

Post-COVID

DSAI Ärztefortbildung

Zentrum für Klinische Infektiologie am LMU Klinikum (KLIK)

21.10.2023 | Julia Roider



Offenlegung

Mögliche Interessenskonflikte

Honore Vortragstätigkeit / Kostenübernahme Kongressgebühren, Reisekosten, Hotelkosten durch Gilead, Bagnä, ViiV, HIVandMore, FOMF, Biontech/Pfizer, ViiV, DAIG

Post-COVID

Agenda

1. Definition
2. Epidemiologie
3. Risikofaktoren und protektive Faktoren
4. Klinische Einordnung und Versorgung nach Stufenschema
5. Pathophysiologische Erklärungsmodelle
6. Klinische Studien
7. Therapie
8. Post-akute Infektionssyndrome und ME/CFS

Long-COVID/Post-COVID-Syndrom

Definition/Diagnose

- Kein internationaler Konsens
 - Definition laut **S1-Leitlinie** (Version 2: 118 Seiten, 412 Literaturstellen, viele offenen Fragen):
 - Anhaltende Symptome
 - Neue gesundheitliche Einschränkung
 - Verschlechterung einer Grunderkrankung
- } die auf COVID-19 zurückgeführt werden



*Koczulla et al. 2021, S1 Leitlinie, V2 (17.08.2022 – **31.08.2023**)*

Post-COVID

Ist ein weltweites Problem



World Health
Organization

Europe

At least 17 million people in the WHO European Region experienced long COVID in the first two years of the pandemic; millions may have to live with it for years to come

WHO/Europe urges countries to take post COVID-19 condition seriously by urgently investing in research, recovery, and rehabilitation

13 September 2022 | Media release | Reading time: 4 min (1072 words)

- Prävalenz/Inzidenz aufgrund Heterogenität publizierter Daten heterogen
- 1/8 Sars-CoV2 Infektionen
(*Ballering, A. V. et al: The Lancet 2022*)

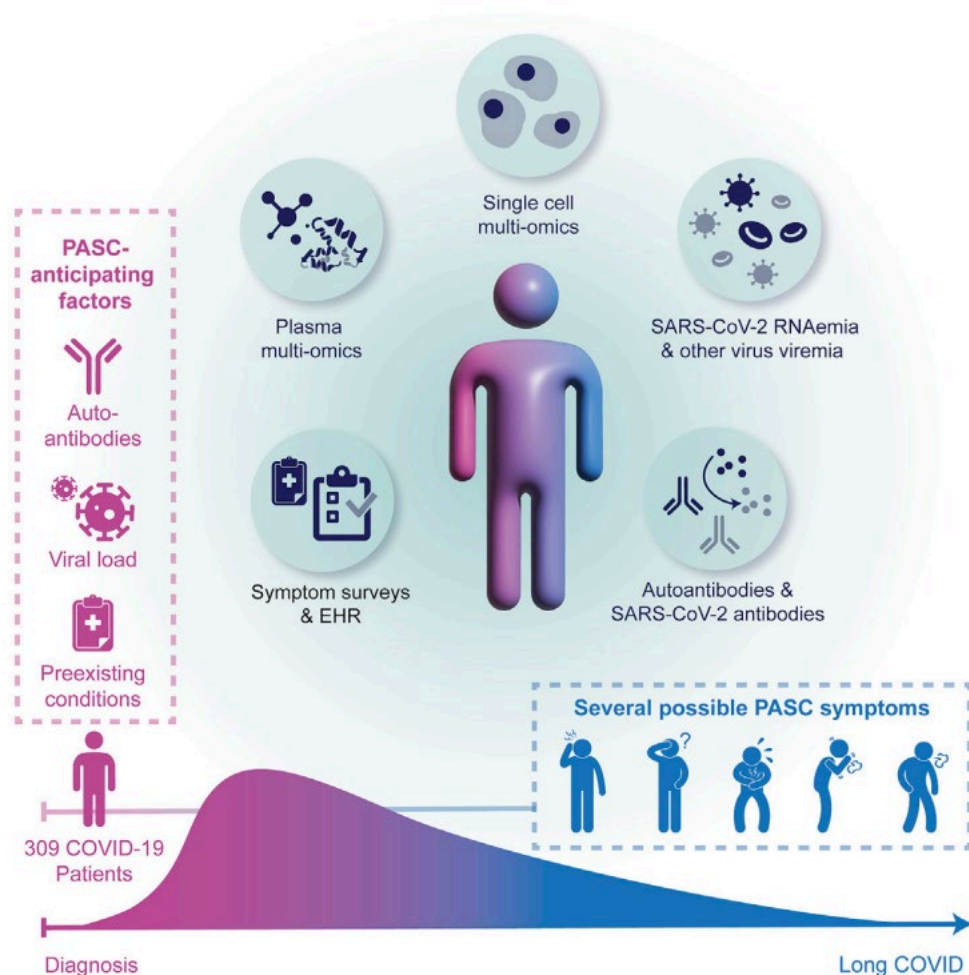
Post-COVID

Risikofaktoren

- **Anzahl Symptome** akute Covid-19 Infektion
- **Schwere akute Covid-19 Infektion** (*Blomberg et al: Nat Med 2021*),
aber: auch bei milden/ oligosymptomatischen Verläufen (Fatigue unabhängig Erkrankungsschwere)
 - ITS Aufenthalt 43.1%, stationär 27.5%, ambulant 5.7% (*JAMA 2022*)
 - Überlappung mit *Post-Intensive-Care-Syndrome* (PICS)
- Infizierende **Virusvariante**: Omicron 4.5% vs Delta 10.8% (*Antonelli, M et al: The Lancet 2022*)
- **Komorbiditäten** (*Thompson, E et al: Nat Commun 2022*)
- **Weibliches** Geschlecht (*JAMA 2022; Nittas, V et al: Public health reviews 2022*)
- **Mittleres Lebensalter** (*JAMA 2022; Nittas, V et al: Public health reviews 2022*)

Long COVID/ post acute sequelae corona (PASC)

Antizipierende Faktoren



- N=309, longitudinal akute Infektion - 3 Monate später
 - 4 PASC (post acute sequelae corona) Risikofaktoren:
 - EBV Virämie
 - Sars-CoV2 Virämie
 - Autoantikörper
 - Typ 2 Diabetes
- während akuter Infektion

Su et al., 2022, Cell

Post-COVID

Protective Faktoren

- "...beste Schutz vor Long COVID ist die Vermeidung einer SARS-CoV-2-Infektion"
(RKI, *Epidemiologisches Bulletin* 44/2022)
- Vollständige Impfung (*Notarte K et al.: EClinicalMedicine* 2022)
- Antivirale Medikamente: Nirmatrelvir assoziiert mit reduziertem Risiko für Post-COVID
(US Veteran Healthcare, n=50.000, *JAMA Intern Med* 2023)

Post-COVID

Symptomkomplexe

Variable klinische Symptomatik, aber 3 große Symptomkomplexe:

1. Erschöpfung und eingeschränkte Belastbarkeit (sog. **Fatigue**), Muskelschwäche und -schmerzen, Depressions- und Angstsymptome
2. Kognitive Beeinträchtigungen wie z. B. **Konzentrations- und Gedächtnisprobleme** ("Brain Fog")
3. Anhaltende **respiratorische Beschwerden** wie Kurzatmigkeit und persistierender Husten

=> Überlappung mit **chronischen (postinfektiösem) Erschöpfungssyndrom (ME/CFS)**

Quelle: RKI, Epidemiologisches Bulletin 44/2022

Post-COVID

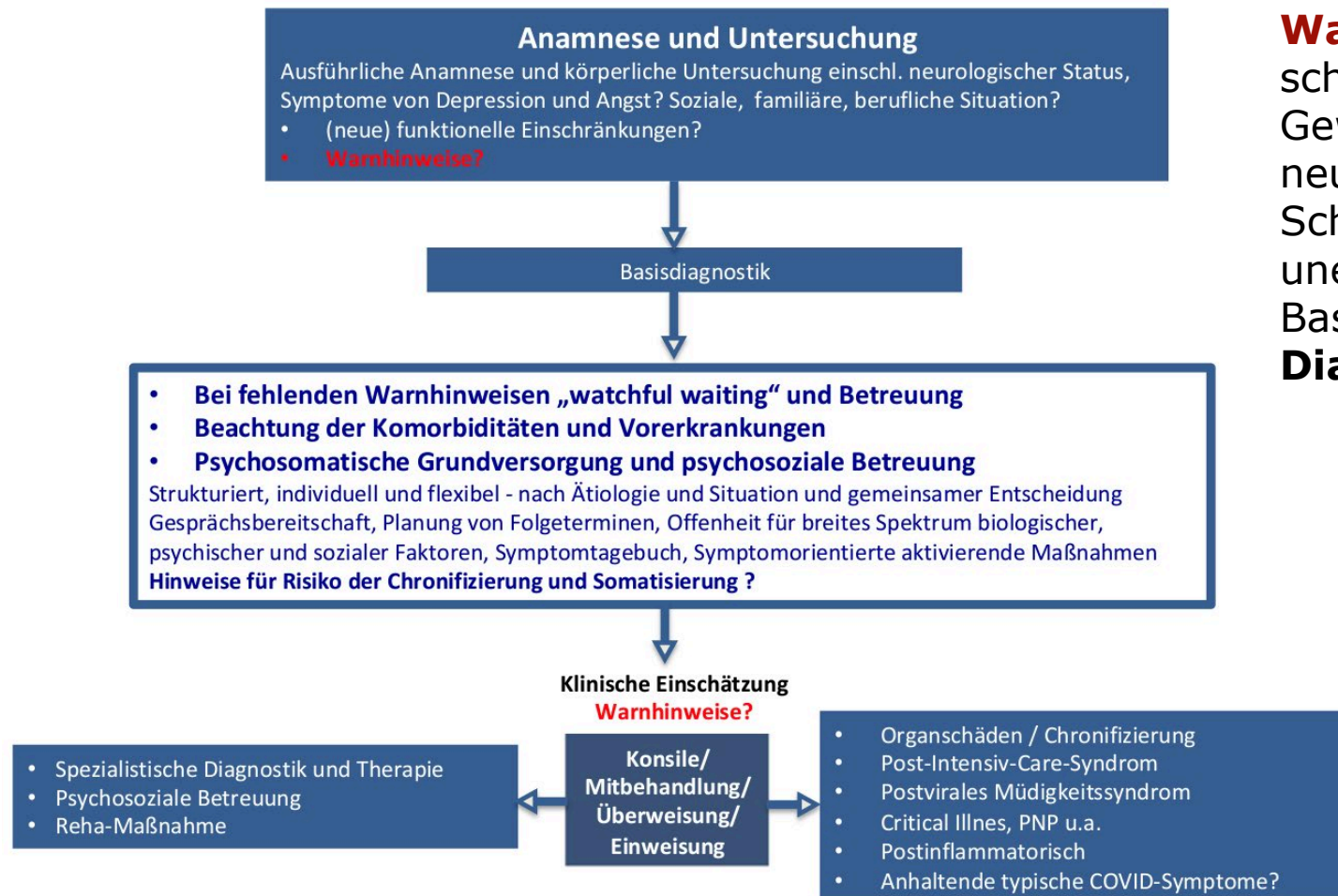
Aspekte klinische Symptomatik

- **Kardiovaskuläres Risiko** in den ersten 12 Monate nach Covid-Infektion **erhöht** (30-50% für Schlaganfall und Myokardinfarkt) (Xie, J. et al: Nat Med 2022)
- Vermehrte Infektanfälligkeit/ Immundysfunktion (A-Streptokokken)?
- Schmerzen (Kopf,- Nerven,- Gelenk,-Muskelschmerzen):
Verhinderung Chronifizierung, hohe Spontanremissionsrate
- Fatigue: Abgrenzung Depression; Schlafstörungen; **ME/CFS**
- Haarausfall: Spontanremission nach 3-6 Monaten (normaler Haarzyklus)
- Riechstörungen: Spontanremission nach 1-2 Monaten
- Husten: häufig, meist Spontanremission

Post-COVID

Praktisches Vorgehen bei V.a. Long/ Post-Covid

Z.n. SARS-CoV-2 Infektion + Symptomatik > 4 Wochen
im primärärztlichen Setting



Warnhinweise:

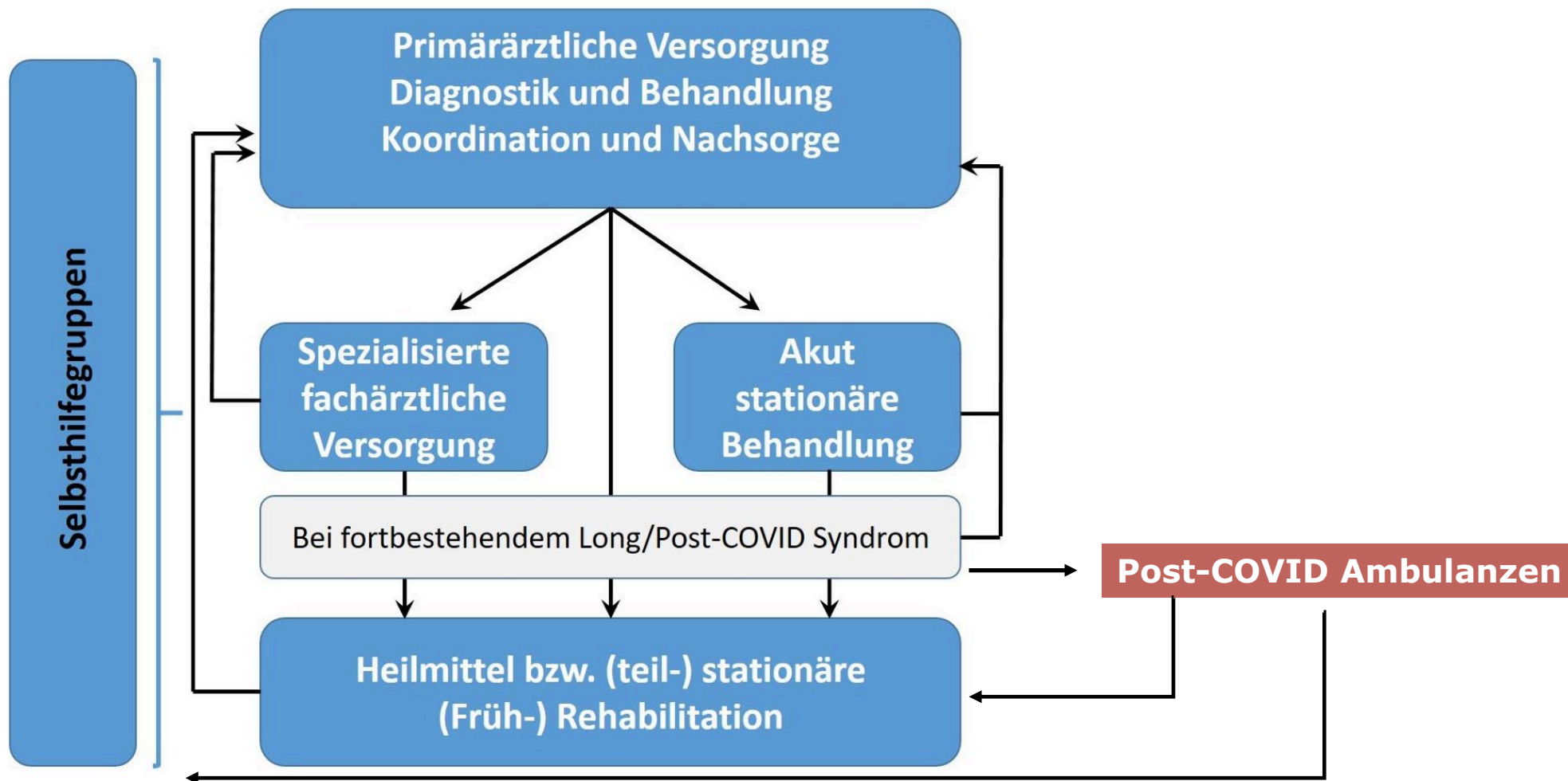
schlechter Allgemeinzustand,
Gewichtsveränderung,
neurologische Auffälligkeiten,
Schmerzsymptomatik,
unerklärliche Auffälligkeiten in der
Basisdiagnostik

Diagnosekriterien ME/CFS?

Quelle: S1 Leitlinie

Post-COVID

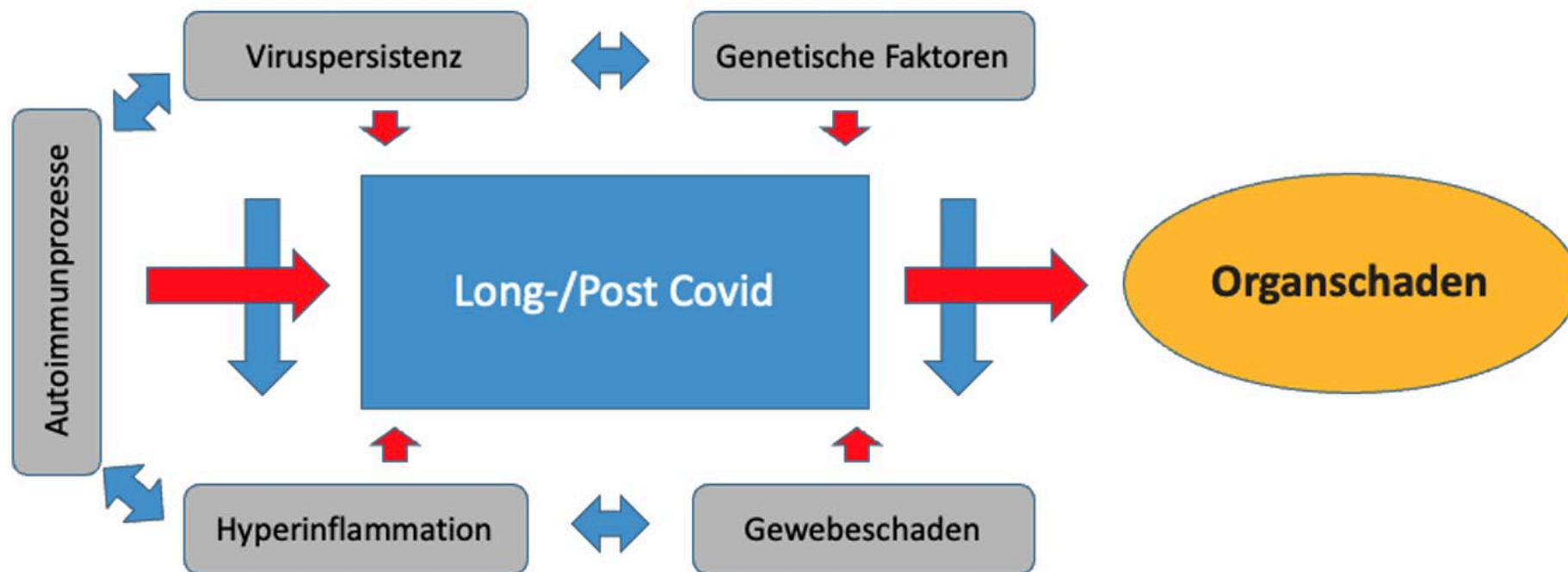
Praktisches Vorgehen Stufenschema



Quelle: S1 Leitlinie

Post-COVID

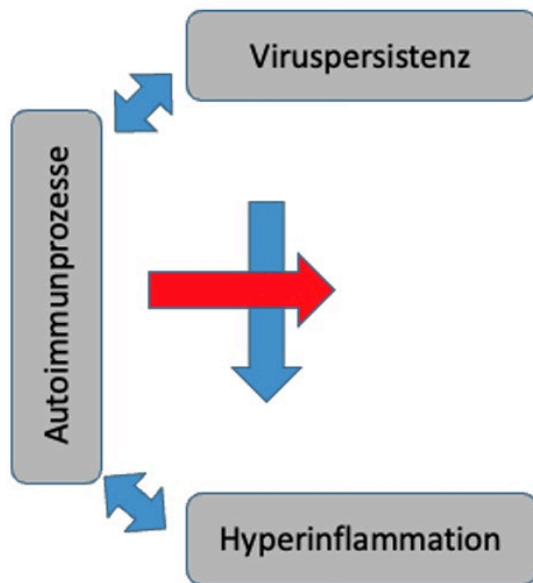
Pathogenese Model



Koczulla et al. 2021, S1 Leitlinie

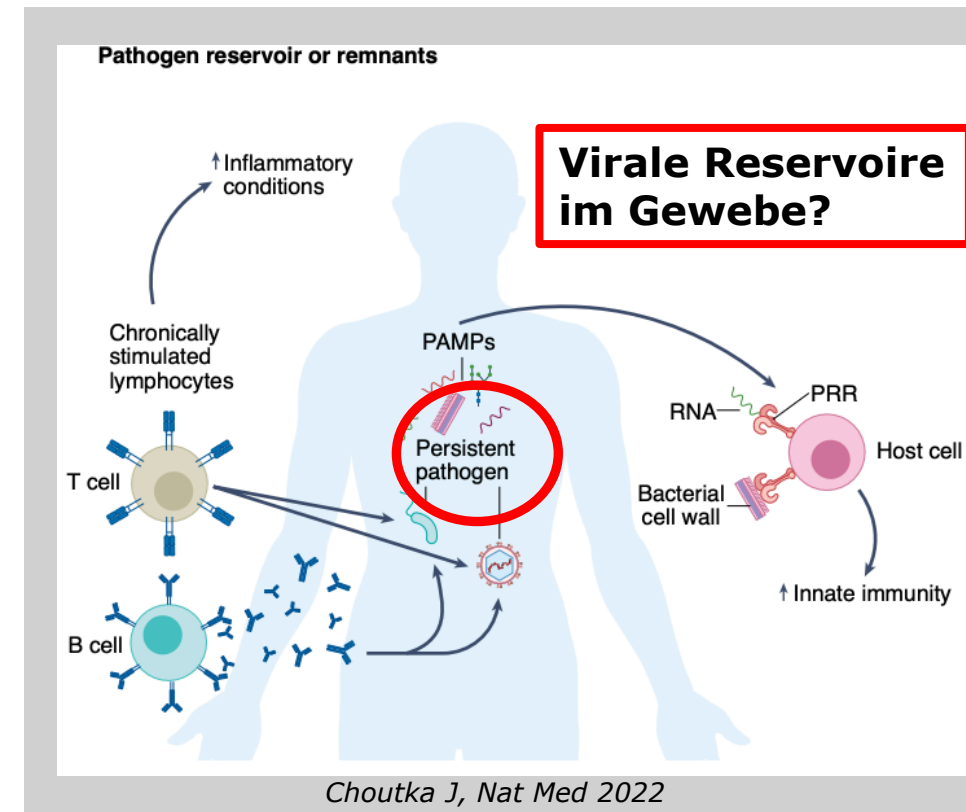
Post-COVID Pathogenese

Möglicher Mechanismus: Viruspersistenz



Hypothese:
Viruspersistenz/Virusbestandteile
als Trigger für Immunsystem

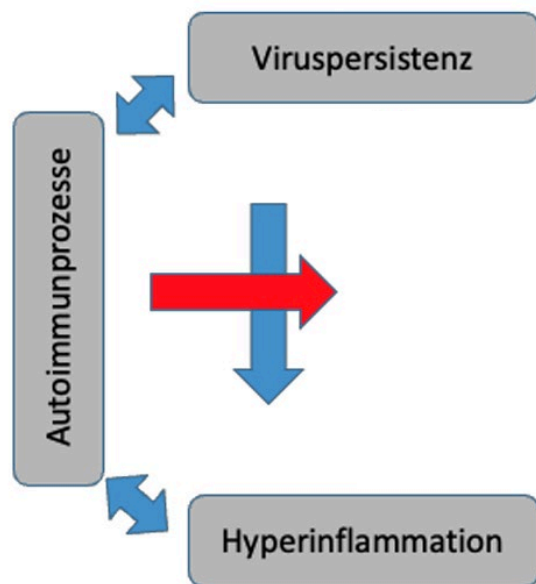
⇒ chronische Inflammation und
Immunaktivierung



- Cheung, C. C. L. et al. Residual SARS-CoV-2 viral antigens detected in GI and hepatic tissues from five recovered patients with COVID-19. *Gut* 71, 226–229 (2022)
- Swank, Z. et al. Persistent Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Is Associated With Post-acute Coronavirus Disease 2019 Sequelae. *Clin Infect Dis.* 2023 Feb 8;76(3):e487-e490.

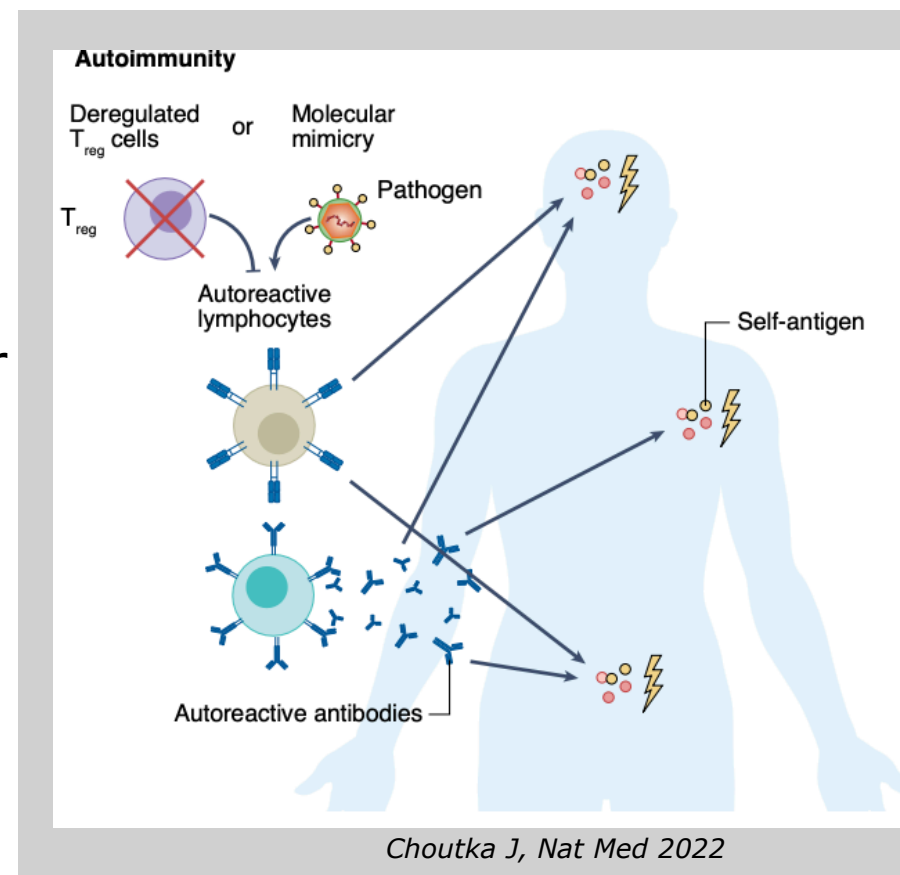
Post-COVID Pathogenese

Möglicher Mechanismus: Autoimmunität



Hypothese:
Molekulare Mimikry/ Autoantikörper
als Trigger für Immunsystem

⇒ chronische Inflammation und
Immunaktivierung



- Galeotti, C et al. . Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*.
- Lanz, T. V. et al. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM. *Nature* 2022
- Rojas, M., Rodríguez, Y., Acosta-Ampudia, Y. et al. Autoimmunity is a hallmark of post-COVID syndrome. *J Transl Med* 20, 129 (2022)

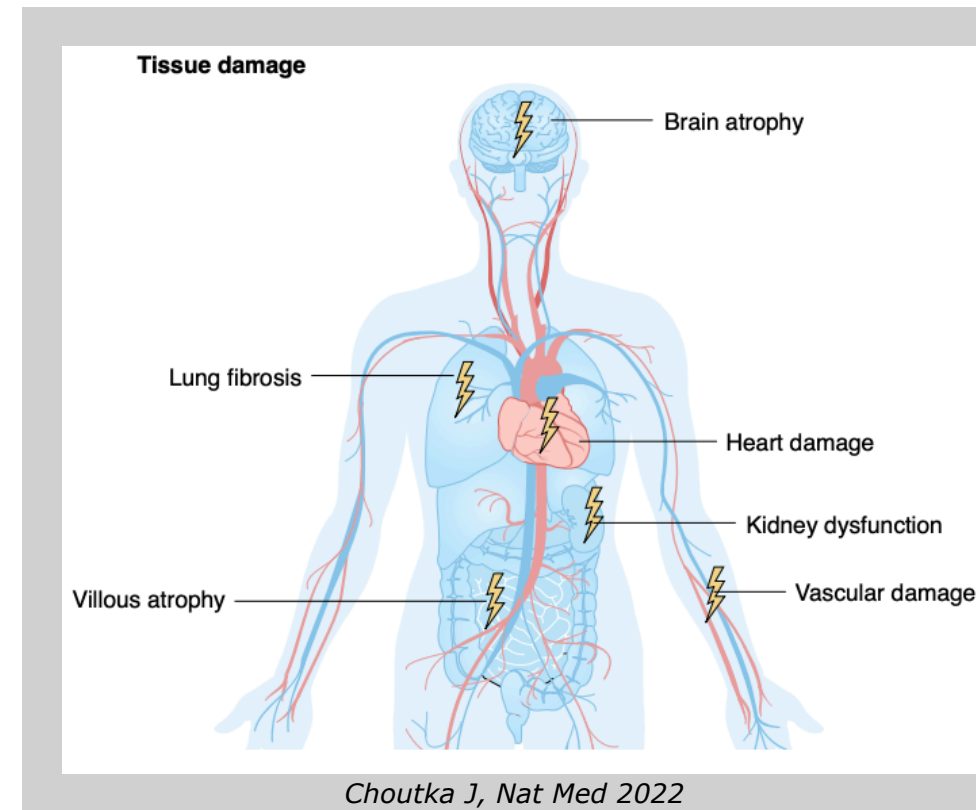
Post-COVID Pathogenese

Möglicher Mechanismus: Endothelinflammation/ Gewebeschaden

Hypothese:

Endothelinflammation/ Dysfunktion und/oder überschießender Gewebeschaden als Trigger für Hyperinflammation, Mikrothrombi

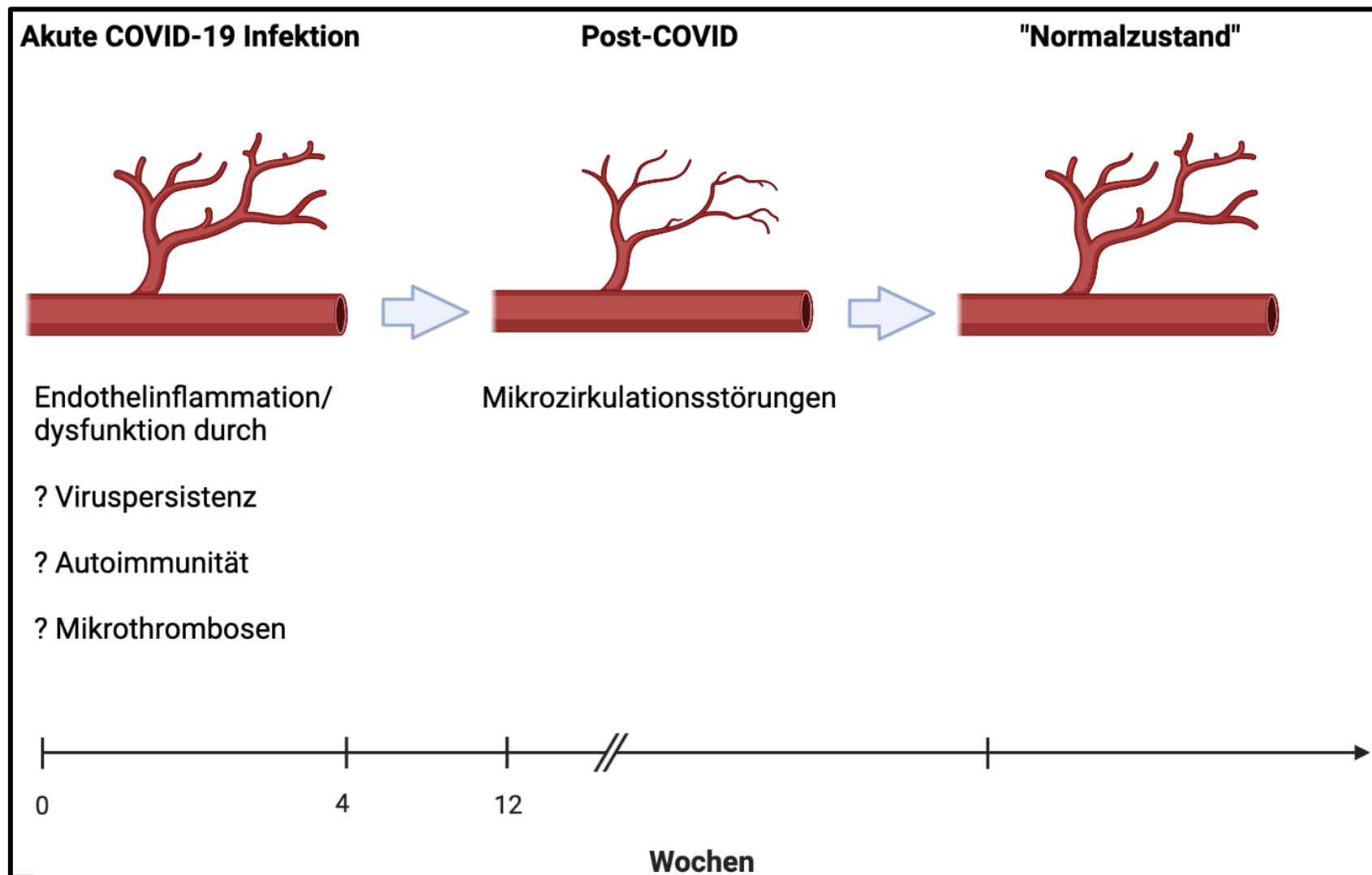
=> Mikrovaskularisationsstörungen



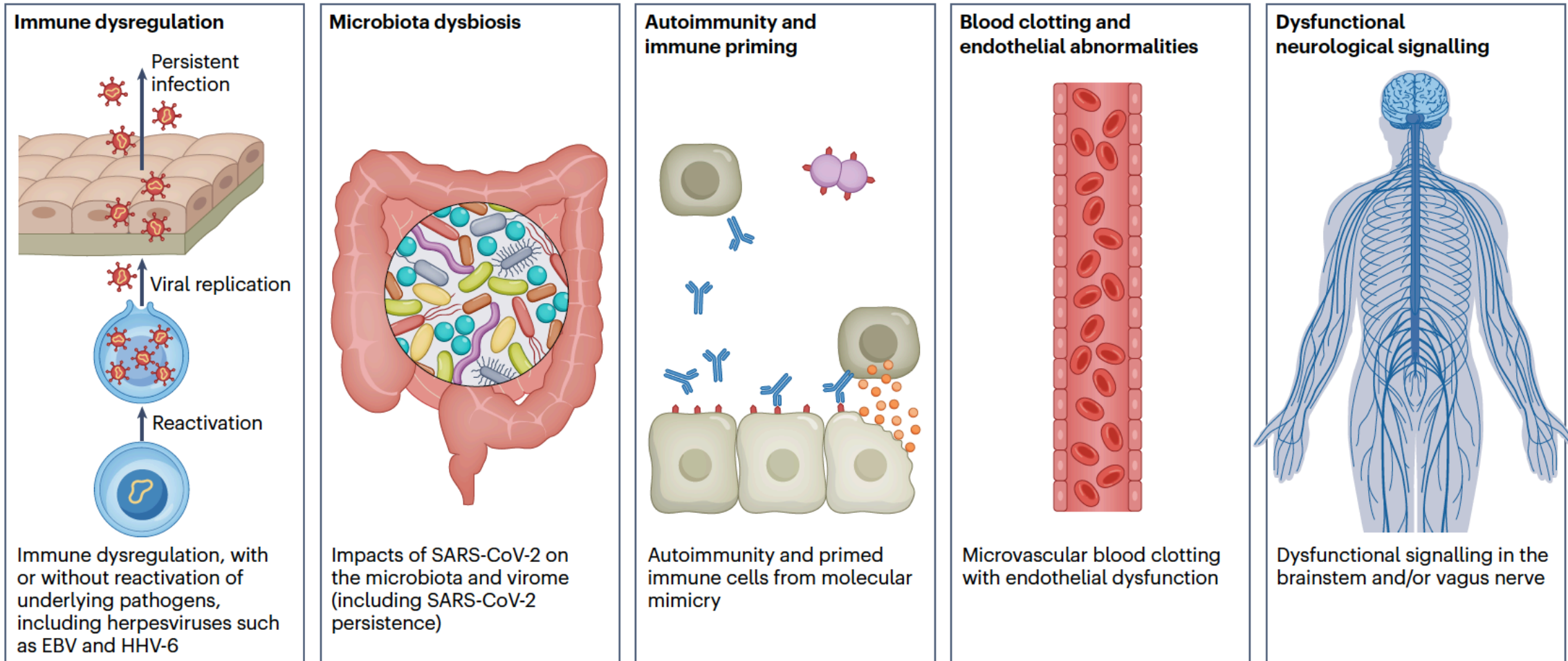
- Pretorius, E. et al. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/ post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovasc. Diabetol.* 20, 172 (2021)
- Osiaevi I, et al. Persistent capillary rarefication in long COVID syndrome. *Angiogenesis.* 2023 Feb;26(1):53-61
- Ahamed J, et al. Long COVID endotheliopathy: hypothesized mechanisms and potential therapeutic approaches. *J Clin Invest.* 2022 Aug 1;132(15):e161167.

Post-COVID Pathogenese:

Mikrozirkulationsstörungen als mögliche Ursache?



Post-COVID Pathogenese Modelle und potentielle therapeutische Ansätze



Davis et al., Nat Rev Microbiology 2023

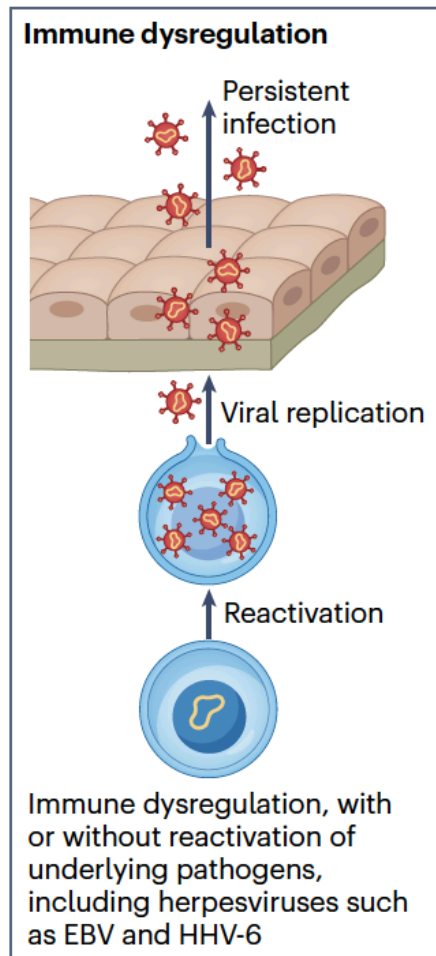
Post-COVID

Klinische Studien

- Clinicaltrials.gov (Sept 2023): 631 registrierte Studien/ 370 mit Intervention
- Interventionen variabel: Thai Chi => autologe Stammzellen
- Meiste Studien und Auswertung noch nicht abgeschlossen
- Publierte Daten ohne Effekt auf PCS:
 - Coenzyme Q10 für mitochondriale Dysfunktion
(*Hansen et al, The Lancet Regional Health-Europe 2023;24:100539*)

Post-COVID: Laufende klinische Studien (Auswahl)

Angriffspunkt: Viruspersistenz



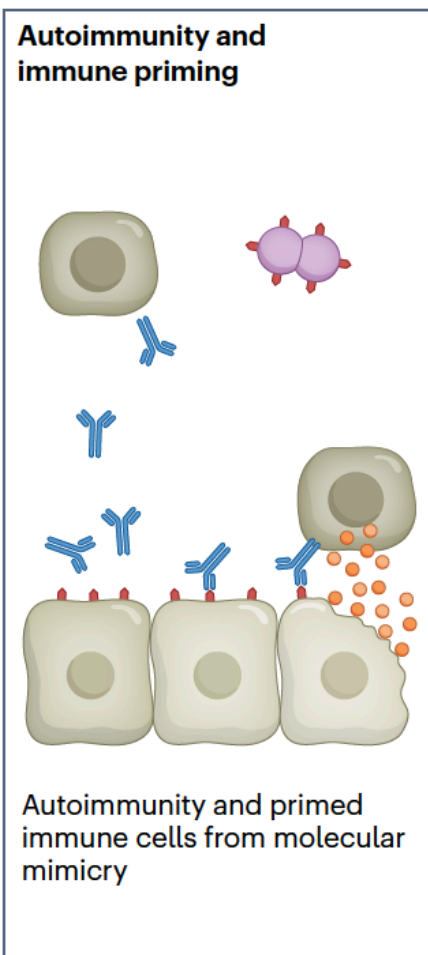
- Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid)
 - Duke University: über 15 bzw 25 Tage (RCT; NCT05965726)
 - Yale University (RCT Phase 2; NCT05668091)

- LAU7b (Retinoid): Antiinflammatorisch, antivirale Aktivität zugeschrieben (RCT Phase 2/3; NCT05999435)

- Rintatolimod (TLR3 Agonist): Antivirale, immunmodulatorische Aktivität zugeschrieben; gegen CFS/ME entwickelt (RCT Phase 2; NCT05592418)

Post-COVID: Laufende klinische Studien (Auswahl)

Angriffspunkt: Autoimmunität



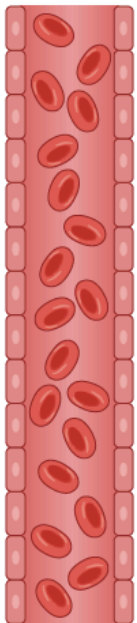
- Immunadsorption/ Plasmapherese
 - Universität Mainz
 - Charite
- BC007 (Aptamer; Bindung an Autoantikörper), BMBF gefördert

Davis et al., Nat Rev Microbiology 2023

Post-COVID: Laufende Klinische Studien (Auswahl)

Angriffspunkt: Endotheldysfunktion/ Mikrozirkulationsstörungen

Blood clotting and endothelial abnormalities



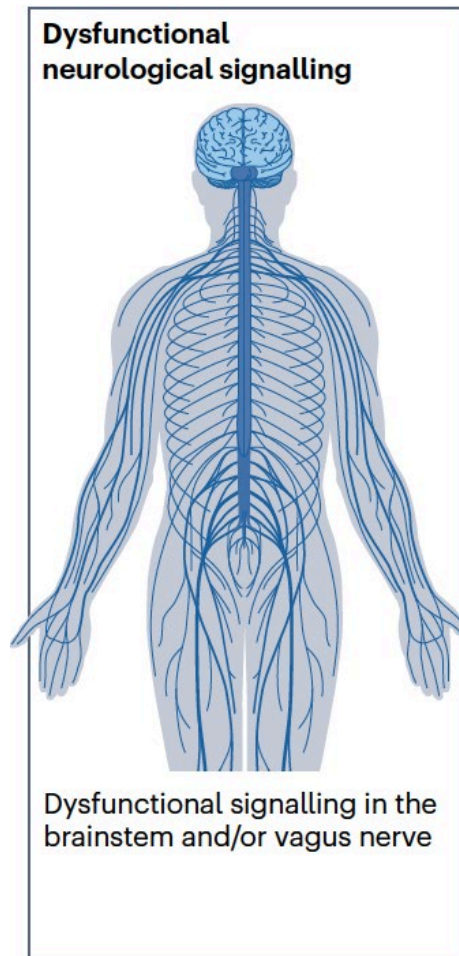
Microvascular blood clotting with endothelial dysfunction

- Vericiguat (Charite; NCT05697640)
- Autologe Stammzellen (aus Fettgewebe expandiert); (Phase 1 RCT; NCT05669261)
- Hämatopoetische Stammzellen aus Nabelschnurblut; (Phase 2 RCT; NCT05682560)
- Pycnogenol (Pflanzenextrakt, improve vascular endothelial function; Phase 3 RCT; NCT05890534)

Davis et al., Nat Rev Microbiology 2023

Post-COVID: Laufende Klinische Studien (Auswahl)

Angriffspunkt: Dysfunktionales neuronales Signalling



- DAIOB (NMDA-Rezeptor Modulation/ Morbus Alzheimer) bei PCS mit kognitiven Beeinträchtigungen (RCT Phase 2; NCT05764538)
- Fluvoxamine (SSRI) bei PCS mit kognitiven Beeinträchtigungen (RCT Phase 2/3; NCT05874037)
- Lithium (NCT05618587)
- Vagusnervstimulation (NCT05445427 / NCT05999435)

Davis et al., Nat Rev Microbiology 2023

Post-COVID

Therapie Status quo

- Aufklärung über die gute Prognose! i.d.R. selbstlimitierend
- Symptombezogen, (bislang?) keine spezifische/ kausale medikamentöse Therapie
- Multimodal
- Psychosoziale und psychosomatische Interventionen im Vordergrund
- Physiotherapie, Ergotherapie, Sprachtherapie
- Husten: Inhalatives Corticosteroid und/oder Beta-2-Sympathikomimetikum

Post-akute Infektionssyndrome (PAIS): Häufig und bislang vernachlässigt

Post-Ebola Syndrom
(PES)

Post-dengue fatigue
Syndrom (PDFS)

Post-SARS Syndrom
(PSS)

Post-polio Syndrom
(PPS)

Borrelien

Giardiasis

Post-chikungunya chronic
inflammatory rheumatism
(pCHIK-CIR)

Coxsackie B

Varicella Zoster Virus

Epstein-Barr Virus

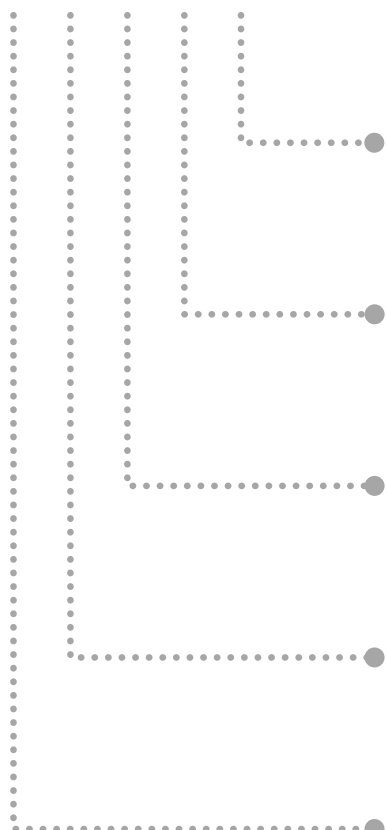
H1N1/09 Influenza

Post-COVID-Syndrom

*Hung, T. M., et al., Trends Parasitol. 35, 673–676 (2019).
PREVAIL III Study Group et al. N. Engl. J. Med. 380, 924–934 (2019)
Choutka J et al.; Nature Medicine | VOL 28 | MAY 2022 | 911–923 |*

Post-akute Infektionssyndrome (PAIS): Symptome

HAUPTKATEGORIEN:

- 
- 1 Belastungsintoleranz, Fatigue
 - 2 Grippeähnliche Symptome: Fieber, Myalgien, Inappetenz, Schwitzen, Reizbarkeit
 - 3 Neurologische/neurokognitive Symptome: Brain-fog, Konzentrations- oder Gedächtnisstörungen, Wortfindungsstörungen
 - 4 Rheumatologische Symptome: chronische oder rezidivierende Gelenkschmerzen
 - 5 Auslöserspezifische Symptome: z. B. Augenprobleme nach Ebola, Reizdarmsyndrom nach Giardia, Anosmie und Ageusie nach COVID-19, motorische Störungen nach Polio und West-Nil-Virus

Chronisches Erschöpfungssyndrom ME/CFS

Diagnosestellung ME/CFS komplex:

1. Trigger: Infektion, Impfung, Trauma, OP
2. Quantifizierung der Einschränkung: z.B. Bells Disability Scale
3. Symptome:

Symptoms are of at least moderate severity and present at least 50% of the time !

PEM is a mandatory diagnostic criterion !

1. **Fatigue** for ≥ 6 (3) months which is of new onset, not explained by ongoing or unusual excessive exertion, not relieved by rest, and preventing pre-illness level of activity
2. **Post-exertional malaise (PEM)**, a worsening of symptoms after physical or mental activities that were well-tolerated before, often 12 to 48 hours after activity and lasting for days or even weeks (“crash”, “collapse”)
3. **Sleep disturbance**, “unrefreshing” sleep, problems falling/staying asleep, day-night rhythm impaired
4. **Neurocognitive impairment** (“brain fog”), slow thinking, memory and attention deficits hypersensitivity to light, noise, or touch
5. **Orthostatic intolerance**
6. **Pain**, including headaches, muscle/joint pain without swelling or redness
7. **Weight loss, temperature dysregulation**
8. **Flu-like** symptoms, new allergies

Prof. Uta Behrens, “Diagnosing ME/CFS”, 2023

Chronisches Erschöpfungssyndrom ME/CFS als Teil des Post-COVID Spektrums

- COVID-19 als Trigger für ME/CFS
- Prävalenz ME/CFS: 2018: 350.000 ; 2021 500.000
- Klinische Verlauf schlechter als PCS ohne ME/CFS: 80% Symptomatik > 20 Monate
- Postulierte Pathomechanismen ähnlich zu nicht-COVID assoziiertem ME/CFS:
Inflammation, Autoantikörper, Hypoperfusion, EBV Reaktivierung

Post-COVID

Take home messages

- Post acute infection syndroms (incl. Post-COVID) sind häufig und noch wenig verstanden
- Post-COVID hat insgesamt eine gute Prognose (Ausnahme ME/CFS?)
- Oft komplexe interdisziplinäre Anbindung notwendig
- Viele offene Fragen bezüglich Diagnose, Pathomechanismus, Therapie

⇒ Wir werden noch viel lernen in den nächsten Jahren!

PD Dr. med. Kristina Adorjan, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Prof. Dr. med. Shahnaz C. Azad, Klinik f. Anästhesiologie

Dr. hum. biol. Petra Bäuml, Klinik f. Anästhesiologie

Christopher Benesch, Medizinische Klinik II

Prof. Dr. Johannes Bogner, Medizinische Klinik und Poliklinik IV

Prof. Dr. med. Dominik Irnich, Klinik f. Anästhesiologie

Fabienne Große Wentrup, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Prof. Dr. med. Bernhard Heindl, Stabstelle Strategische Unternehmenssteuerung

Fides Heimkes, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Melanie Huber, Max von Pettenkofer-Institut

Prof. Stefan Kääh, Medizinische Klinik und Poliklinik I

PD Dr. med. Kraft Eduard, Physikalische Medizin und Rehabilitation

PD Dr. med. Katrin Milger-Kneidinger, Medizinische Klinik und Poliklinik V

PD Dr. med. Kathrin Kahnert, Medizinische Klinik und Poliklinik V

Evi Lehmann, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Prof. Dr. med. Julia Mayerle, Medizinische Klinik II

Anna Pernpruner, Medizinische Klinik II

Prof. Dr. med. Jan Rémi, Neurologische Klinik und Poliklinik

Dr. med. Julia Roider, Medizinische Klinik und Poliklinik IV

Dr. med. Gerardo Ibarra, Medizinische Klinik und Poliklinik IV

Simone Sachenbacher, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Dr. med. Florian Schöberl, Neurologische Klinik und Poliklinik

Prof. Dr. Hendrik Schulze-Koops, Medizinische Klinik und Poliklinik IV

PD Dr. Konstantin Stark, Medizinische Klinik und Poliklinik I

Prof. Dr. med. Andreas Straube, Neurologische Klinik

Dr. med. Hans Christian Stubbe, Medizinische Klinik II

PD Dr. Aline Übleis, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

PD Dr. M. Weigl, Physikalische Medizin und Rehabilitation

AG Roider

