: eigene Darstellung; Grafik: G+G Wissenschaft 2023

2 Long und Post Covid: Was über die Erkrankung bekannt ist

2.1 Symptome

Das Erkrankungsbild ist initial durch eine Vielzahl von Beschwerden gekennzeichnet, die auch in der nicht erkrankten Allgemeinbevölkerung mit hoher Prävalenz vorkommen. In einer systematischen Übersichtsarbeit (*Lopez-Leon et al. 2021*) wurden über 50 Symptome als kennzeichnend beschrieben. Solche Beschreibungen erschufen ein kaum fassbares Erkrankungsbild und führen zu einer relevanten Überschätzung der Problematik.

Ein Meilenstein in der Benennung war die WHO-Falldefinition unter dem Begriff „Post Covid Condition“ im Oktober 2021 (*WHO 2021*), die die Symptome Luftnot, Fatigue und kognitive Störungen in den Vordergrund stellt (siehe Tabelle 1).

2.2 Krankheitstypen, Risikofaktoren und Pathogenese

Covid-19-Folgeerkrankungen werden aktuell vornehmlich nach der Dauer der anhaltenden Beschwerden klassifiziert. Beschwerden, die länger als vier Wochen nach Covid-19-Diagnose andauern, werden als Long Covid, Beschwerden länger als zwölf Wochen als Post Covid bezeichnet (*NICE 2021; WHO 2021*).

Es erscheint bei dieser offenen Definition nicht sinnvoll, Long Covid als eigenständiges Krankheitsbild zu verstehen.

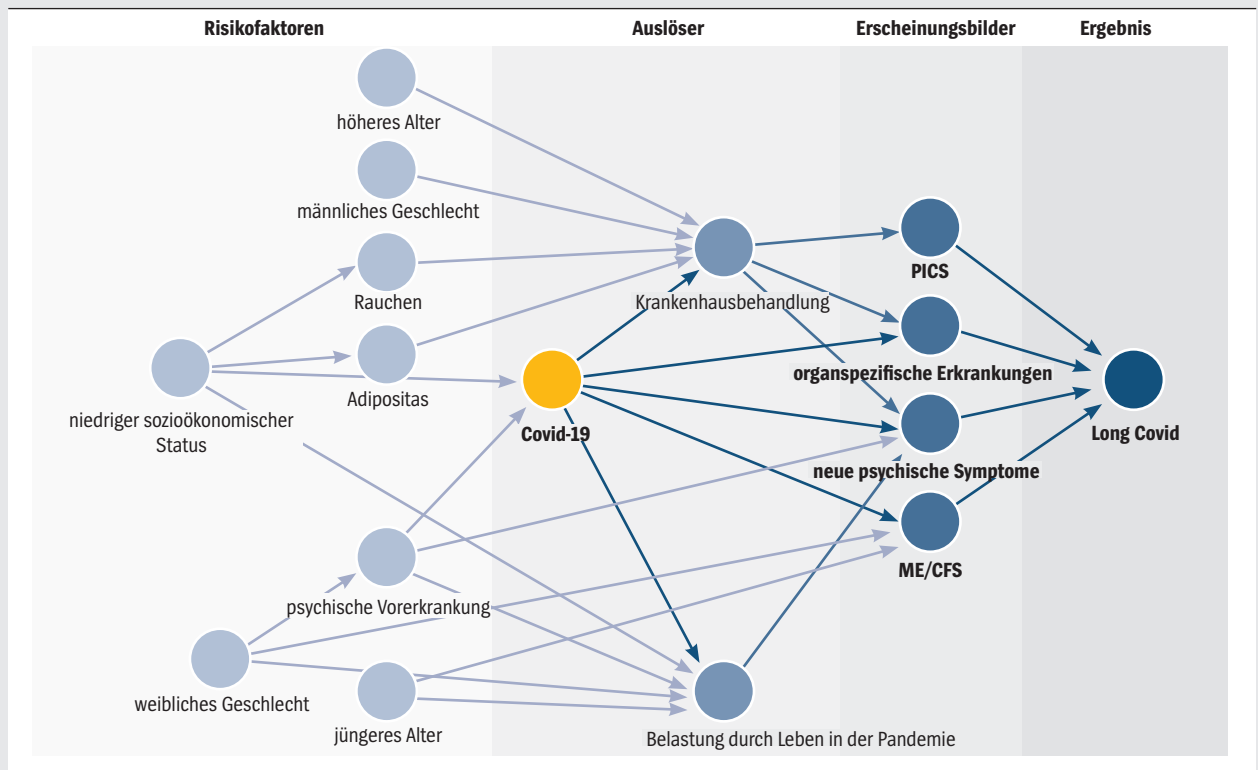
Es ist davon auszugehen, dass Covid-19 über verschiedene Krankheitsmechanismen unterschiedliche Folgeerkrankungen auslösen kann. Sinnvollerweise sind mindestens vier verschiedene Patientengruppen zu unterscheiden: Menschen mit a) einer organspezifischen Erkrankung, b) mit Myalgischer Enzephalopathie/Chronischem Fatigue-Syndrom (ME/CFS) und c) mit Postintensivmedizin-Syndrom (PICS) sowie d) eine Gruppe mit psychosomatischen/psychiatrischen Beschwerden – wobei einschränkend anzumerken ist, dass das Krankheitsbild des einzelnen Patienten auch eine Mischung aus den verschiedenen Gruppen sein kann.

Jede dieser vier Erkrankungsgruppen hat spezifische unterscheidbare Risikofaktoren (Abbildung 1). Höheres Alter (*Li et al. 2021*), männliches Geschlecht (*Takahashi et al. 2020*), Rauchen (*Casetta et al. 2020*) und Adipositas (*Treskova-Schwarzbach et al. 2021*) führen zu schwereren akuten Krankheitsverläufen mit Krankenhausbehandlung und mehr organspezifischen Folgeerkrankungen. Besonders schwer akut Erkrankte müssen teilweise über längere Zeit intensivmedizinisch behandelt werden und entwickeln dann ein PICS. Betroffene mit schwererem akuten Krankheitsverlauf haben häufiger Long-Covid-Symptome. Covid-19 kann auch ein ME/CFS auslösen, wobei hier weibliches Geschlecht (*Lim et al. 2020*) und jüngeres Alter (*Cortes Rivera et al. 2019*) als Risikofaktoren identifiziert wurden.

Länger anhaltende psychische Symptome können ebenfalls durch Covid-19 ausgelöst werden und zu einer Long-Covid-Diagnose führen. Psychische Beschwerden wurden jedoch auch durch die Belastungssituation in der Pandemie

ABBILDUNG 1

Risikofaktoren und Entstehung von Long Covid



Eine Covid-Infektion kann über unterschiedliche Krankheitsbilder zu einer Long-Covid-Diagnose führen. Verschiedene Risikofaktoren können das Geschehen beeinflussen.

Quelle: eigene Darstellung; Grafik: G+G Wissenschaft; 2023

verursacht (Kunzler et al. 2021) und sind ursächlich nicht sicher von durch die Infektion bedingten Beschwerden zu unterscheiden. Ein niedriger sozialer Status ist mit häufigerer Adipositas (Shrewsbury und Wardle 2008), vermehrtem Rauchen (Casetta et al. 2017) und stärkerer psychischer Belastung durch die Pandemie (Kunzler et al. 2021) assoziiert. Unter anderem aufgrund von Berufen ohne Homeoffice-Möglichkeit gab es zumindest zeitweise ein erhöhtes Infektionsgeschehen bei Menschen mit niedrigerem sozialen Status. Bei Frauen gibt es in Deutschland eine höhere Prävalenz psychischer Vorerkrankungen (RKI 2021), insbesondere von Angststörungen und Depressionen. Psychische Vorerkrankungen sind mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Long-Covid-Diagnose assoziiert (Wang et al. 2022). Gleichzeitig gibt es spezifische Belastungen von Frauen durch die Pandemie, beispielsweise eine Zunahme von häuslicher Gewalt (UN Women 2020). Limitierend ist anzumerken, dass die Kausalität der in Abbildung 1 dargestellten Beziehungen unsicher ist.

2.3 Erkrankungsgruppen

2.3.1 Organbezogene Erkrankung

Bei einem Teil der an Long Covid erkrankten Patienten stehen Beschwerden im Vordergrund, die sich vornehmlich dem Funktionsverlust oder der Erkrankung einzelner Organe zuordnen lassen (Rabady et al. 2021). Covid-19 erscheint klinisch vornehmlich als Atemwegsinfektion. Bei Long Covid handelt es sich bei anhaltender Dyspnoe und fortdauerndem Husten ebenfalls um pulmonale Beschwerden. Die Ursachen hierfür können von einer funktionellen Beeinträchtigung ohne pathologische Untersuchungsergebnisse bis zum Vollbild einer radiologisch und spirometrisch gesicherten Lungenfibrose reichen. Das Symptom Dyspnoe kann auch durch kardiale Erkrankungen wie eine Herzmuskelentzündung oder eine neu erworbene Herzinsuffizienz ausgelöst werden. Eine der spezifischsten Beschwerden bei Long Covid ist die Geruchs- und Geschmacksstörung; diese kann funktionell dem Riechzentrum zugeordnet werden.

2.3.2 Myalgische Enzephalitis/Chronisches Fatigue-Syndrom (ME/CFS)

ME/CFS ist eine Erkrankung, die meist im Anschluss an eine virale oder bakterielle Infektionskrankheit auftritt. Sie ist gekennzeichnet durch eine Erschöpfung (Fatigue) mit substanziiell reduzierter Aktivität, eine lang anhaltende Symptomverschlechterung nach Überlastung (post-exertionelle Malaise/PEM) oder Belastungsintoleranz, Schmerzen und Schlafstörungen. Kognitive Einschränkungen und autonome Dysfunktionen, wie das posturale Tachykardiesyndrom (POTS), ein Herzrasen nach dem Aufstehen, gehören ebenfalls zu diesem Erkrankungsbild (*Carruthers et al. 2003*). Betroffene können in einigen Fällen das Haus oder sogar das Bett nicht mehr verlassen. Die Lebensqualität einer ausgewählten Gruppe von ME/CFS-Erkrankten war in einer dänischen Studie sehr stark eingeschränkt (*Hvidberg et al. 2015*). In mehreren Studien wurde eine deutlich erhöhte Suizidalität festgestellt (*Chu et al. 2021*). Zur ME/CFS-Falldefinition gehört ein Fortdauern der Beschwerden über sechs Monate.

2.3.3 Postintensivmedizin-Syndrom (PICS)

Nach einer intensivmedizinischen Behandlung leiden Patienten häufig unter anhaltenden kognitiven, mentalen und physischen Beschwerden (*Vrettou et al. 2022*) – umso mehr, je länger und umfangreicher die Behandlung war. Bei schweren Covid-19-Verläufen machte insbesondere ein akutes Lungensyndrom (ARDS) eine lange Beatmung und extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) notwendig. Betroffene, die überlebten, haben spezielle Long-Covid-Probleme, wie Critical Illness Polyneuropathie/Myopathie (CIP/CIM), Entwöhnung von Trachealkanülen, Lungenfibrose und posttraumatische Belastungsstörungen (PTBS). Länger beatmete Covid-19-Patienten klagen nahezu alle über anhaltende gesundheitliche Einschränkungen, wobei ein großer Anteil der Betroffenen bereits zuvor eine erhebliche Morbidität und ein fortgeschrittenes Alter aufwies.

2.3.4 Psychische Erkrankung

Die Teilnehmenden der SAPRIS-SERO-Studie gaben zwischen Dezember 2020 und Januar 2021 Auskunft über ihre aktuellen Beschwerden und darüber, ob sie glaubten, eine Covid-19-Infektion gehabt zu haben (*Matta et al. 2022*). Gleichzeitig testeten sich die Teilnehmer (n = 26.823) serologisch auf entsprechende Antikörper. In dem für Alter, Geschlecht, Bildung und Einkommen adjustierten Modell zeigte sich, dass unter anderem Symptome wie Fatigue, Konzentrationsstörungen und Atembeschwerden vom Glauben an eine durchgemachte Infektion abhängig waren, nicht aber vom serologischen Status. Lediglich bei der Geruchsstörung spielte sowohl die Annahme einer Infektion als auch die Serologie eine Rolle.

Eine bereits vor der Pandemie beeinträchtigte geistige Gesundheit ist ein Risikofaktor für Long Covid (*NICE 2021*). Solange eine spezifische Long-Covid-Erkrankung nicht durch

valide Tests gesichert werden kann, werden vermutlich auch Menschen mit primär psychischen Problemen als Long-Covid-Betroffene diagnostiziert werden.

2.4 Pathogenese

Die Krankheitsursache von Post Covid ist bislang nicht geklärt. Aufgrund der Heterogenität der klinischen Erscheinungsbilder ist davon auszugehen, dass verschiedene Mechanismen eine Rolle spielen. Die wichtigsten Hypothesen sind Entzündungsreaktionen durch persistierende Viren oder Virenbestandteile, ein Wiederaufflammen einer Epstein-Barr-Infektion (Pfeiffersches Drüsenfieber), eine autoantikörpervermittelte Immunreaktion, strukturelle Gehirnveränderungen, psychosomatische Ursachen, Nebennierenrindeninsuffizienz mit Cortisolmangel, endotheliale Dysfunktionen und Überaktivierung des Gerinnungssystems mit kleinen Blutgerinnseln, die die Mikrozirkulation einschränken (*Xu et al. 2022; Douaud et al. 2022*). Es ist denkbar, dass mehrere dieser Pathologien unterschiedliche Aspekte derselben kausalen Kette beschreiben.

2.5 Häufigkeit

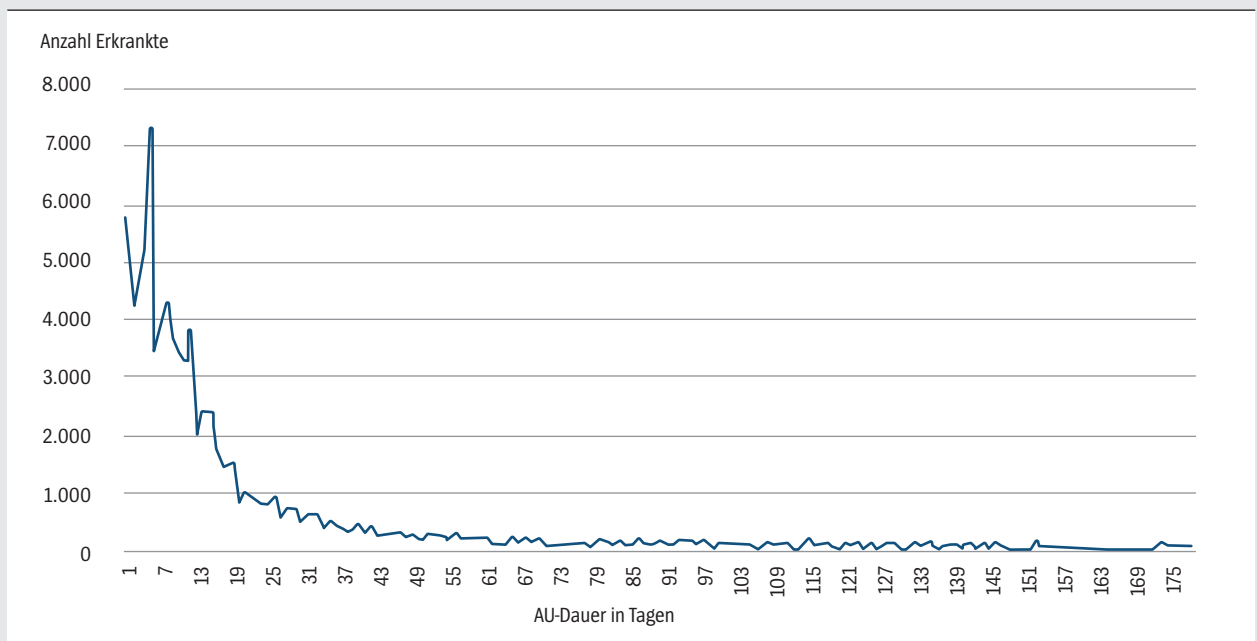
Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt, dass Long Covid bei 10 bis 20 Prozent aller mit Covid-19 Infizierten auftritt (*WHO 2022a*). Das Robert Koch-Institut zitiert eine Übersichtsarbeit, wonach die Häufigkeit bei 7 bis 41 Prozent liegt (*Nittas et al. 2022*). Diese Studien unterliegen häufig systematischen Verzerrungen. Einerseits wird die Zahl der Infizierten unterschätzt, insbesondere aufgrund symptomloser Verläufe. Vielfach werden aber auch nicht korrigiert Symptome erfasst, die bereits ohne akute Infektion mit hoher Prävalenz in der Bevölkerung vorhanden sind, wie Erschöpfung, Angststörungen, Schlafstörungen und Schmerzen. Zudem lässt sich in diesen Studien das Ausmaß der Beschwerden durch die Infektion häufig nur schwer von durch pandemiebedingte Belastungen hervorgerufenen Symptomen, wie Angst, Unsicherheit und Kontakteinschränkungen, abgrenzen. Die Deutsche Gesellschaft für Unfallversicherung schätzt den Anteil der Betroffenen mit Long-Covid-Beschwerden mit etwa drei Prozent bedeutend niedriger ein (*Schneider 2022*). Problematisch war die Berichterstattung über die Häufigkeit von Long Covid auf Grundlage der Daten der Mainzer Gutenberg-Studie. Es wurde vielfach medial berichtet, dass 40 Prozent der Infizierten nach einer Covid-19-Infektion Long-Covid-Symptome aufwiesen. Nicht erwähnt wurde, dass in der Vergleichsgruppe ohne vorangegangene Covid-19-Infektion 45 Prozent der Befragten an Long-Covid-Symptomen litten.

2.6 Verlauf

Covid-19 kann zu einer schweren, lang anhaltenden Long-Covid-Erkrankung führen. Dieser Verlauf betrifft nur einen

ABBILDUNG 2

Anzahl der Erkrankten nach Dauer der Arbeitsunfähigkeit



Die Mehrzahl der aufgrund von Long Covid arbeitsunfähig geschriebenen AOK-Versicherten kehrt innerhalb weniger Wochen an den Arbeitsplatz zurück. Viele fallen aber auch länger als sechs Wochen aus. Das ergab eine Datenanalyse des WIdO. Die Grafik zeigt die Summe der Arbeitsunfähigkeiten (AU) und die Anzahl der betroffenen Versicherten mit einer Long-Covid-Diagnose.

sehr kleinen Anteil der akut Infizierten, allerdings auch zuvor Gesunde mit einem leichten Akutverlauf der Infektion. Bei dem Großteil der an Long Covid Erkrankten bessern sich die Beschwerden in den ersten drei Monaten oder verschwinden komplett (Sudre et al. 2021).

2.6.1 Arbeitsunfähigkeit (AU) und Krankengeld

Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen reflektieren den Schweregrad einer Erkrankung: Wer sie erhält, ist zu krank zum Arbeiten. Das ist ein Vorteil gegenüber einer einfachen Diagnoseauswertung, bei der Beschwerden unabhängig von der Beeinträchtigung der Lebensqualität erfasst werden. Einschränkung ist hier anzumerken, dass Betroffene, die deutlich beeinträchtigt zur Arbeit gehen, nicht erfasst werden, und zudem bei einer akuten Infektion die AU möglicherweise auf der Isolationsanordnung beruht. Ferner ist eine solche Auswertung auf die erwerbstätigen Bevölkerungsgruppen beschränkt.

Krankengeld ist eine Entgeltersatzleistung, die die Krankenversicherungen bei längerer Arbeitsunfähigkeit zahlen. Im Jahr 2021 nahm die Gesamtzahl der Krankengeldfälle ab;

gleichzeitig kam es allerdings zu einer geringen Zunahme bei der Häufigkeit psychisch bedingter Fälle (Herr und Schwanke 2022).

Eine Auswertung des WIdO ergab, dass ein Großteil der Versicherten mit Long-Covid-Diagnose innerhalb der ersten Wochen nach Diagnosestellung wieder die Arbeit aufnimmt (Abbildung 2). Es zeigt sich aber auch, dass viele Versicherte ($n = 24.451$) länger als sechs Wochen wegen Long Covid ausfallen. Ausgewertet wurden die Daten von Beschäftigten, die im Zeitraum zwischen dem 1. März 2020 und dem 31. Juli 2022 durchgehend bei der AOK versichert waren ($n = 8.005.234$). Neue Fälle wurden nur bis zum 30. April 2022 hinzugefügt. Es konnten 84.126 Long-Covid-Fälle identifiziert werden, die im Mittel 75 Tage krankgeschrieben waren. Bei 29 Prozent aller von Long Covid betroffenen Beschäftigten wurde allerdings eine entsprechende Arbeitsunfähigkeitsmeldung dokumentiert, ohne dass zuvor eine Krankmeldung im Zusammenhang mit einer akuten Covid-19-Infektion verzeichnet worden war (WIdO 2022). Im Beobachtungszeitraum waren drei von 1.000 Versicherten länger als sechs Wochen erkrankt. Die Arbeitsunfähigkeitsdauer während der akuten Covid-19-Erkrankung

wurde in diesen Daten nicht berücksichtigt. Die maximale Dauer der ärztlich attestierten Krankschreibung wird aufgrund des eingeschränkten Beobachtungszeitraumes unterschätzt.

2.6.2 Berufskrankheit und Rente

Die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) hat in den Jahren 2020 18.543 und 2021 101.855 anerkannte Berufskrankheitsfälle im Zusammenhang mit Covid-19 gezählt (Schneider 2022). Voraussetzung für die Anerkennung als Berufskrankheit war eine zumindest leicht symptomatische Infektion im Zusammenhang mit der Arbeit im Gesundheitswesen, in der Pflege, im Labor oder eine versicherte Tätigkeit mit ähnlicher Infektionsgefahr. Im Jahr 2020 waren das 50, im Jahr 2021 82 Prozent aller anerkannten Berufskrankheitsfälle. In diesen beiden Jahren lag die Anerkennungsrate als Berufskrankheit bei Covid-19 bei 66, bei allen anderen Verdachtsanzeigen dagegen bei 27 Prozent. Anhand einer internen retrospektiven Analyse konnte die DGUV knapp drei Prozent der anerkannten Fälle als Long Covid identifizieren. Insgesamt wurden in den beiden Jahren 87 Berufsunfähigkeitsrenten infolge von Covid-19 gewährt. Hinzu kommen 86 Menschen, die in den beiden Jahren an ihrer Covid-19-bedingten Berufskrankheit verstorben sind.

Ein Anstieg der Zahl der Erwerbsminderungsrenten wäre ein Hinweis auf ein vermehrtes Auftreten von langfristigen schweren Long-Covid-Erkrankungen. Bei der Deutschen Rentenversicherung (DRV) gingen im Jahr 2020 insgesamt 350.844, im Jahr 2021 351.556 Anträge auf Erwerbsminderungsrente ein. Diese Zahlen sind nicht höher als in früheren Jahren. Einschränkung muss hierzu festgestellt werden, dass Erwerbsminderungsrenten häufig mit zeitlichem Verzug beantragt werden, sodass eine Zunahme von Anträgen möglicherweise erst zu einem späteren Zeitpunkt erfasst wird (DRV 2022). Von den neu anerkannten Erwerbsminderungsrenten im Jahr 2021 stehen 89 im Zusammenhang mit Covid-19. In 39 Fällen ist Covid die Hauptdiagnose, in 50 die Nebendiagnose. Von diesen 50 Fällen wird bei 13 ausdrücklich Post Covid benannt.

Im Jahr 2021 hat die DRV im Zusammenhang mit Covid-19 14.000 Rehabilitationen bewilligt, 10.000 davon wurden intern als infolge von Post Covid veranlasst gewertet. In den zurückliegenden Jahren finanzierte die DRV etwa eine Million Rehabilitationen pro Jahr für alle Erkrankungen.

3 Behandlung

Dem britischen National Health Service (NHS) und der deutschen S1-Leitlinie zufolge gibt es derzeit leider keine ausreichende Evidenz, um spezifische Therapien bei Long Covid zu empfehlen (Rabady et al. 2021; NICE 2021). Die Heterogenität der Long Covid zugrunde liegenden Erkrankungsmechanis-

men erschwert es, angemessene Behandlungen zu finden. Wichtig ist, die Betroffenen beim Selbstmanagement zu unterstützen und eine hausärztliche Versorgung sicherzustellen. Die Allgemeinmediziner können bei medizinischer Notwendigkeit weitere Maßnahmen, insbesondere Rehabilitationen, veranlassen. Es wäre wünschenswert, diese Maßnahmen durch aussagekräftige Begleitstudien auf ihre Wirksamkeit zu untersuchen.

3.1 Übende Therapie

Bei anhaltenden Beschwerden nach Covid-19 wird nach Ausschluss bestimmter Kontraindikationen körperliches Training empfohlen. Solche *red flags* sind zunehmende Dyspnoe unter Belastung mit mangelnder Sauerstoffsättigung sowie kardiale Symptome mit übermäßiger Zunahme der Herzfrequenz, Herzklopfen und Brustschmerzen unter Belastung. Die Beachtung dieser beiden *red flags* soll verhindern, dass Patienten körperlich belastet werden, die akut an behandlungspflichtigen Erkrankungen wie Lungenarterienembolie, Herzmuskelentzündung, Linksherzversagen, koronarer Herzkrankheit und Herzrhythmusstörungen leiden. Bei orthostatischer Intoleranz (POTS) und belastungsinduzierter Symptomverschlechterung (PEM) müssen die Übungen angepasst werden (WHO 2022b).

Zurzeit sind die Selbstrehabilitation und die spezialisierte Rehabilitation die wichtigsten therapeutischen Ansätze zur Behandlung von Long Covid. Leider basiert die Evidenz hier auf Expertenmeinungen und unkontrollierten Fallserien (WHO 2022b). Es ist derzeit nicht möglich, den Nutzen der rehabilitativen Maßnahmen gegenüber dem Spontanverlauf zu quantifizieren. Die WHO rät, Erkrankten mit anhaltenden Symptomen, die das Alltagsleben beeinträchtigen, eine angemessene Rehabilitation anzubieten. Empfohlen wird ein hybrides Modell aus Präsenz- und Online-Training. Die Dauer der Maßnahmen sollte sich nach den Bedürfnissen der Patienten richten.

Betroffene mit belastungsinduzierter Symptomverschlechterung (PESE) und post-exertioneller Malaise (PEM), die spezifisch für ME/CFS sind, stellen die Rehabilitation vor besondere Schwierigkeiten. Hier besteht die Gefahr, dass es durch belastendes Training nicht zu einer Besserung, sondern zu einer erheblichen Verschlechterung der Symptomatik kommt. Die WHO empfiehlt in diesem Zusammenhang Informationen und Übungen zu Energiemanagementstrategien wie der Pacing-Therapie. Hierbei ist es wichtig, unterhalb der Belastungsschwelle zu bleiben, die eine Symptomverschlechterung auslöst, und gleichzeitig mit den begrenzten Energiereserven möglichst viele der wichtigsten alltäglichen Aufgaben zu meistern (ME/CFS 2022). Eine Steigerung der Belastung soll hier nur langsam vorgenommen werden, wenn das vorherige Trainingsprogramm sicher unterhalb der PEM auslösenden Schwelle verblieben ist.

Zusammenfassend empfiehlt die WHO bei Atembeschwerden, Bewegungsschmerzen, Geruchs- und Geschmacksstörungen, Fatigue, kognitiven Einschränkungen, beeinträchtigter psychischer Gesundheit, Stimm- und Schluckstörungen und orthostatischer Intoleranz eine Mischung aus Wissensvermittlung und praktischen Übungen; bei Toleranz, also Abwesenheit von PEM und PESE, in Kombination mit Bewegungstherapie.

3.2 Pharmakologische Therapie

Durch das Symptom Belastungsinsuffizienz sind die Erfolgchancen übender Therapien stark limitiert. Es besteht die Hoffnung, dass insbesondere diesen Patienten Medikamente Linderung verschaffen. Im November 2022 wurde die Evidenz zur pharmakologischen Therapie bei Long Covid zusammengefasst (Chee et al. 2023). Berichtet wurde über sechs veröffentlichte und 54 laufende Studien, die sich hinsichtlich der Erkrankungsdefinitionen, der Vorerkrankungen, der Symptome und der methodischen Qualität stark unterscheiden. Vier der sechs veröffentlichten Studien untersuchten das Glykosaminoglykan Sulodexid, den If-Kanal-Hemmer Ivabradin, das Glukokortikoid Prednisolon und das Fettsäureamid Palmitoylethanolamid. Zwei Studien beschäftigten sich mit Nahrungsergänzungsmitteln. Bisher geben die Studien lediglich Hinweise darauf, in welchem Bereich weiter geforscht werden sollte. Ausreichende Evidenz für eine Empfehlung jenseits eines individuellen Heilversuchs besteht nicht.

Eine große Anzahl pharmakologischer Wirkstoffe befindet sich aktuell in der Testung. Durch die Heterogenität des Krankheitsbildes, die fehlenden diagnostischen Marker, eine häufig mangelhafte Studienqualität und einen Publikationsbias besteht die Gefahr, dass trotz immenser investierter Mittel der Erkenntnisprozess kompliziert bleibt. Ähnlich verhält es sich aktuell mit dem in Deutschland populären Medikament BC 007, bei dem lediglich ein Fallbericht vorliegt, das aber im Bereich der Selbsthilfe dennoch bereits als Hoffnungsträger wahrgenommen wird.

3.3 Non-pharmakologische interventionelle Therapien

Bei der hyperbaren Oxygenierung wird bei erhöhtem Luftdruck reiner Sauerstoff geatmet. In einer kleinen randomisierten sham-kontrollierten doppelblinden Pilotstudie zeigten sich sowohl in der Versuchs- als auch in der Placebogruppe eine Verbesserung neurokognitiver Funktionen (Zilberman-Itskowitch et al. 2022). Ob diese Verbesserungen tatsächlich auf die Therapie zurückzuführen sind, wird aktuell in weiteren Studien überprüft.

Immunadsorption ist ein Verfahren, bei dem das Blut extrakorporal durch einen speziellen Filter geleitet wird und Antikörper sowie Immunkomplexe eliminiert werden. Das Verfah-

ren wird bei Autoimmunerkrankungen und Transplantat-Abstoßungen eingesetzt. Privatwirtschaftlich wurde es bereits an einer Vielzahl von Long-Covid-Patienten durchgeführt. Auch hierzu gibt es jedoch keine kontrollierten Studien, sondern lediglich Fallberichte (Bornstein et al. 2022). In der medialen Öffentlichkeit und in Betroffenengruppen werden ebenfalls große Hoffnungen in diese Therapie gesetzt.

Sowohl die hyperbare Oxygenierung als auch die Immunadsorption sind kostenintensive invasive Verfahren mit dem Risiko erheblicher Nebenwirkungen.

3.4 Impfung

Die Hoffnung, dass die Impfungen gegen Covid-19 systematisch durch die Abwehr einer akuten Infektion Long Covid verhindern können, hat sich leider nicht bestätigt. Geimpfte Menschen verbreiten die Infektion ebenfalls. Die akuten Infektionen verlaufen bei Geimpften milder. In Großbritannien wurde gezeigt, dass Geimpfte im Vergleich zu nicht Geimpften nur halb so oft länger als vier Wochen Symptome und somit Long Covid hatten (UKHSA 2022). Ob diese Maßnahme bei den aktuellen Virusvarianten und angesichts der Vielzahl bereits stattgefundener Infektionen noch die gleiche Effektgröße zeigt, ist nicht geklärt. Sehr selten kann als Folge der Impfung ein Long Covid ähnliches Post-Vac-Syndrom entstehen.

4 Limitationen

PubMed listet zu Post Covid und Long Covid für die letzten zweieinhalb Jahre mehr als 20.000 wissenschaftliche Arbeiten auf. Dieses publizierte Wissen ist nahezu unüberschaubar und unterliegt gleichzeitig einer immensen Dynamik. Durch Virusvarianten sowie Immunität infolge von Impfungen oder Infektionen verändert sich zudem ständig das Ausmaß der Erkrankungsfolgen von Covid-19. So ist der hier referierte Erkenntnisstand zum Zeitpunkt der Veröffentlichung möglicherweise bereits teilweise überholt. Gleichzeitig zeigen viele wissenschaftliche Arbeiten ein erhebliches Potenzial für Verzerrungen und erzeugen somit zusätzliche methodische Unsicherheit. Dieser Artikel ist ein narratives Review ohne systematische Literaturrecherche und unterliegt damit den Einschränkungen dieser begrenzten Methode.

5 Ausblick

Aktuell wird in Deutschland ein Bild von Long Covid gezeichnet, in dem bei der Frage nach der Häufigkeit auch leichte Symptome wie anhaltender Husten gezählt werden, und

gleichzeitig schwer beeinträchtigte Menschen mit Bettlägerigkeit und schwerer Erschöpfung als das klinische Erscheinungsbild wahrgenommen werden. Dieses Narrativ der schweren Erkrankung mit sehr hoher Häufigkeit ist durch die Daten nicht zu rechtfertigen. Richtig ist: Nachdem große Teile der Bevölkerung bereits infiziert waren, gibt es einerseits einige Millionen Betroffene mit häufig geringen selbstlimitierenden Beschwerden über vier Wochen und andererseits wenige Zehntausend Betroffene, die akut schwer und längerfristig erkrankt sind.

Das Sars-CoV-2-Virus zirkuliert aktuell weiter regelmäßig durch Deutschland und sorgt für eine große Zahl an Erkrankungen. Virale Infektionen können bei einem kleinen Teil der Betroffenen zu schweren postviralen Syndromen führen. Diese Erkrankungen können die Lebensqualität über viele Jahre stark einschränken. Bisher kann die Erkrankung nur durch Ausschluss diagnostiziert werden und es gibt keine Therapien mit gesicherter Wirksamkeit. Es besteht erheblicher Forschungsbedarf bei der Diagnose und Therapie dieser postviralen Syndrome.

In Deutschland besteht eine große Diskrepanz zwischen Forschungsanspruch und gelebter Wirklichkeit. In der Pandemie wurden in Deutschland wichtige Erkenntnisse bei der Grundlagenforschung gewonnen. Gleichzeitig ist zu bemängeln, in welchem geringem Maße Gesundheitsdaten in Deutschland gesammelt und systematisch ausgewertet werden (*Schröder et al. 2021*). Solange es in Deutschland keine Institution gibt, die alle Gesundheitsdaten erfasst und eine systematische Auswertung ermöglicht, könnte den gesetzlichen Krankenkassen aufwandsarm ermöglicht werden, die Covid-19-Melde- und -Impfdaten ihrer Versicherten mit auszuwerten. Damit könnte – im Vergleich zu den amtlichen Strichlisten – zuverlässiger ermittelt werden, wie viele Menschen in Deutschland wie häufig geimpft sind, eine oder mehrere Corona-Infektionen mit welcher Variante durchgemacht haben und wie häufig unter diesen Personen Long Covid beobachtet werden kann. Auf diese Weise könnten mit geringen Kosten wichtige Erkenntnisse gewonnen werden, die dazu beitragen können, Menschenleben zu retten.

Gleichzeitig wäre es wünschenswert, dass sich die Begleitforschung bei der Versorgung neuer Erkrankungen stärker an der Ergebnisqualität orientiert, also am tatsächlichen Nutzen für die Betroffenen. Hierzu sind regelhaft Kontrollgruppen notwendig und deswegen dringend geboten. Die finanziellen Mittel sollten nur dann an die Versorgung gehen, wenn eine hochwertige Begleitforschung sichergestellt ist.

Literatur

- Bornstein SR et al. (2022):** Chronic Post-COVID-19 Syndrome and Chronic Fatigue Syndrome: Is there a Role for Extracorporeal Apheresis? *Molecular Psychiatry*, Vol. 27, No. 1, 34–37
- Carruthers BM et al. (2003):** Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, Vol. 11, No. 2, 7–115
- Casetta B et al. (2017):** Association Between Cigarette Smoking Prevalence and Income Level: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, Vol. 19, No. 12, 1401–1407
- Chee YJ et al. (2023):** Clinical Trials on the Pharmacological Treatment of Long COVID: A Systematic Review. *Journal of Medical Virology*, Vol. 95, No. 1, e28289
- Chu L et al. (2021):** Identifying and Managing Suicidality in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Healthcare (MDPI)*, Vol. 9, No. 6, 629
- Cortes Rivera M et al. (2019):** Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Review. *Diagnostics (MDPI)*, Vol. 9, No. 3, E91
- Douaud G et al. (2022):** SARS-CoV-2 Is Associated with Changes in Brain Structure in UK Biobank. *Nature*, Vol. 604, No. 7907, 697–707
- DRV (Deutsche Rentenversicherung) (2022):** Statistiken und Berichte; deutsche-rentenversicherung.de → Experten → Zahlen & Fakten → Statistiken und Berichte
- Herr D, Schwanke R (2022):** Entwicklung der Krankengeldfälle und -ausgaben bei AOK-Mitgliedern im Jahr 2021. In: Badura B, Ducki A, Meyer M, Schröder H (Hrsg.) *Fehlzeiten-Report 2022: Verantwortung und Gesundheit*. Berlin: Springer, 587–600
- Hvidberg MF et al. (2015):** The Health-Related Quality of Life for Patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *PLOS ONE*, Vol. 10, No. 7, e0132421
- IHME (Institute for Health Metrics and Evaluation) (2022):** COVID-19 Results Briefing; www.healthdata.org/sites/default/files/files/Projects/COVID/2022/1_briefing_Global_10.pdf
- Kunzler AM et al. (2021):** Mental Burden and its Risk and Protective Factors During the Early Phase of the SARS-CoV-2 Pandemic: Systematic Review and Meta-Analyses. *Globalization and Health*, Vol. 17, No. 1, 34
- Li J et al. (2021):** Epidemiology of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Characteristics, Risk Factors, and Outcomes. *Journal of Medical Virology*, Vol. 93, No. 3, 1449–1458
- Lim EJ et al. (2020):** Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (CFS/ME). *Journal of Translational Medicine*, Vol. 18, No. 1, 100
- Lopez-Leon S et al. (2021):** More Than 50 Long-term Effects of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific Reports*, Vol. 11, No. 1, 16144
- Matta J et al. (2022):** Association of Self-reported COVID-19 Infection and SARS-CoV-2 Serology Test Results With Persistent Physical Symptoms Among French Adults During the COVID-19 Pandemic. *JAMA internal medicine*, Vol. 182, No. 1, 19–25

ME/CFS (Deutsche Gesellschaft für ME/CFS) (2022): Pacing als Strategie zum Krankheitsmanagement bei ME/CFS; mecfs.de → WAS IST ME/CFS? → Pacing

NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (2021): COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-term Effects of COVID-19. Guidance; nice.org.uk/guidance/NG188

Nittas V et al. (2022): Long COVID Through a Public Health Lens: An Umbrella Review. Public Health Reviews, 43, 1604501

Rabady S et al. (2021): Leitlinie S1: Long COVID: Differenzialdiagnostik und Behandlungsstrategien. Wiener klinische Wochenschrift, Vol. 133, Suppl 7, 237–278

RKI (Robert Koch-Institut) (Hrsg.) (2021): Psychische Gesundheit in Deutschland. Erkennen – Bewerten – Handeln. Schwerpunktbericht Teil 1 – Erwachsene. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin

Schneider S (2022): COVID-19 als Berufskrankheit in den Berichtsjahren 2020 und 2021. DGUV Forum, Ausgabe 9, 19–23

Schröder H, Repschläger U, Walker J (2021): Daten bündeln gegen Corona. Gesundheit und Gesellschaft, Jg. 24, Heft 5; gg-digital.de → Archiv → 5/2021 → Thema des Monats

Shrewsbury V, Wardle J (2008): Socioeconomic Status and Adiposity in Childhood: A Systematic Review of Cross-sectional Studies 1990–2005. Obesity: The Journal of The Obesity Society, Vol. 16, No. 2, 275–284

Sudre CH et al. (2021): Attributes and Predictors of Long COVID. Nature Medicine, Vol. 27, No. 4, 626–631

Takahashi T et al. (2020): Sex Differences in Immune Responses that Underlie COVID-19 Disease Outcomes. Nature, Vol. 588, No. 7837, 315–320

Treskova-Schwarzbach M et al. (2021): Pre-existing Health Conditions and Severe COVID-19 Outcomes: An Umbrella Review Approach and Meta-Analysis of Global Evidence. BMC Medicine, Vol. 19, No. 1, 212

UKHSA (UK Health Security Agency) (2022): The Effectiveness of Vaccination against Long COVID. A Rapid Evidence Briefing; ukhsa.koha-ptfs.co.uk → Search: The effectiveness of vaccination against Long COVID

UN Women (United Nations Entity for Gender Equality and the Empowerment of Women) (2020): Violence against Women and Girls: The Shadow Pandemic. Statement by Phumzile Mlambo-Ngcuka, Executive Director of UN Women. Monday, 23 November 2020; unwomen.org → Search: The Shadow Pandemic

Vrettou CS et al. (2022): Post-Intensive Care Syndrome in Survivors from Critical Illness including COVID-19 Patients: A Narrative Review. Life (MDPI), Vol. 12, No. 1, 107

Wang S et al. (2022): Associations of Depression, Anxiety, Worry, Perceived Stress, and Loneliness Prior to Infection With Risk of Post-COVID-19 Conditions. JAMA Psychiatry, Vol. 79, No. 11, 1081–1091

WHO (World Health Organization) (2021): A Clinical Case Definition of Post COVID-19 Condition by a Delphi Consensus. 6 October 2021; who.int → Search: definition of Post COVID-19

WHO (World Health Organization) (2022a): Coronavirus Disease (COVID-19): Post COVID-19 Condition; who.int/news-room/questions-and-answers/ → Search: Post COVID-19 condition

WHO (World Health Organization) (2022b): Clinical Management of COVID-19: Living Guideline, 15 September 2022; who.int → Search: clinical management of COVID-19

Wido (Wissenschaftliches Institut der AOK) (2022): Pressemitteilung: Krankschreibungen aufgrund von Long-COVID oder Post-COVID: Wenige Betroffene, aber lange krankheitsbedingte Ausfallzeiten. Berlin, 14. September 2022; wido.de → Suche: Long-Covid

Xu SW, Ilyas I, Weng JP (2022): Endothelial Dysfunction in COVID-19: An Overview of Evidence, Biomarkers, Mechanisms and Potential Therapies. Acta Pharmacologica Sinica, 17 October 2022

Yong SJ, Liu S (2022): Proposed Subtypes of Post-COVID-19 Syndrome (or Long-COVID) and Their Respective Potential Therapies. Reviews in Medical Virology, Vol. 32, No. 4, e2315

Zilberman-Itskovich S et al. (2022): Hyperbaric Oxygen Therapy Improves eurocognitive Functions and Symptoms of Post-COVID Condition: Randomized Controlled Trial. Scientific Reports, 12, 11252

(letzter Zugriff auf alle Internetquellen: 4. Januar 2023)

DER AUTOR



Dr. med. Martin Roesler,

Jahrgang 1976, hat bis 2004 Medizin und bis 2020 Epidemiologie an der Berliner Charité studiert. Er ist Facharzt für Anästhesiologie, Intensiv- und Notfallmedizin. Seit April 2020 arbeitet er neben seiner klinischen Tätigkeit als Referent im Stab Medizin des AOK-Bundesverbandes. Einer seiner Arbeitsschwerpunkte sind Folgeerkrankungen nach Covid-19.