

# Das Long-COVID-Syndrom – ein neues Krankheitsbild nach COVID-19-Infekt



## The Long-COVID Syndrome – a New Clinical Picture after COVID-19 Infection

Manuela Funke-Chambour<sup>1</sup>, Laurence Feldmeyer<sup>2</sup>, Robert Hoepner<sup>3</sup>, Uyen Huynh-Do<sup>4</sup>, Britta Maurer<sup>5</sup>, Emrush Rexhaj<sup>6</sup> und Thomas Geiser<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinik für Pneumologie und Allergologie, Inselspital, Universität Bern, Bern

<sup>2</sup>Universitätsklinik für Dermatologie, Inselspital, Universität Bern, Bern

<sup>3</sup>Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital, Universität Bern, Bern

<sup>4</sup>Universitätsklinik für Nephrologie und Hypertonie, Inselspital, Universität Bern, Bern

<sup>5</sup>Universitätsklinik für Rheumatologie und Immunologie, Inselspital, Universität Bern, Bern

<sup>6</sup>Universitätsklinik für Kardiologie, Inselspital, Universität Bern, Bern

**Zusammenfassung:** Langzeitfolgen nach COVID-19 werden in der Literatur zunehmend berichtet. Noch Monate nach dem akuten Infekt leiden einige Betroffene an Atemnot, Müdigkeit und weiteren Beschwerden. Es wurden Einschränkungen der Lunge im Verlauf berichtet, aber auch Folgen am Immunsystem, am Herzen, am Nervensystem, an der Haut und den Nieren werden beschrieben oder vermutet. Diese Übersichtsarbeit soll den praktizierenden Ärzten und Ärztinnen einen kurzen Überblick über das aktuelle Verständnis des Long-COVID-Syndroms aus der Sicht von verschiedenen Fachexpertinnen und -experten geben. In Zukunft werden wir dieses neue Krankheitsbild besser verstehen und behandeln müssen.

**Schlüsselwörter:** Long COVID, COVID-Spätfolgen, Nachbehandlung von COVID-19

**Abstract:** Long-term consequences are increasingly reported in the current literature after COVID-19 infections. Some patients suffer from persistent pulmonary and extrapulmonary symptoms even months after the acute infection. Pulmonary impairment, but also dysregulation and effects on immune system, cardiovascular system, neurological system, skin and kidney are described or anticipated. This mini review gives a short update to the practitioner about the current knowledge about Long COVID.

**Keywords:** Long COVID, COVID-19 sequelae, follow-up after COVID-19

Coronavirus-Infektionen sind bereits vor der aktuellen Pandemie mit COVID-19 aufgetreten und haben zu Epidemien oder Pandemien geführt. Die erste schwerwiegende Pandemie wurde durch das Coronavirus des Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-Coronavirus) 2002-2004 ausgelöst. Bis zu einem Drittel der an SARS Erkrankten entwickelte ein akutes Atemversagen im Sinn eines ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) [1]. Viele der an SARS erkrankten Personen sind aufgrund des schweren Krankheitsverlaufs gestorben. Bei Überlebenden wurde auch noch ein Jahr nach der SARS-Infektion eine Störung der Sauerstoffaufnahme beobachtet [2]. Eine weitere schwerwiegende Coronavirus-Infektion wurde durch das Middle East Respiratory Syndrome (MERS) erstmals im Jahr 2012 verursacht. MERS hat eine höhere Inzidenz für ARDS bei ebenfalls erhöhter Mortalität (36%). Für SARS

### Im Artikel verwendete Abkürzungen

ANV	Akutes Nierenversagen
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
COVID-19	Coronavirus-Erkrankung 2019
CRP	C-reaktives Protein
Long-COVID-Syndrom	Symptome und Organschäden mehrere Wochen nach COVID-19-Infektion (offizielle Definition ausstehend)
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
MIS-A	Multisystemisches inflammatorisches Syndrom bei Erwachsenen (Adults)
MIS-C	Multisystemisches inflammatorisches Syndrom bei Kindern (Children)
MS	Multiple Sklerose
Post-COVID Syndrome	Postakutes inflammatorisches Geschehen (siehe MIS-C und MIS-A)
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SARS-CoV-2	SARS-Coronavirus Typ 2

und MERS sind Alter und männliches Geschlecht wesentliche Risikofaktoren [3].

Die Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19) zeigt ein ähnliches akutes klinisches Erscheinungsbild wie SARS und MERS mit Fieber, Husten und Atemnot, gefolgt von beidseitigen Lungeninfiltraten in der Bildgebung. Es wird durch das SARS-CoV-2-Virus ausgelöst. Bis zu einem Drittel der manifest Erkrankten entwickelt ein ARDS [4], wobei insbesondere ältere Menschen davon betroffen sind [5]. In der Folge eines ARDS sind anhaltende Folgeschäden mit Einschränkungen bis zu fünf Jahre nach der Erkrankung beschrieben worden [6]. COVID-19 befällt initial die Lunge, im Verlauf zeigt die Krankheit ein breites Spektrum klinischer Manifestationen mit Befall von multiplen Organen (Tabelle 1).

Zu eventuellen Folgeschäden nach COVID-19 fehlt noch die zeitliche Erfahrung, aber zunehmend werden wissenschaftliche Publikationen veröffentlicht, die auf eine solche Problematik hinweisen.

Das sogenannte Long-COVID-Syndrom ist noch nicht genau definiert. Es wurde eine Symptompersistenz von mehr als zwei Monaten nach Infektion zur Definition vorgeschlagen [7]. Der Definition des «National Institute for Health and Care Excellence (NICE)» folgend wird von einem Long-COVID-19-Syndrom ausgegangen, wenn Anzeichen und Symptome, die sich während oder nach einer mit COVID-19 konsistenten Infektion entwickeln, länger als 8–12 Wochen anhalten und nicht durch eine alternative Diagnose erklärt werden können [8, 9]. Die Betroffenen präsentieren sich mit einem breiten Spektrum an pulmonalen und extrapulmonalen Beschwerden, die im Folgenden dargestellt werden. Die Therapiemöglichkeiten sind noch unklar. Es ist auch abzuwarten, welchen Effekt die neuen Impfstoffe auf Long-COVID-Symptome haben werden.

## Folgeschäden in der Lunge

Zwei oder mehr Monate nach dem akuten COVID-19-Infekt berichten Betroffene noch über respiratorische Symptome wie Atemnot und Husten neben weiteren, extrapulmonalen Beschwerden [9].

Erste radiologische Beobachtungen zeigen, dass verschiedene Veränderungen nach COVID-19 in der Lunge auftreten können [10]. Die klinischen Erfahrungen beinhalten verschiedene pulmonale Folgeerscheinungen. Hierzu gehören Symptome wie Husten bei postviraler bronchialer Hyperreagibilität, Infiltrate und Entzündungszeichen bei organisierender Pneumonie, aber auch fibrotische Veränderungen werden beobachtet und als mögliche Folgeschäden diskutiert [11].

In ersten Studien wurden, abhängig von der eingeschlossenen Patientengruppe, mehr oder weniger fortbestehende Einschränkungen beobachtet. So zeigten sich drei [12] oder vier Monate nach Infekt insbesondere Störungen der Sauerstoffaufnahme [13]. Diese traten besonders nach schweren Verläufen auf [14]. Erste Berichte aus

chinesischen Beobachtungsstudien zeigen ähnliche Einschränkungen auch noch nach sechs Monaten [15]. Interessanterweise finden sich bei schweizerischen Militärrekruten im Vergleich zur Leistungsfähigkeit vor COVID-19-Infekt Einschränkungen der Leistungsfähigkeit nach milden Verläufen [16]. Wie sich diese Veränderungen weiterentwickeln und welche Behandlungsmöglichkeiten bestehen, ist unklar und Gegenstand aktueller Forschungsprojekte. Ein möglicher Ansatz zur Besserung der Symptome dieser Personen ist eine ambulante oder stationäre pulmonale Rehabilitation [17]. Die postvirale bronchiale Hyperreagibilität kann empirisch mit inhalativen Steroiden behandelt werden. Obstruktive Lungenfunktionsstörungen können ggf. von einer Asthma-Therapie profitieren. Bei interstitiellen Veränderungen im Sinn einer organisierenden Pneumonie werden systemische Steroide nach Ausschluss eines Infekts diskutiert [18]. Eine antifibrotische Therapie wurde bei fibrotischen Lungenparenchymveränderungen vorgeschlagen [19] und wird aktuell in klinischen Studien geprüft. Generell fehlt für alle Behandlungsansätze im Moment eine fundierte wissenschaftliche Evidenz, und mögliche iatrogene Nebeneffekte müssen sorgfältig gegenüber dem potenziellen Nutzen abgewogen werden. Idealerweise sollten diese Patientinnen und Patienten in prospektive randomisierte Studien und auch Beobachtungsstudien (wie zum Beispiel die Swiss COVID Lung Study [14]) eingeschlossen werden, um diese Evidenzlücke zu schliessen.

## Neurologische Folgeschäden

Häufig leiden Menschen nach COVID-19-Infekt an persistierender Müdigkeit. Hierbei spielt insbesondere das postinfektöse Müdigkeits-/Fatigue-Syndrom eine zentrale Rolle. Diese Form des «Fatigue-Syndroms» war schon vor der SARS-CoV-2-Pandemie bekannt, da es zum Beispiel sechs Monate nach einer Infektion mit Epstein-Barr-Virus (EBV) mit einer Häufigkeit von 9–22% vorliegt [20]. Auch im Rahmen lokal begrenzter Ausbrüche von Infektionskrankheiten kam es in der Folge zu postinfektösen Fatigue-Syndromen. Zuletzt trat es nach einem Ausbruch einer Giardia-lambliia-Enteritis im Jahr 2004 in Norwegen auf [21]. Nach einer SARS-CoV-2-Infektion berichten im Mittel nach zehn Wochen immer noch 50% der Betroffenen über eine alltagsrelevante Fatigue, die nicht mit der initialen Schwere der Erkrankung assoziiert ist [22]. Die Fatigue ist nicht ausschliesslich an das Szenario einer Dysregulation des Immunsystems nach Infektion gebunden, sondern auch inhärent mit autoimmunen Erkrankungen wie zum Beispiel der Multiplen Sklerose (MS) assoziiert. Bei MS-Erkrankten gehört sie zu den drei am meisten die Lebensqualität beeinträchtigenden Symptomen. Dennoch ist unser medizinisches Verständnis dieses Beschwerdebilds sowie seine Therapie leider weiterhin limitiert [23]. Ebenso wie bei der Fatigue im Rahmen einer etablierten autoimmunen Erkrankung geht auch das postinfektöse Fatigue-Syndrom mit einer relevanten Beeinträchtigung der physischen und seelischen Gesundheit mit konsekutiv reduzierter Lebens-

qualität einher. Dies ist insbesondere gegeben, wenn das postinfektiöse Fatigue-Syndrom in ein chronisches Erschöpfungssyndrom übergeht [24]. Die Bedeutung dieses Zustandsbilds wird – allein die aktuellen SARS-CoV-2-Infektionszahlen berücksichtigend [25] – für eine Zeit lang immer mehr in den Vordergrund unserer täglichen klinischen Arbeit rücken. Hierbei ist es wichtig, dieses medizinisch schwierig zu fassende Beschwerdebild mit den Betroffenen aktiv zu thematisieren, somatische Ursachen sowohl internistisch als auch neurologisch auszuschliessen und anschliessend die Erkrankten zeitnah einer symptomatischen Therapie zuzuführen, sofern alltagsrelevante Einschränkungen vorliegen. Die Therapie sollte multimodalen Ansätzen folgen, da die Ursachen der Fatigue vielfältig sind. Ohne dass diese Empfehlung der Einleitung einer zeitnahen Therapie derzeit – wegen der Kürze dieses Krankheitsbilds nach SARS-CoV-2-Infektion – mit Zahlen belegbar wäre, halten wir dennoch vorerst an dieser Einschätzung fest, da diese Empfehlung bei vielen Erkrankten nachweislich richtig ist und positive Effekte auf unterschiedliche Outcome-Parameter hat. Bei Müdigkeit helfen generell eine gute Schlafhygiene und Strategien zur Bewältigung des Alltags einschliesslich Planung der Aktivitäten, angepasstes Tempo, Prioritätensetzen und Anpassung der Umgebung. Zusätzlich sind Therapien von Begleiterkrankungen, z.B. Depression oder Angststörungen, zu diskutieren und körperliche Aktivität zu empfehlen.

## Kardiovaskuläre Spätfolgen der COVID-19-Infektion

Unter den vielen extrapulmonalen Manifestationen von COVID-19 wurde beobachtet, dass das Herz-Kreislauf-System besonders betroffen ist. Kardiovaskuläre Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz oder Arrhythmie wurden als Risikofaktoren für schwere COVID-19-Verläufe identifiziert [26, 27].

In der akuten Phase der COVID-19-Infektion wurden folgende kardiale Manifestationen beobachtet (Liste nicht erschöpfend): Myokardschädigung/Myokarditis, Herzrhythmusstörungen, kardiogener Schock, Takotsubo-Kardiomyopathie, myokardiale Ischämie, thromboembolische Komplikationen und akutes Cor pulmonale (zuletzt wegen kardialer und/oder pulmonaler COVID-19-assoziiierter Schäden und/oder Lungenembolie mit erhöhtem pulmonalarteriellem Druck). Die möglichen zugrundeliegenden Mechanismen, die die Pathophysiologie von SARS-CoV-2 in Bezug auf das kardiovaskuläre System erklären können, sind Endothelzellschäden/-entzündung, eine Dysregulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems oder eine Dysregulation der Immunantwort (Zytokinsturm) und die direkte Virustoxizität im Herzkreislaufgewebe [28]. Bei Personen, die an COVID-19 gelitten haben, gibt es noch keine Daten für das langfristige kardiovaskuläre Outcome. Die initiale myokardiale Schädigung bei COVID-19-Erkrankten, die bis zu 20 % betrug

[29], und die angezeigte kardiale Beteiligung (78 % der Betroffenen) sowie die anhaltende myokardiale Entzündung (60 % der Betroffenen) in einer kardiovaskulären magnetresonanztomografischen Studie, die 71 Tage nach der Infektion durchgeführt worden war [30], deuten die Entwicklung chronischer Herzprobleme einschliesslich Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen an. Durch die Beeinflussung der endothelialen Funktion und die Gefässentzündung kann SARS-CoV-2 das Risiko für eine arterielle Hypertonie sowie thromboembolische Ereignisse einschliesslich Myokardinfarkt und Schlaganfall erhöhen. Viele Menschen berichten nach einer COVID-19-Infektion über chronische Müdigkeit, Thoraxschmerzen, Dyspnoe und/oder Palpitationen. Daher besteht bei diesem Patientenkollektiv die Notwendigkeit einer sorgfältigen kardialen Standortbestimmung und die Implementierung eines kardialen Follow-ups.

## Rheumatologische und immunologische Langzeitschäden

Neben kardialen und neurologischen Auffälligkeiten werden bei Personen mit Long COVID persistierende Myalgien, Arthralgien und eine Sicca-Symptomatik beklagt [31], zum Teil begleitet von einer (leichten) CRP-Erhöhung.

Ähnliche Initialsymptome finden sich auch bei rheumatischen Erkrankungen wie z.B. Konnektividen, Vaskulitiden oder Arthritiden, was die Unterscheidung von Long COVID von einer Autoimmunerkrankung erschweren kann. Die zugrundeliegende Pathophysiologie beim Long COVID scheint v.a. jedoch die Folge einer SARS-CoV-2-induzierten Mikroangiopathie und einer Dysregulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu sein [32, 28].

Keine Long-COVID-, sondern eine Post-COVID-19-getriggerte Erkrankung stellt das multisystemische inflammatorische Syndrom (MIS) bei Kindern und Jugendlichen dar (MIS-C), das zwei bis sechs Wochen nach COVID-19 auftritt und Ähnlichkeiten mit dem Kawasaki-Syndrom, einer Vaskulitis mittlerer Gefässe des Kindesalters, aufweist. Häufig Infekt-getriggert, präsentiert sich das Kawasaki-Syndrom klinisch mit Fieber (mind. 5d), beidseitiger Konjunktivitis, Schleimhautveränderungen («Erdbeerzunge»), einem Hautausschlag und zervikaler Lymphadenopathie. Unbehandelt entwickeln ca. 20 % der Kinder eine Koronaritis [33].

Das MIS-C ist definiert als hospitalisationspflichtige Erkrankung mit Fieber, erhöhter humoraler Entzündungsaktivität und Multiorganfunktionsstörung im Kontext einer Ausschlussdiagnose [34]. Im Gegensatz zum Kawasaki-Syndrom sind die Kinder älter (>5 Jahre), weisen häufiger eine gastrointestinale Beteiligung auf und präsentieren sich bereits initial mit Herzversagen oder im kardiogenen Schock [35]. Erst kürzlich wurde dieses Krankheitsbild auch bei jungen Erwachsenen beschrieben (MIS-A). Laborchemisch zeigt sich i.d.R. eine starke Erhöhung von CRP, Ferritin, D-Dimeren und Interleukin-6 [36]. Interessanter-

weise waren bei ca. 30 % der Erwachsenen und 45 % der Kinder mit MIS die SARS-CoV-2-PCR- und -Antigentests negativ bei positivem Nachweis von Anti-SARS-CoV-2-Antikörpern (AK) [36]. Pathophysiologisch spielen Mikroangiopathie, Dysregulation des Immunsystems mit auch Aktivierung der Komplement- und Gerinnungskaskaden eine Rolle. Kürzlich wurde eine gesteigerte, post-infektiöse Autoreaktivität gegenüber Antigenen diverser betroffener Organsysteme beschrieben. An bekannten Auto-AK wurden lediglich Anti-La-IgG (assoziiert mit Sjögren-Syndrom und systemischem Lupus erythematosus) und Anti-Jo-IgG (assoziiert mit Antisynthetasesyndrom) detektiert [37].

Zur Behandlung des MIS wurden bisher v.a. hochdosierte Kortikosteroide, intravenöse Immunglobuline und zytokininhibierende Therapien wie z.T. Anti-IL-6R zusammen mit Antikoagulation erfolgreich eingesetzt [38, 39].

## Dermatologische Manifestationen

Im akuten Stadium der Krankheit werden vor allem paravirale Exantheme beobachtet, die mit verschiedenen Morphologien auftreten (morbilliform, varizelliform, urtikariell, makulopapulös, usw.) [40, 41]. Diese sind nicht spezifisch und werden bei vielen viralen Infektionen gesehen. Besondere kutane Manifestationen von COVID sind die Pernio-artige Hautveränderungen, die an Frostbeulen erinnern, und die vor allem bei Gesunden mit negativen PCR- und serologischen Befunden auftreten [42]. Vermutet wird entweder eine verspätete Antikörper-Antwort, dass die virale Last zu niedrig war, um Antikörper zu induzieren, oder dass diese Personen eine frühe und robuste Typ-1-Interferon-Antwort entwickeln, die die virale Replikation unterdrückt [43, 44]. Wahrscheinlich in Zusammenhang mit dem Hyperkoagulabilitätsstatus bei COVID-19 werden auch Livedo reticularis/racemosa und Vasculitis beobachtet. In der bisher einzigen Studie über

dermatologische Manifestationen bei Long COVID hatten 7% der Pernio-like-Patientinnen und -Patienten persistierende Hautveränderungen über 60 Tage, während die anderen Ausschläge nach ein bis zwei Wochen bis zu einem Monat regredient waren [45]. Beschrieben wurden auch Haarausfall im Sinn eines reaktiven telogenen Effluviums [46] oder Stress-bedingte Alopecia areata [47].

Bei schweren Verläufen mit Aufenthalt auf der Intensivstation kann es zusätzlich zu Hautnekrosen und Dekubitus als Komplikationen kommen. Auch diese müssen im Verlauf entsprechend behandelt werden. Eine Hautuntersuchung sollte daher auch bei Long-COVID-Erkrankten nicht fehlen.

## Folgeschäden an der Niere

Die Nieren sind neben der Lunge ein wichtiges Zielorgan von SARS-CoV-2. Dabei reicht das Spektrum der Nierenbeteiligung von subklinischen Urinbefunden bis zum schweren dialysepflichtigen akuten Nierenversagen (ANV) [48]. Das Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz verschlechtert das Patienten-Outcome signifikant, ist die Mortalität doch bis um das 10-Fache erhöht.

Personen mit bereits bekannter schwerer, chronischer Niereninsuffizienz (CNI) sind aufgrund der hohen Häufigkeit von Komorbiditäten wie Bluthochdruck oder Diabetes anfällig für eine schwer verlaufende COVID-19-Erkrankung.

Bei Personen ohne vorbekannte CNI erholen sich die Nieren zwar in den meisten Fällen, die langfristigen Auswirkungen bleiben jedoch noch unklar. Aus unseren Erfahrungen mit ANV anderer Genese wissen wir, dass, unabhängig von der Ursache dieses ANV, langfristig sowohl eine erhöhte renale Morbidität als auch ein erhöhtes Risiko für nicht-renale, insbesondere kardiovaskuläre und neurologische Erkrankungen bestehen. Ferner ist das Risiko für die Progression zu einer CNI deutlich erhöht [49].

**Tabelle 1.** Mögliche Folgesymptome und Organschäden bei Post-COVID- und bei Long-COVID-Syndrom

Organ	Symptome	Mögliche zugrundeliegende Ursache
Lunge	Dyspnoe Husten	Bronchiale Obstruktion Organisierende Pneumonie Bronchiale Hyperreagibilität Lungenfibrose
Neurologisch	Fatigue Kopfschmerzen	Chronic-Fatigue-Syndrom
Kardiologisch	Thoraxschmerzen Arrhythmien	Peri-Myokarditis, akutes Koronarsyndrom, Lungenembolie, Arrhythmien
Rheumatologisch/ immunologisch	Fatigue	Post-COVID (MIS-A)
Dermatologisch	Frostbeulen-ähnliche Läsionen Haarausfall Hautnekrosen	Alopecia, Dekubitus nach schwerem Krankheitsverlauf
Nephrologisch	Oft keine Symptome Müdigkeit (Anämie)	Nierenfunktionseinschränkung, Bluthochdruck, renale Anämie

Die KDIGO (Kidney Diseases Improving Global Outcome)-Leitlinien [50] empfehlen daher, dass Menschen mit ANV nach drei Monaten untersucht werden, um festzustellen, ob sich das ANV definitiv erholt hat oder ob eine CNI neu aufgetreten ist, bzw. es zur Progression einer vorbestehenden CNI gekommen ist. Deswegen sollten unseres Erachtens alle Betroffenen mit einem schweren Covid-19-Verlauf bezüglich Nierenfunktion nachuntersucht werden.

## Schlussfolgerung

Die mittel- und langfristigen Folgen nach einer akuten COVID-19-Infektion können vielfältig sein und die genaue zeitliche Entwicklung dieser Folgeerscheinungen bzw. Reversibilität ist noch nicht abzuschätzen. Aufgrund der grossen Anzahl von Betroffenen in einer aktuell unkontrollierten Pandemiesituation muss eine interdisziplinäre Betreuung dieser Erkrankten gewährleistet werden. Zudem ist eine bessere Charakterisierung und Beobachtung im Rahmen von systematischen Kohortenstudien wichtig, um das Erkrankungsspektrum des Long-COVID-Syndroms besser zu verstehen und neue Therapieansätze zu prüfen [14]. Zur Betreuung von Long-COVID-Erkrankten werden aktuell schweizweit Long-COVID-Zentren oder -Kliniken gemäss internationalen Vorschlägen etabliert [51]. In Bern bietet die Inselgruppe ein solches interdisziplinäres Long-COVID-Zentrum an. Zudem braucht es dringend Empfehlungen zur Behandlung von Menschen mit Long COVID, um deren Symptomatik und Prognose zu verbessern [52].

## Bibliografie

1. Tsui PT, Kwok ML, Yuen H, Lai ST. Severe acute respiratory syndrome: Clinical outcome and prognostic correlates. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(9):1064–1069. DOI: 10.3201/eid0909.030362.
2. Hui DS, Wong KT, Ko FW, et al. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest.* 2005;128(4):2247–2261. DOI: 10.1378/chest.128.4.2247.
3. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(8):523–534. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.81.
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
5. Torres Acosta MA, Singer BD. Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: Implications for an ageing population. *Eur Respir J.* 2020;56(3):2002049. DOI: 10.1183/13993003.2002049-2020.
6. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364(14):1293–304. DOI: 10.1056/nejmoa1011802.
7. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med.* 2021;27(1):28–33. DOI: 10.1038/s41591-020-01202-8.
8. National Institute for Health and Care Excellence, Practitioners RC of G, Scotland HI. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE Guidel. 2020.

## Lernfragen

1. Was ist ein Long COVID? (Mehrfachauswahl)
  - a) Eine schwerwiegende COVID-Erkrankung mit ARDS
  - b) Eine über Wochen oder Monate dauernde pulmonale oder extrapulmonale Symptomatik
  - c) Eine Einschränkung einer Organfunktion nach abgeklungenem Virusinfekt
  - d) Eine mögliche Folge nach mildem Infekt
  - e) Eine mögliche Folge nach schwerem Infekt
2. Für Long COVID gibt es... (Mehrfachauswahl)
  - a) klare Therapieempfehlungen.
  - b) eine internationale Definition.
  - c) keine Behandlung.
  - d) laufende Studien.
  - e) spezialisierte Long-COVID-Zentren.
9. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603–605. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.
10. Ebner L, Funke-Chambour M, von Garnier C, Ferretti G, Ghaye B, Beigelman-Aubry C. Imaging in the aftermath of COVID-19: what to expect. *Eur Radiol.* 2020;1–3. DOI: 10.1007/s00330-020-07465-6.
11. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Respir Med.* 2020;S2213-2600(20)30222-8.
12. 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.
13. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, et al. Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge. *JAMA Netw Open.* 2021;4(1):e2036142.
14. Guler SA, Ebner L, Beigelman C, et al. Pulmonary function and radiological features four months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur Respir J.* 2021; :2003690. DOI: 10.1183/13993003.03690-2020.
15. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220–232. 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
16. Cramer GAG, Bielecki M, Züst R, Buehrer TW, Stanga Z, Deuel JW. Reduced maximal aerobic capacity after COVID-19 in young adult recruits, Switzerland, May 2020. *Eurosurveillance.* 2020;25(36):2001542. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.36.2001542.
17. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, Tonia T, Wilson KC, Troosters T. COVID-19: Interim guidance on rehabilitation in the hospital and post-hospital phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force. *Eur Respir J.* 2020;56(6):2002197. DOI: 10.1183/13993003.02197-2020.
18. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, et al. Persistent post-COVID-19 inflammatory interstitial lung disease: An observational study of corticosteroid treatment. *Ann Am Thorac Soc.* 2021. DOI: 10.1513/annalsats.202008-1002oc.
19. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med.* 2020 Aug;8(8):807–815.
20. Katz BZ, Collin SM, Murphy G, et al. The international collaborative on fatigue following infection (COFFI). *Fatigue Biomed Heal Behav.* 2018;6(2):106–121. DOI: 10.1080/21641846.2018.1426086.

21. Stormorken E, Jason LA, Kirkevold M. From good health to illness with post-infectious fatigue syndrome: a qualitative study of adults' experiences of the illness trajectory. *BMC Fam Pract.* 2017;18(1):49. DOI: 10.1186/s12875-017-0614-4.
22. Townsend L, Dyer AH, Jones K, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One.* 2020;15(11):e0240784. DOI: 10.1371/journal.pone.0240784.
23. Braley TJ, Chervin RD. Fatigue in multiple sclerosis: Mechanisms, evaluation, and treatment. *Sleep.* 2010;33(8):1061–1067. DOI: 10.1093/sleep/33.8.1061.
24. Cairns R, Hotopf M. A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occup Med (Chic Ill).* 2005;55(1):20–31. DOI: 10.1093/occmed/kqi013.
25. Bundesamt für Gesundheit. Coronavirus: Situation Schweiz. BAG; Bern.; 2021. <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov/situation-schweiz-und-international.html>; letzter Zugriff: 22.03.2021.
26. Krittanawong C, Virk HUH, Narasimhan B, Wang Z, Narasimhan H, Zhang HJ, Sun T MF. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular risk: A meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;4:527–528.
27. Messerli FH, Messerli FH, Messerli FH, Siontis GCM, Rexhaj E. COVID-19 and renin angiotensin blockers: current evidence and recommendations. *Circulation.* 2020;141(25):2042–2044. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047022.
28. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017–1032. DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3.
29. Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, Abbott JD, Messerli FH, Bhatt DL. Special Article – Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(5):682–689. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.05.013.
30. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1308. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
31. Dennis A, Wamil M, Kapur S, et al. Multi-organ impairment in low-risk individuals with long COVID. *medRxiv.* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.20212555>.
32. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
33. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(17):e927–e999. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000484
34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020. <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>; letzter Zugriff: 22.03.2021.
35. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;324(3):259–269.
36. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection – United Kingdom and United States, March–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(40):1450–1456. DOI: 10.15585/mmwr.mm6940e1.
37. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Cell.* 2020;183(4):982–995.e14. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.034.
38. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest.* 2020;130(11):5967–5975. DOI: 10.1172/JCI1140970.
39. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, et al. The Immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell.* 2020;183(4):968–981.e7. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.016.
40. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(4):1118–1129. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.06.1016.
41. Lee DS, Mirmirani P, McCleskey P, Mehrpouya M, Gorouhi F. Cutaneous manifestations of COVID-19: a systematic review and analysis of individual patient-level data. *Dermatol Online J.* 2020;26(12):13030/qt7s34p8rw. PMID: 33423412.
42. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, et al. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: A case series of 318 patients from 8 countries. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):486–492. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.05.109.
43. Rizzoli L, Collini L, Magnano M, et al. Chilblain-like lesions during the COVID-19 pandemic: a serological study on a case series. *Br J Dermatol.* 2020;183(4):782–784. DOI: 10.1111/bjd.19348.
44. Hubiche T, Cardot-Leccia N, Le Duff F, et al. Clinical, laboratory, and interferon-alpha response characteristics of patients with Chilblain-like lesions during the COVID-19 pandemic. *JAMA Dermatol.* 2021;157(2):202–206. DOI: 10.1001/jama Dermatol.2020.4324.
45. McMahon DE, Gallman AE, Hruza GJ, et al. Long COVID in the skin: a registry analysis of COVID-19 dermatological duration. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(3):313–314. DOI: 10.1016/s1473-3099(20)30986-5.
46. Moreno-Arrones OM, Lobato-Berezo A, Gomez-Zubiaur A, et al. SARS-CoV-2-induced telogen effluvium: a multicentric study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;35(3):e181–e183. DOI: 10.1111/jdv.17045.
47. Flvenson D. COVID-19: association with rapidly progressive forms of alopecia areata. *Int J Dermatol.* 2021;60(1):127. DOI: 10.1111/ijd.15317.
48. Kellum JA, van Till JWO, Mulligan G. Targeting acute kidney injury in COVID-19. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(10):1652–1662. DOI: 10.1093/ndt/gfaa231.
49. Sato Y, Takahashi M, Yanagita M. Pathophysiology of AKI to CKD progression. *Semin Nephrol.* 2020;40(3):328. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2020.01.011.
50. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International.* 2012;2,1. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>; letzter Zugriff: 22.03.2021.
51. Brigham E, O'Toole J, Kim SY, et al. The Johns Hopkins Post-Acute COVID-19 Team (PACT): A multidisciplinary, collaborative, ambulatory framework supporting COVID-19 survivors. *Am J Med.* 2021:S0002–9343(20)31174–8. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.12.009.
52. Gorna R, MacDermott N, Rayner C, et al. Long COVID guidelines need to reflect lived experience. *Lancet.* 2020;397(10273):455–457. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32705-7.

#### Historie

Manuskript eingereicht: 10.02.2021

Manuskript angenommen: 19.03.2021

#### Interessenskonflikte

Es bestehen keine Interessenskonflikte.

#### PD Dr. med. Manuela Funke-Chambour

Universitätsklinik für Pneumologie und Allergologie  
Inselspital Bern  
Freiburgstrasse 18  
3010 Bern

manuela.funke-chambour@insel.ch

1. Antworten b), c), d) und e) sind richtig.  
2. Antworten d) und e) sind richtig.

Antworten zu den Lernfragen