

Post-COVID-19 Zustand – Status, Herausforderungen und Perspektiven

J. Walders

Postakute Infektionssyndrome (PAIS), wie der Post-COVID-19 Zustand (PCC), sind keineswegs neu. Seit langem werden akute Infektionen, unabhängig vom Erreger, mit anhaltenden chronischen Beeinträchtigungen bei einer Minderheit von Patienten in Verbindung gebracht. Daher ist es nicht überraschend, dass im Kontext einer Pandemie vermehrt Betroffene mit Langzeitbeschwerden auftreten. Nach wie vor fehlen valide, in der klinischen Praxis anwendbare Biomarker und kausale Therapien, jedoch existieren erste Ansätze zur Linderung der Symptome. Dieser Artikel gibt einen Überblick über die wichtigsten Erkenntnisse zum PCC mit einem Fokus auf neurologische Aspekte.

Definition des Post-COVID-19 Zustands

Gemäß der Leitlinie „Long/Post-COVID“ unter Beteiligung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Stand 30.05.2024) ist der sogenannte Post-COVID-19 Zustand (PCC) eine Ausschlussdiagnose und beschreibt eine Multiorganerkrankung, bei der drei Monate nach ei-

ner nachgewiesenen SARS-CoV-2 Infektion weiterhin Symptome persistieren, neuauftreten oder wiederkehren (► Abb. 1) [1]. Die häufigsten Symptome sind laut Definition der Weltgesundheitsorganisation Fatigue, Dyspnoe und kognitive Probleme [2].

Prävalenz und Risikofaktoren des Post-COVID-19 Zustands

Initial führten Studien mit methodischen Mängeln, allen voran fehlende Kontrollgruppen und breit gefasste Definitionen, zu erheblichen Verzerrungen was die Prävalenz von PCC angeht [3]. Auf Grundlage bevölkerungsbasierter Studien konnte die echte Prävalenz aber mittlerweile nachadjustiert werden. So berichteten in einer schottischen, bevölkerungsbasierten Studie mit 200.000 Erwachsenen sechs Monate nach der Infektion 64,5 % der Infizierten über mindestens ein Symptom, während dies auch bei 50,8 % der Nie-Infizierten der Fall war, was einer Rohprävalenz von 13,8 % entspricht. Nach Anpassung für Störfaktoren wie Alter, Geschlecht, Langzeiterkrankungen, Impfstatus

und dominante Variante, lag die echte Prävalenz bei 6,6 % nach 6 Monaten, und bei 6,5 % nach 12 Monaten [4]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch die amerikanische Medical Expenditure Panel Umfrage mit über 17.000 Erwachsenen, die ergab, dass Anfang 2023 schätzungsweise 6,9 % der Erwachsenen – 17,8 Millionen – jemals Long COVID hatten [5]. Frauen berichteten in allen Altersgruppen häufiger von Long COVID als Männer. Sowohl bei jungen als auch bei älteren Erwachsenen war die Rate niedriger als bei Erwachsenen in der Lebensmitte. Es muss berücksichtigt werden, dass unter diese Zahlen unterschiedliche Schweregrade von PCC zusammenfasst werden. Zudem können sich je nach betrachteter Patientengruppe die Prävalenzen erheblich unterscheiden. So leiden im Rahmen einer schweren COVID-19 hospitalisierte Patienten deutlich häufiger an Folgeerscheinungen als Patienten nach milden Akuterkrankungen [6]. ► Abbildung 2 gibt eine Übersicht über Risikofaktoren eines PCC [7–13].

Neurologische Manifestationen auch im Langzeitverlauf häufig

Da PCC eine multisystemische Erkrankung ist, wurden Symptome in allen Organsystemen beschrieben, einschließlich der Atemwege, des Herz-Kreislauf-Systems, des Magen-Darm-Trakts sowie des endokrinen und neurologischen Systems. Neurologische Symptome sind ein Hauptmerkmal von PCC und umfassen kognitive Beeinträchtigung, sensomotorische Symptome, Geruchs- oder Geschmacksstörungen, Kopfschmerzen, Paräs-

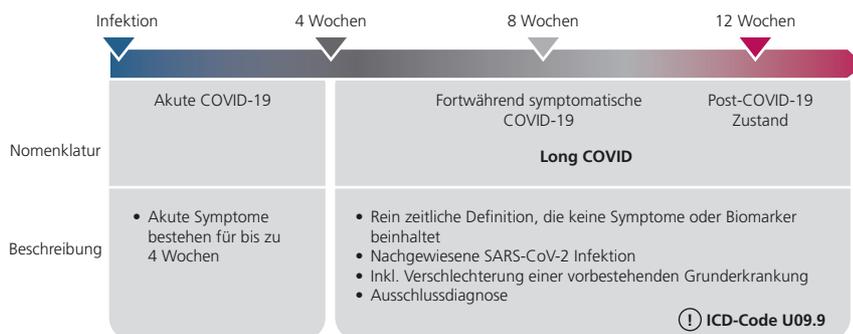


Abb. 1: Nomenklatur und Beschreibung gemäß der AWMF S1-Leitlinie Long/Post-COVID (Stand 30.05.2024) in Anlehnung an die Definition des National Institute for Health Care Excellence.

thesien, Schwindel, Gleichgewichtsstörungen, Licht- und Lärmempfindlichkeit, sowie autonome Funktionsstörungen [1].

Fatigue, kognitive Störungen und Schmerzen sind auch zwei Jahre später die häufigsten PCC Symptome [14]. In einer großen amerikanischen Kohortenstudie mit 135.161 SARS-CoV-2-Infizierten zeigte sich selbst im dritten Jahr nach einer Infektion ein erhöhtes Risiko für postakute neurologische Folgeerkrankungen wie Geruchsverlust, epileptische Anfälle und ischämische Geschehen (14,2 pro 1.000 Personen) im Vergleich zur Kontrollgruppe, was 7,2 gesundheitsbezogenen verlorenen Lebensjahren entsprach [15].

Einordnung von Fatigue prognostisch relevant

Eine Fatigue beschreibt eine pathologische Erschöpfung unterschiedlicher Ursachen und kann mit einer Post-Exertionellen Malaise (PEM) einhergehen. Bei einer PEM liegt eine zeitverzögerte Zustandsverschlechterung nach nur geringer körperlicher oder geistiger Belastung vor. Diese ist auch Kernmerkmal eines Chronischen Fatigue Syndroms (ME/CFS), dessen Kriterien eine Subgruppe der PCC-Patienten erfüllen [16–18]. Auch wenn vermutlich unterschiedliche treibende Pathomechanismen bei ME/CFS und PCC vorliegen, zeigen diese Patientengruppen eine klinische Überlappung, die therapeutische Relevanz hat. Es ist deshalb sinnvoll die Begrifflichkeiten (► Abb. 3) zu kennen und das Vorliegen entsprechender Symptome abzufragen, denn ME/CFS-positive PCC-Patienten zeigen im Gegensatz zu PCC-Patienten, die die Kriterien nicht erfüllen, einen langwierigeren, schwereren Krankheitsverlauf ohne wesentliche Verbesserung des Gesundheitszustands bis zu 20

Risikofaktoren Post COVID-19 Zustand	
<p>1</p> <p>Komorbiditäten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hoher BMI (>25) • Bluthochdruck • Diabetes Mellitus Typ II • Psychische Vorerkrankungen • Asthma Bronchiale, COPD • Koronare Herzkrankheit • Immunsuppression 	<p>3</p> <p>COVID-19 spezifisch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere Akutverlauf • Hospitalisierung • Fehlende Immunität/Impfung • Virusvariante (Wildtyp bis Delta) • Hohe akute Viruslast • Multiple (≥5) Akutsymptome • Durchfall und Kopfschmerzen
<p>2</p> <p>Biologische Faktoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weibliches Geschlecht • Alter (> 40 Jahre) • EBV Reaktivierung • Autoantikörper (Anti-IFN-α2, ANAs) • Genetik (FOXP4-Lokus) 	<p>4</p> <p>Andere</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rauchen • Niedriger Bildungsstatus • Unzureichende Erholung in den ersten zwei Wochen nach COVID-19

Abb. 2: Risikofaktoren eines Post COVID-19 Zustands. Abkürzungen: BMI (Body-Mass-Index), COPD (Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung), EBV (Epstein-Barr-Virus) IFN (Interferon), ANAs (Antinukleäre Antikörper).

Monate nach der Infektion [16]. Auch wenn diese Gruppe einer Minderheit angehört, bedarf sie angesichts eines pandemischen Settings auch langfristig intensiver klinischer Betreuung und Forschungsbemühungen. Idealerweise sollten für die schwerstbetroffenen Patienten dieser Gruppe frühzeitige und aufsuchende Forschungsstudien initiiert werden.

Eine stärkere depressive Symptombelastung und/oder Kopfschmerzen zeigten sich als Risikofaktoren für eine fehlende Erholung von Fatigue [19]. Objektive Marker zur Quantifizierung von Fatigue existieren noch nicht. Die Muskelanstrengung und Ermüdbarkeit kann

mit der Handkraftmessung erfasst werden. Bei PCC-Patienten lag diese unterhalb der jeweiligen Grenzwerte und konnte mit den langfristigen gesundheitlichen Ergebnissen sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Verbindung gebracht werden [16, 20]. Die durch OCT-Angiographie gemessene retinale Mikrozirkulation konnte mit selbstberichteter Fatigue assoziiert werden und könnte zukünftig als objektiverer Marker dienen [21].

Kognitive Probleme weit verbreitet

Die Ergebnisse einer Erhebungsstudie mit 14.767 Erwachsenen in den USA deuten darauf hin, dass

<p>Fatigue Allgemeines Symptom</p>	<p>Eine zu den vorausgegangenen Anstrengungen unverhältnismäßige, durch Schlaf nicht zu beseitigende und damit krankhafte Erschöpfung körperlicher, geistiger und/oder seelischer Art</p>
<p>Postvirale Fatigue Symptome nach viraler Erkrankung</p>	<p>Zusätzlich Belastungsintoleranz, neurokognitive Symptome, Schmerzen</p>
<p>ME/CFS Neuroimmunologische Erkrankung</p>	<p>Zusätzlich Zustandsverschlechterung nach Belastung, Schlafstörung, neurologische/kognitive Dysfunktion, autonome Dysfunktion, neuroendokrine Dysfunktion, Immunsregulation</p>

Abb. 3: Nomenklatur und Beschreibung von dem Symptom Fatigue in Abgrenzung zur postviralen Fatigue und dem eigenständigen Krankheitsbild Myalgischen Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue Syndrom (ME/CFS) gemäß den kanadischen Konsenskriterien.

kognitive Symptome bei Personen mit PCC weit verbreitet sind und mit einer größeren subjektiven funktionellen Beeinträchtigung, einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer Vollzeitbeschäftigung und einem höheren Schweregrad depressiver Symptome einhergehen [22].

Bei anhaltenden Symptomen im Vergleich zu Nicht-infizierten wurden die größten Defizite bei Gedächtnis-, Denk- und Exekutivaufgaben festgestellt [23]. Insbesondere eine ausgeprägte kognitive Verlangsamung unterscheidet PCC-Patienten von altersgleichen gesunden Personen, die zuvor symptomatische COVID-19 hatten, aber nicht an einem PCC litten [24].

Frühe Phasen der Pandemie, längere Krankheitsdauer und Krankenhausaufenthalte wiesen die stärksten Assoziationen mit globalen kognitiven Defiziten auf [23]. Als wichtige Risikofaktoren für die fehlende Wiederherstellung der kognitiven Fähigkeiten konnten das männliche Geschlecht, ein höheres Alter und weniger als 12 Jahre Schulbildung identifiziert werden [19].

Die Bedeutung psychiatrischer Aspekte

Psychische Vorerkrankungen sind nicht nur ein wichtiger Risikofaktor für ein PCC, sondern zeigen sich auch vermehrt im Langzeitverlauf in Form von Depressionen, Angststörungen und Posttraumatischen Belastungsstörungen und sollten als Teil der Standarddiagnostik abgefragt und entsprechend behandelt werden [25, 26]. So haben SARS-CoV-2 Infizierte im Vergleich zu Kontrollpersonen nach einem Jahr ein höheres Risiko für psychische Erkrankungen einschließlich Psychosen, Stimmungsschwankungen, Angstzuständen, Alkoholkonsum und Schlafstörungen, sowie Verschreibungen für Anti-

psychotika, Antidepressiva, Benzodiazepine, Stimmungsstabilisatoren und Opioide. Das Risiko war bei hospitalisierten Personen höher als bei nicht-hospitalisierten und war bei vollständig geimpften Personen geringer [27]. Das Risiko psychiatrischer Folgeerscheinungen scheint vor allem im ersten Jahr nach COVID-19 erhöht zu sein. So zeigte eine Studie mit 1,3 Millionen COVID-19-Erkrankten, dass psychische Erkrankungen im Laufe der Zeit nachließen, das Risiko für kognitive Beeinträchtigungen, Krampfanfälle, Demenz, Psychosen und andere neurokognitive Störungen jedoch mindestens zwei Jahre anhielt [28].

Assoziierte Komorbiditäten sollten systematisch erfasst werden

Auf Grund des gehäuften Auftretens sollte nach Zeichen eines Posturalen Tachykardie Syndroms (POTS) oder einer orthostatischen Hypotonie gefragt werden [29]. Hier können konservative Maßnahmen wie eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr, salzreiche Ernährung und Kompressionsstrümpfe bereits eine deutliche Verbesserung der Symptome erbringen. POTS steht in Verbindung mit Autoantikörpern des G-Protein-gekoppelten adrenergen Rezeptors und des muskarinischen Acetylcholinrezeptors, einem Mangel an Thrombozytenspeicherpools, einer Small-Fiber-Neuropathie und anderen Neuropathologien.

Es gibt zudem Anhaltspunkte dafür, dass Erkrankungen, die häufig mit ME/CFS einhergehen, auch mit PCC assoziiert sind. Dazu gehören neben POTS auch Bindegewebserkrankungen wie das Ehlers-Danlos-Syndrom und Hypermobilität, neuroorthopädische Erkrankungen der Wirbelsäule und des Schädels, das Mastzellaktivierungssyndrom sowie Endometriose [30–33]. Die

Überschneidung dieser Komorbiditäten mit postviralen Erkrankungen sollte systematisch erfasst und weiter erforscht werden, da sie großes Potenzial bergen unser Verständnis von PAIS zu verbessern.

Herausforderungen der biomarkerbasierten Diagnostik

Eine umfassende, symptomorientierte Ausschlussdiagnostik ist obligat für die Diagnosestellung und richtet sich nach den Empfehlungen existierender Leitlinien. Auch wenn sich erste laborchemische und apparative Marker als potenzielle Biomarker abzeichnen, fehlt weiterhin die Anwendung in der Praxis. In den letzten Jahren konnten über 70 verschiedene molekulare und zelluläre Biomarker in Blut und Liquor mit PCC in Verbindung gebracht werden [34–36]. Diese beinhalten verschiedene Immunsignaturen, Zyto- und Chemokine, Hormone, pathogene Moleküle, Metabolite, Blutzellveränderungen, Antikörper, neuronale Exosomen und Proteine. Ein idealer Biomarker sollte präzise, reproduzierbar und spezifisch sein. Für die Translation in die Klinik bestehen bei PCC auf dem Weg dahin noch einige Herausforderungen:

- 1.) Die Studienergebnisse sind inkonsistent. So konnten beispielsweise die Ergebnisse einer Biomarkerstudie welche die Zytokintriade TNF α , IL-1 β und IL-6 sowie niedriges Serumcortisol als vielversprechende Biomarker für PCC identifizierte, nicht in einer prospektiven Kohortenstudie repliziert werden. [37, 38]
- 2.) Die Verfahren sind teuer und mit einem hohen technischen Aufwand verbunden. Einzelzell-Multiomik-Assays, Multiplex-Proteomanalysen oder lineare Peptid-Profiling, um nur einige zu nennen, sind kaum praktikabel in der klinischen Praxis.
- 3.) Die Patienten wurden vorselektiert. Die Diagnostik ist deshalb nicht bei allen Patienten sinnvoll.

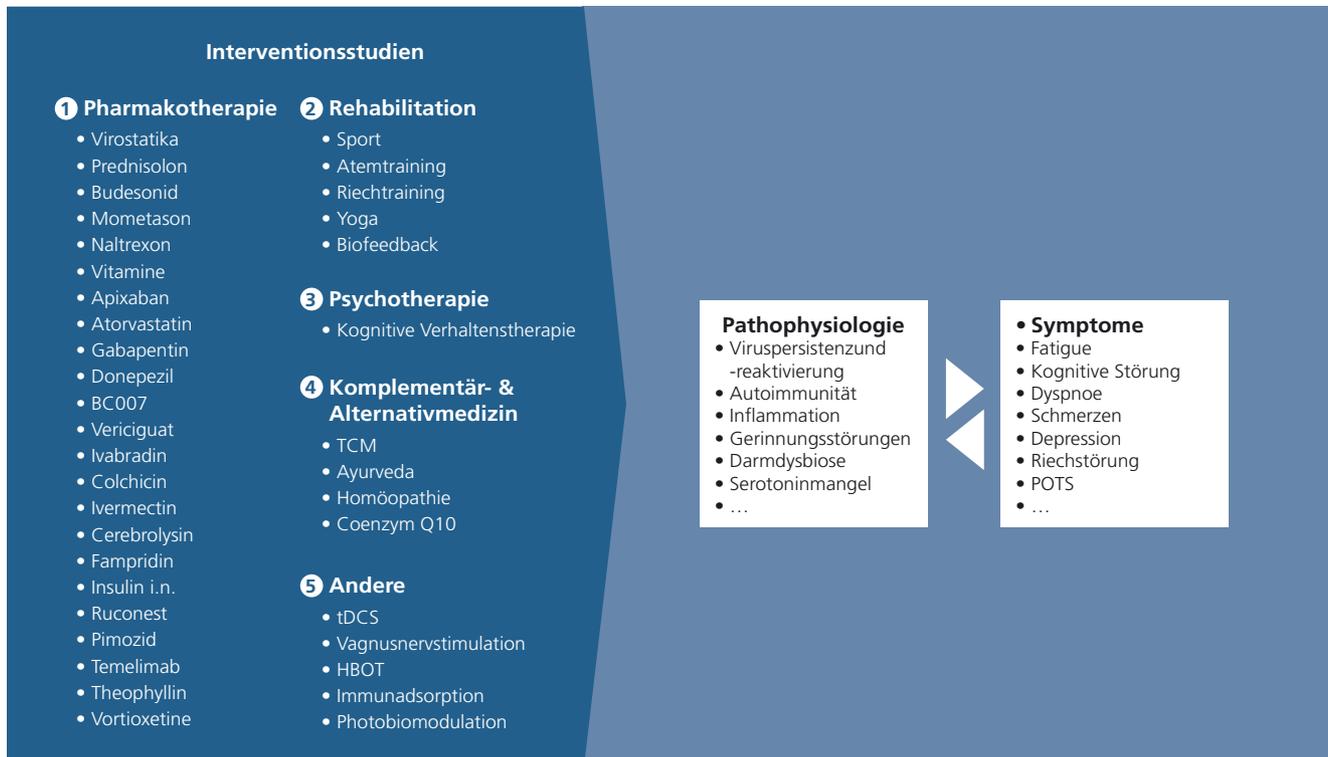


Abb. 4: Auswahl an aktuellen 1) pharmakologischen, 2) rehabilitativen, 3) psychotherapeutischen, 4) komplementär- und alternativmedizinischen sowie 5) anderen Interventionsstudien zu PCC mit Fokus auf dem zentralen Nervensystem. Abkürzungen: i.n. (intranasal), tDCS (transkranielle Gleichstromstimulation), HBOT (Hyperbare Sauerstofftherapie), TCM (Traditionelle Chinesische Medizin), POTS (Posturales Tachykardie Syndrom)

4.) Kommerziell erhältliche Tests haben noch keinen diagnostischen Wert, z. B. bei der Bewertung von G-Protein-gekoppelten Rezeptor (GPCR)-Autoantikörperspiegeln und sollten noch nicht als klinische Tests verwendet werden [39].

Komplexe Pathophysiologie

Die Hypothesen zur Entstehung von PCC reichen von primär funktionellen bis hin zu organischen Ursachen. Die Annahme einer rein psychosomatischen Genese basiert auf meist regelrechten Befunden in der neurologischen [40] und internistischen [41] Standarddiagnostik sowie der Bedeutung psychiatrischer Aspekte bei der Entstehung eines PCC [42, 43].

Es zeigen sich mittlerweile jedoch zahlreiche organische Veränderung bei PCC-Patienten, die unterschiedliche biologische Pathome-

chanismen nahe legen, die einzeln oder in Kombination auftreten können [44]. Dazu gehören eine Viruspersistenz und/oder die Reaktivierung anderer Viren (EBV, HHV-6) [10, 36, 45, 46], Autoimmunität nach akuter viraler Infektion [10, 47, 48], Gewebeschäden und Durchblutungsstörungen bei Endotheldysfunktion, Gerinnungsstörungen sowie Mikrothromben [49–51], eine Darmdysbiose [52] und ein Serotonin-Mangel [53].

Mögliche Mechanismen für neuropathologische Veränderungen umfassen dabei Neuroinflammation, Gefäßschäden durch Koagulopathie und endotheliale Dysfunktion sowie neuronale Schäden. Eine Studie fand bei 15 Menschen, die mehrere Monate nach einer postakut symptomlosen SARS-CoV-2-Infektion verstorben waren, immunologische „Narben“ in Form von Mikroglia-Knötchen in ihren Gehirnen

[54]. Während sich die Liquorbasisparameter bei PCC oft unauffällig zeigen, ließen sich bei mehr als der Hälfte der Patienten mittels zellbasierter Assays und indirekter Immunfluoreszenz an Maushirnschnitten anti-neuronale Autoantikörper nachweisen die hochsignifikant mit einem schlechten kognitiven Status assoziiert waren [55]. Quantitative mikrostrukturelle, metabolische und funktionelle Bildgebungsstudien zeigten zudem häufig Veränderungen in limbischen Strukturen, dem olfaktorischen Cortex, dem Hippocampus und angrenzende Regionen, dem orbitofrontalen Cortex, dem Thalamus, dem Hirnstamm, den Basalganglien und dem Kleinhirn [56–61].

Kausale Therapien noch in Erforschung

Kausalen Therapien für ein PCC existieren bislang noch nicht. Die Symptome sollten nach entspre-

chenden Leitlinienstandards behandelt und bei Bedarf eine psychosomatische Unterstützung angeboten werden [1].

Liegt eine PEM vor, ist die Aufklärung über adäquates Energiemanagement, dem sog. *Pacing* wichtig. In einer longitudinalen, fallkontrollierten Kohortenstudie mit 25 Long COVID Patienten und 21 gesunden Kontrollen zeigten die Autoren, dass eine PEM mit einer schweren trainingsinduzierten Myopathie, lokalen und systemischen Stoffwechselstörungen und der Infiltration von amyloidhaltigen Ablagerungen in den Skelettmuskeln von Patienten mit PCC einhergeht [62].

In einer anderen Studie tolerierten Patienten mit PCC und PEM im Allgemeinen körperliches Training, zeigten jedoch eine geringere aerobe Kapazität und weniger Muskelkraft als die Kontrollgruppe sowie Anzeichen einer posturalen orthostatischen Tachykardie und einer Myopathie [63]. Letztendlich deuten beide Studien darauf hin, dass ein vorsichtiger Umgang mit Bewegung essentiell ist. Eine Dekonditionierung der Skelettmuskulatur einerseits, aber auch eine belastungsinduzierte Gesundheitsverschlechterung andererseits müssen vermieden werden.

Auf clinicaltrials.gov sind aktuell über 300 Interventionsstudien zu PCC registriert, die ein umfassendes Spektrum an pharmakotherapeutischen, rehabilitativen, psychoedukativen, komplementär medizinischen und anderen Behandlungen untersuchen. Diese basieren auf pathophysiologischen Überlegungen zu PCC, bewährten Therapien ähnlicher Symptome und vielversprechenden, explorativen Ansätzen (► Abb. 4) [64].

Erste Studien legen eine großzügige Anwendung von Serotonin-Wieder-

aufnahme-Inhibitoren (SSRI) bei PCC nahe. So berichteten in einer offenen Studie mit 95 PCC-Patienten über 90 % nach 4–6 Wochen SSRI-Einnahme über verbessertes Wohlbefinden, insbesondere bei brain fog, Reizüberflutung, Fatigue und PEM [58]. Eine randomisierte Studie mit Vortioxetine zeigte positive kognitive Effekte vor allem bei PCC-Patienten mit erhöhtem CRP [59].

Zur bereits off-label praktizierten und von Patienten oft eigenfinanzierten Immunadsorption gibt es noch keine positive Evidenz. GPCR-Autoantikörper könnten zu einer Störung der Mikrozirkulation bei PCC führen. In einer kleinen Fallserie mit zehn PCC-Patienten ließen sich mittels Immunadsorption GPCR-Autoantikörper zwar erfolgreich senken, jedoch hatte dies keinen klinisch relevanten Effekt. Nach vier Wochen waren die Antikörper-Level zudem wieder auf dem Ausgangsniveau [67]. Sollten sich in aktuellen laufenden, placebo-kontrollierten Studien doch ein klinischer Nutzen der Immunadsorption zeigen, müssen zukünftig kostengünstigere immunsuppressive Therapie gegen B- und Plasmazellen getestet werden. Die Wirksamkeit von BC 007, einem synthetischen Oligonukleotid zur Neutralisierung von GPCR-Autoantikörpern, wird ebenfalls aktuell in einer multizentrischen Phase-II-Studie getestet.

Erste Erkenntnisse zu Virostatika für die Behandlung von PCC erbrachte eine neue, randomisierte klinische Studie mit 155 Patienten. Eine 15-tägige Behandlung mit Nirmatrelvir-Ritonavir war im Allgemeinen sicher, hatte aber keinen signifikanten Nutzen bei der Verbesserung von Müdigkeit, brain fog, Schmerzen, oder interistischen Symptomen [68].

Auch für die anti-inflammatorische und immunmodulatorische Wirk-

samkeit von Low-Dose-Naltrexon zur Behandlung von PCC besteht noch keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz. Die Verträglichkeit und Wirksamkeit bei Fatigue, PEM, Malaise, Schlafstörungen, und Schmerzen bei PCC wurden jedoch schon in kleinen, retrospektiven sowie offenen Studien beschrieben [69–71]. Ebenso deutet eine weitere kleine, randomisiert-kontrollierte Studie darauf hin, dass die hyperbare Oxygenierung Neuroplastizität induzieren und so neurokognitive Symptome, Fatigue, Schlaf und Schmerzen bei PCC-Patienten verbessern kann [72].

Eine Kommission beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte erstellt derzeit eine Liste von Off-Label-Medikamenten, die für PCC-Patienten auch außerhalb der regulären Zulassung verschrieben und erstattet werden können, um sicherzustellen, dass der teilweise bereits praktizierte Einsatz trotz unzureichender Evidenzlage rechtlich abgesichert ist.

Insgesamt gute Prognose

PCC hat insgesamt eine gute Prognose. In einer Beobachtungsstudie mit über 2000 Patienten wurden zwei Jahre nach einer Infektion drei Verlaufstypen identifiziert: Insgesamt 91 % der Patienten mit Zustand nach COVID-19 verbesserten sich langsam im Verlauf von 2 Jahren. Von ihnen verbesserten sich 5 % rasch und 4 % hatten einen anhaltenden Zustand [73]. Diese Patienten waren oft älter, litten häufiger unter systemischen Vorerkrankungen und berichteten vermehrt über Herzrhythmusstörungen. Auch wiesen Personen nach einer zweiten Infektion ein geringeres Post-COVID-19-Risiko auf, was sich auf die Anzahl PCC Betroffener zukünftig günstig auswirken dürfte [74].

Literatur:

1. Koczulla A et al. S1-Leitlinie Long/ Post-COVID. 30.05.2024
2. Soriano JB et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis* 2022; 22(4): e102–e7
3. Høeg TB LS & Prasad V. How methodological pitfalls have created widespread misunderstanding about long COVID. *BMJ Evidence-Based Medicine* 2023
4. Hastie CE et al. True prevalence of long-COVID in a nationwide, population cohort study. *Nature Communications* 2023; 14(1): 7892
5. Fang Z et al. Evidence Mounts That About 7% of US Adults Have Had Long COVID. *JAMA* 2024
6. Tisler A et al. Post-acute sequelae of COVID-19 among hospitalized patients in Estonia: Nationwide matched cohort study. *PLoS One* 2022; 17(11): e0278057
7. Tsampasian V et al. Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2023; 183(6): 566–580

Vollständige Literatur:**Interessenskonflikte:**

Die Autorin erklärt, dass bei der Erstellung des Beitrags keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors bestanden.

© mgo fachverlage, all rights reserved

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Julia Walders
Klinik für Neurologie
Universitätsklinik RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen
jwalders@ukaachen.de

J. Walders

**Zusammenfassung**

Neurologische Symptome und Folgeerscheinungen bleiben bei dem Post-COVID-19 Zustand (PCC) auch langfristig häufig. Zur Diagnostik, Einteilung und Behandlung der unterschiedlichen Subtypen sollten die klinischen Kriterien präzisiert und idealerweise durch valide Biomarker gesichert werden.

Die Pathophysiologie von PCC ist komplex und bislang noch unzureichend verstanden. Da kausale Therapien noch fehlen, stehen symptomatische Behandlungen, rehabilitative und psychoedukative Maßnahmen im Vordergrund. Interventionsstudien weltweit untersuchen ein breites pharmakologisches Spektrum zur Behandlung von PCC mit Fokus auf antiinflammatorischen und antiviralen Ansätzen. Obwohl die allgemeine Prognose gut ist, leidet eine Subgruppe von Patienten auch zwei Jahre nach der Akutinfektion unter anhaltenden Beschwerden, die angesichts eines pandemischen Settings eine langfristig intensivere klinische Betreuung und verstärkte Forschungsanstrengungen erfordert.

Schlüsselwörter: Post-COVID-19 – Long COVID – Fatigue – Post-Exertionelle Malaise – kognitive Störung

Summary

Post COVID-19 condition – status, challenges and perspectives
J. Walders

Neurological symptoms and sequelae remain prevalent in post COVID-19 condition (PCC), even over the long term. To improve the diagnosis, classification, and treatment of the various subtypes, clinical criteria should be refined and ideally validated by reliable biomarkers.

The pathophysiology of PCC is complex and still not fully understood. In the absence of causal therapies, the emphasis remains on symptomatic treatment, rehabilitation, and psychoeducational strategies. Global interventional studies are exploring a wide range of pharmacological options, particularly focusing on anti-inflammatory and antiviral approaches. While the overall prognosis is generally favorable, a subgroup of patients continues to experience persistent symptoms even two years after the initial infection, requiring more intensive clinical care and research efforts in the long term with regard to a pandemic setting.

Keywords: Post-COVID-19 – Long COVID – Fatigue – Post-exertional Malaise – cognitive impairments