

# Post COVID-19 / Long COVID

Elham Khatamzas

Oberärztin Infektiologie  
Infektions- und Tropenmedizin  
Universitätsklinikum Heidelberg

14. Juli 2021

# Long-COVID

## Prolongierte Symptomatik

- 12 Wochen nach akuter SARS-CoV-2 Infektion
- ohne alternative Diagnose
- Symptomenkomplex: überlappend, fluktuierend,
- jedes Organsystem betreffend

**Unbekannt:** Definition, Prävalenz, Risikofaktoren,  
Pathogenese, Therapie, Prognose....

## Vorbekannt

- Post-virale Syndrome nach SARS, Ebola, Chikungunya, EBV
- SARS-CoV-1 Epidemie Überlebende:  
Lungenfunktion, psychologische Probleme, chronic fatigue
- Influenza Überlebende nach 1918 Pandemie – Long Flu Sufferers

**COVID-19 guideline scope: management of  
the long-term effects of COVID-19**



Tim Vernon/Science Photo Library

**Stellungnahme**  
**der Leitliniengruppe „Post-COVID“ auf Anfrage der Arbeitsgemeinschaft**  
**der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)**  
**zur Anhörung zu den Folgen von COVID-19 im Ausschuss für Gesundheit**  
**am 07.06.2021**

- **„post-akut“ COVID-19 bzw. alternativ als „weiterbestehende COVID-19 Erkrankung“**
- Alle Symptome, die innerhalb von 5-12 Wochen nach einem erstmalig positiven Test-Nachweis neu auftreten und oder persistieren

**Stellungnahme  
der Leitliniengruppe „Post-COVID“ auf Anfrage der Arbeitsgemeinschaft  
der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)  
zur Anhörung zu den Folgen von COVID-19 im Ausschuss für Gesundheit  
am 07.06.2021**

**Post-COVID-19-Syndrom** nach einem Zeitraum von 12 Wochen

Sind die Symptome 12 Wochen und länger nach erstmaligem Test-Nachweis noch vorhanden, spricht man von einem Post-COVID-19-Syndrom.

**Stellungnahme  
der Leitliniengruppe „Post-COVID“ auf Anfrage der Arbeitsgemeinschaft  
der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)  
zur Anhörung zu den Folgen von COVID-19 im Ausschuss für Gesundheit  
am 07.06.2021**

**Long-COVID-19-Syndrom** bezeichnet den symptomatischen Verlauf ab Woche 4 bis über Woche 12 hinaus.

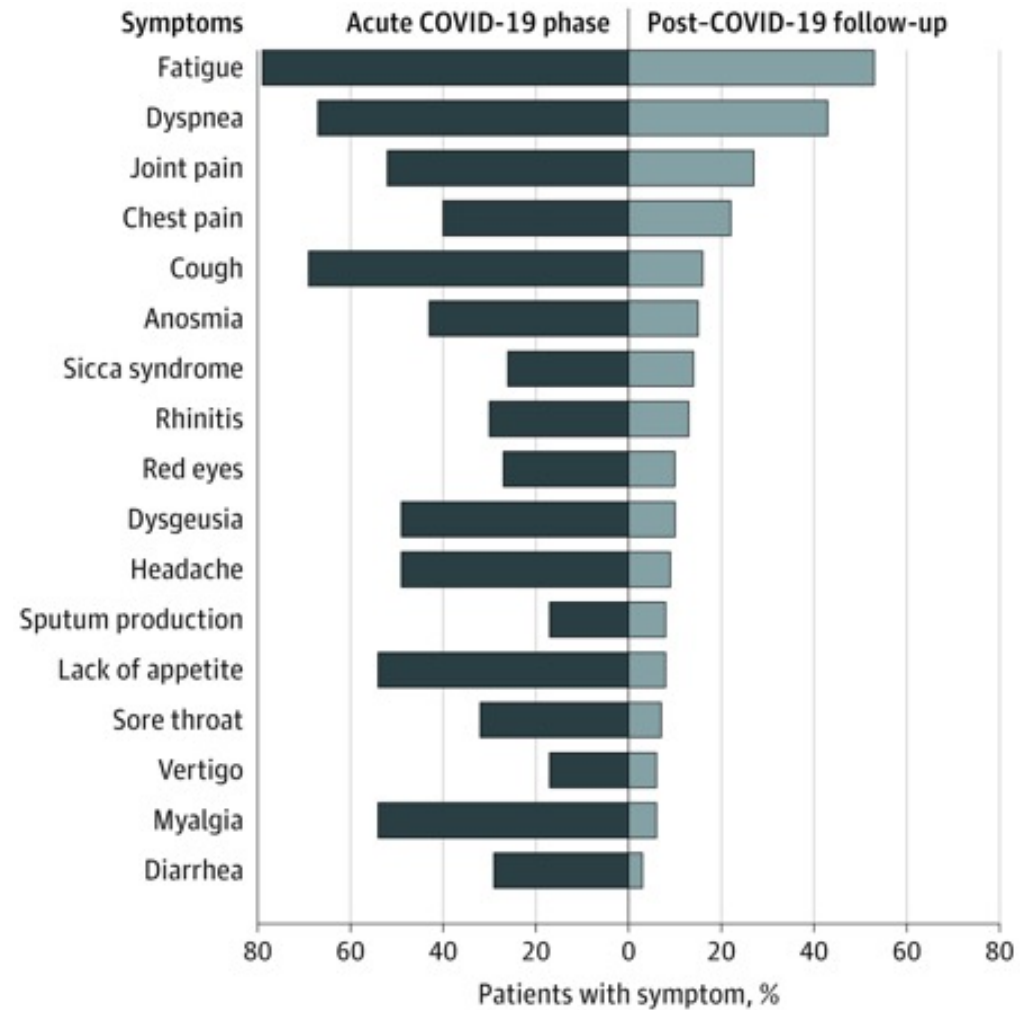
# Post COVID

143 post-stationäre Patienten

- 20% Beatmung

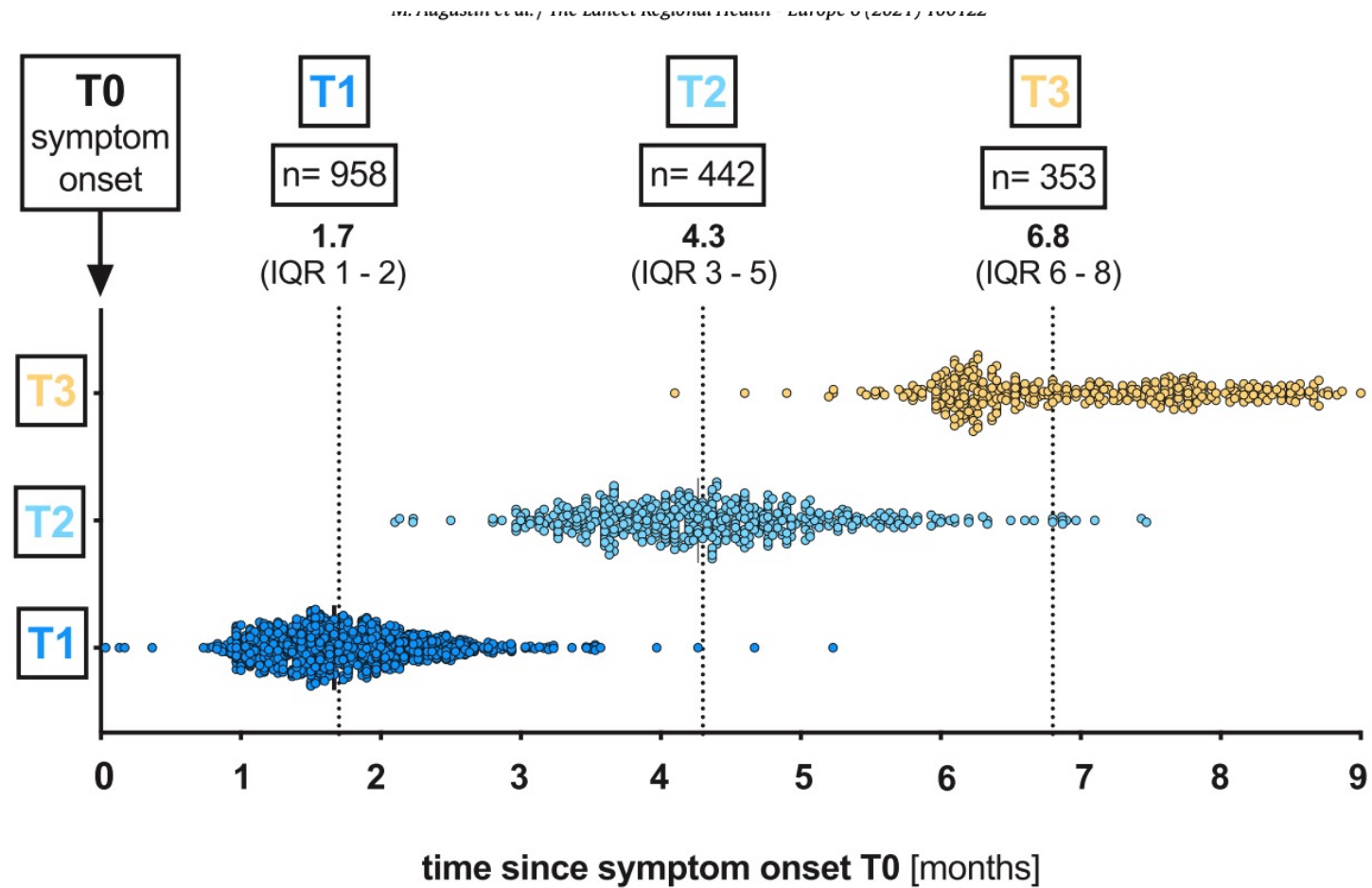
Mean 60 Tage nach Erstdiagnose

- asymptomatisch: 12.6%
- 1-2 Symptome: 32%
- $\geq 3$  Symptome: 55%



# Häufigkeit Köln

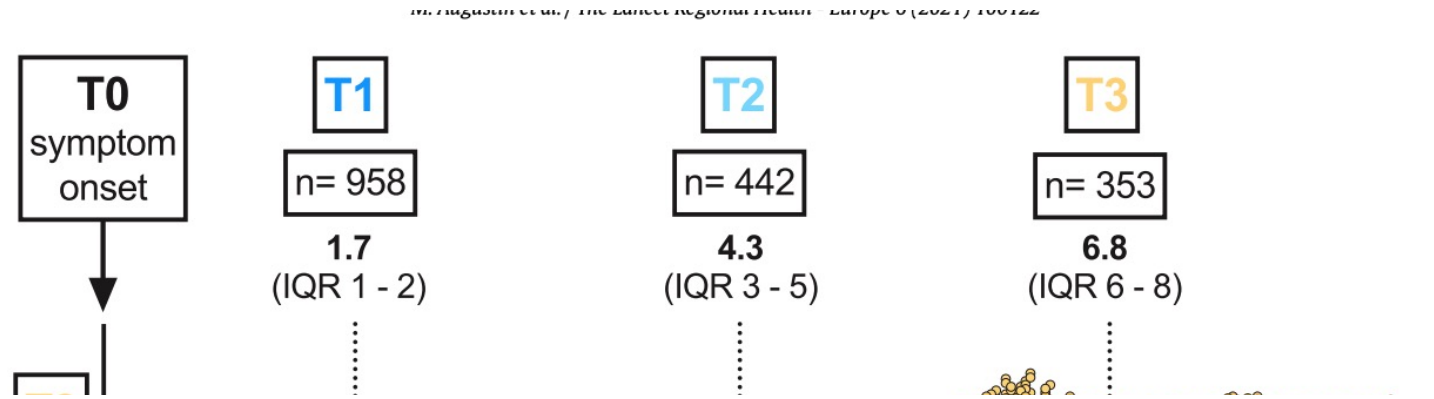
## Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study



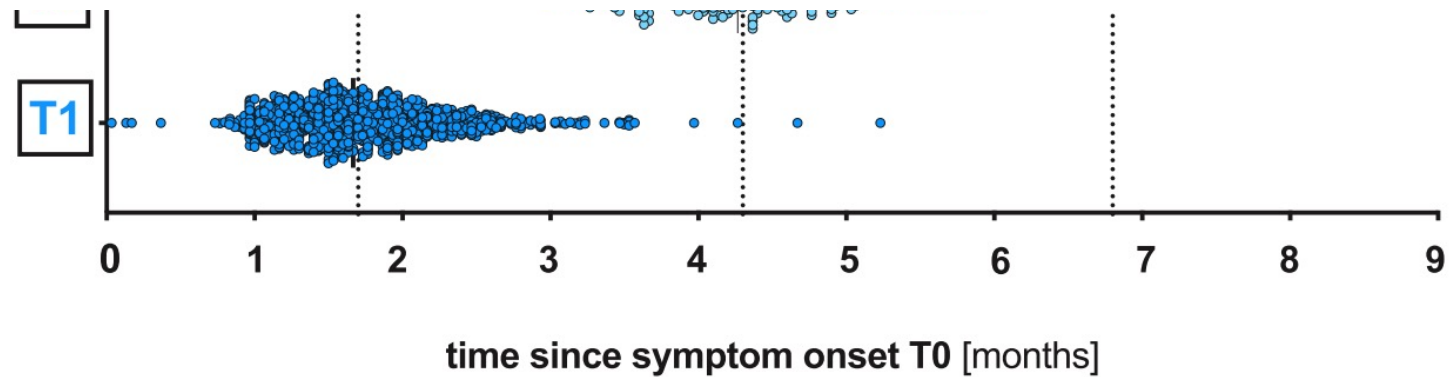
M. Augustin et al. / The Lancet Regional Health - Europe 6 (2021) 100122

# Häufigkeit

Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study



4 Monate n=442 8,6% Luftnot, 12,4% Anosmie, 11,1% Ageusie, 9,7% fatigue





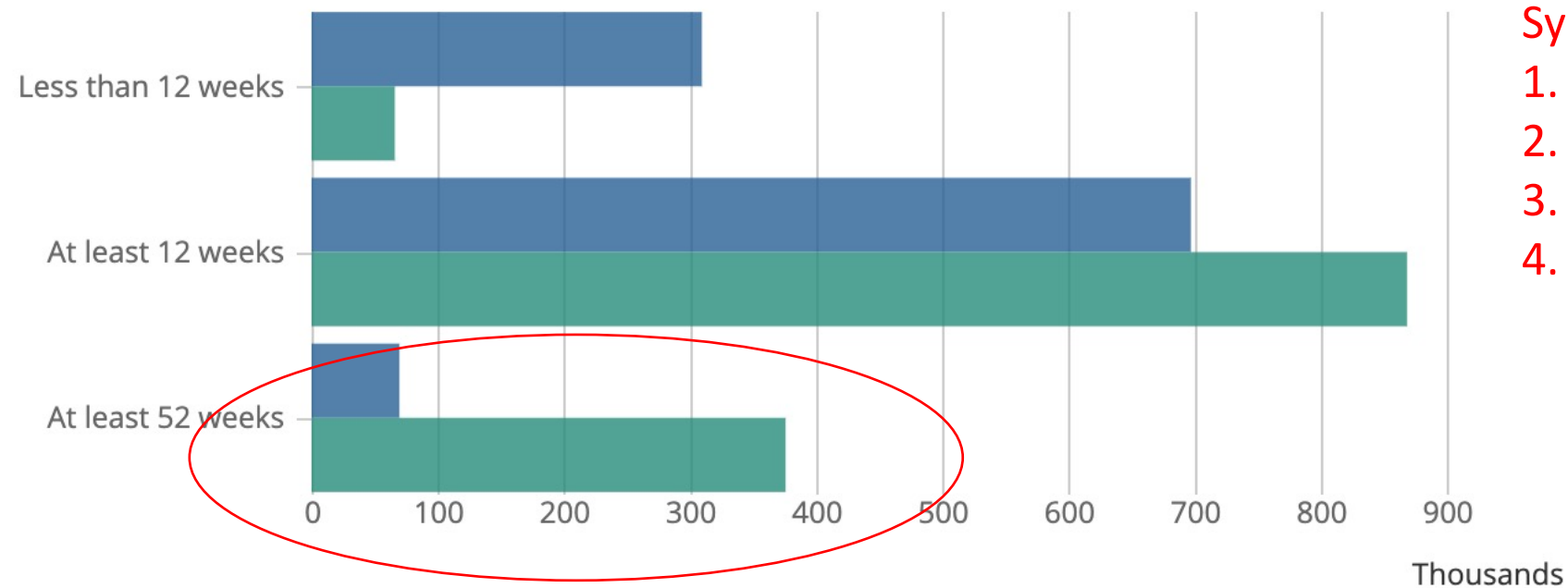
# Häufigkeit

- Von den Barmer-Versicherten, die von Januar bis März 2021 zunächst wegen Corona krankgeschrieben waren, waren mindestens 6,3 Prozent anschließend wegen Post-Covid arbeitsunfähig...
- So seien 47 Prozent der wegen Post-Covid Krankgeschriebenen zuvor nicht wegen einer Covid-19-Infektion arbeitsunfähig gewesen. In diesen Fällen habe zuvor vermutlich eine asymptomatische Erkrankung vorgelegen.

# ONS UK data (4<sup>th</sup> June 2021)

Number of people with self-reported long COVID by duration, UK, 6 March 2021 and 2 May 2021

■ Data to 6 March 2021   ■ Data to 2 May 2021



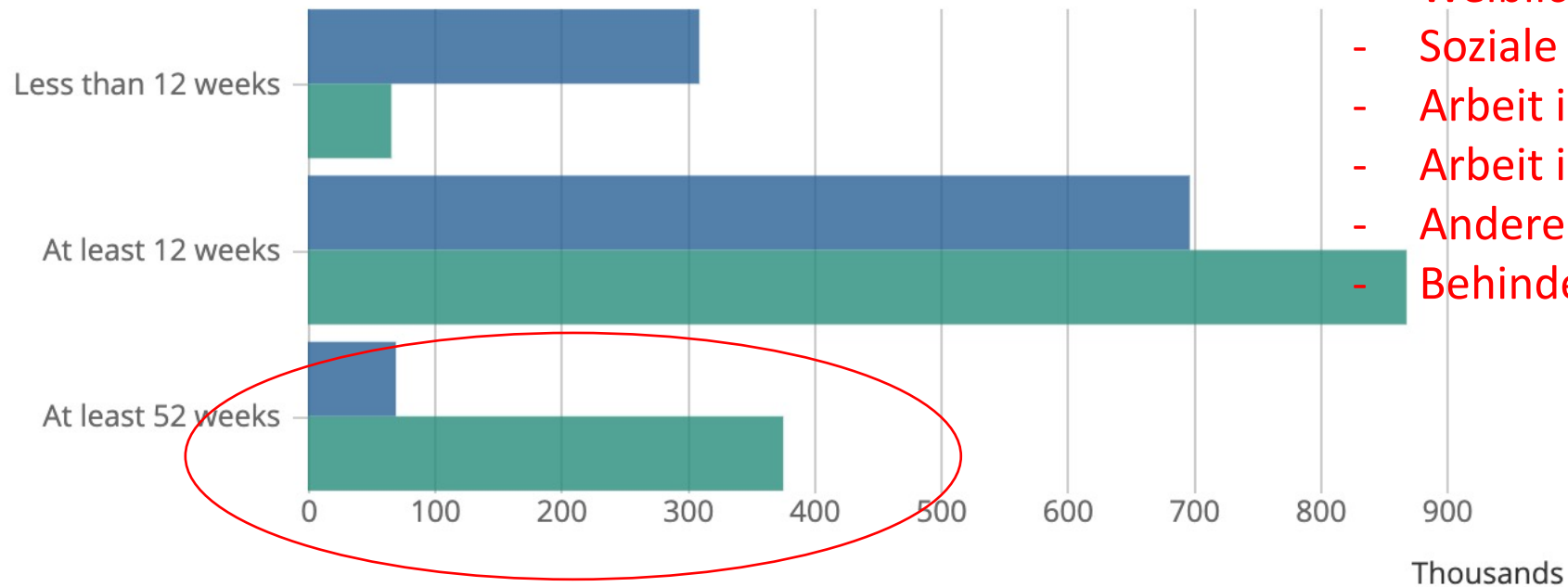
## Symptome

1. Fatigue
2. Kurzatmigkeit
3. Myalgien
4. Konzentrationsfähigkeit

# ONS UK data (4<sup>th</sup> June 2021)

Number of people with self-reported long COVID by duration, UK, 6 March 2021 and 2 May 2021

■ Data to 6 March 2021   ■ Data to 2 May 2021



## Risikofaktoren

- Alter 35-69 Jahre
- Weibliches Geschlecht
- Soziale Deprivation
- Arbeit im Gesundheitswesen
- Arbeit im Sozialwesen
- Andere chronische Erkrankung
- Behinderung

Niedriger in Asians



OPEN

## Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients

Bjørn Blomberg<sup>1,2,3</sup>✉, Kristin Greve-Isdahl Mohn<sup>3,4</sup>, Karl Albert Brokstad<sup>5,6</sup>, Fan Zhou<sup>4</sup>,

# Risikofaktoren

- 312 Patienten in Bergen

  - 65 hospitalisiert

  - Nach 6 Monate

  - 61% symptomatisch assoziiert mit Erkrankungsschwere, erhöhte SARS-CoV-2 Antikörper und bekannte Lungenerkrankung

  - 52% (32/61) symptomatisch Alter 16-30 Jahre**

# Risikofaktoren

## OPEN Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients

**Table 4 | COVID-19 patient factors associated with increasing number of symptoms and higher fatigue score at 6-month follow-up—negative binomial regression analysis**

	Number of symptoms (0–13) <sup>a</sup>				Fatigue score (0–33) <sup>b</sup>			
	<i>n</i> (%)	RR (CI) <i>P</i> <sup>c</sup>	aRR (CI) <i>P</i> <sup>d</sup>	<i>n</i> (%) <sup>b</sup>	RR (CI) <i>P</i> <sup>c</sup>	aRR (CI) <i>P</i> <sup>d</sup>		
	<i>N</i> = 312			<i>N</i> = 293				
Female sex	160 (51%)	1.28 (0.95–1.73) 0.101	1.35 (1.01–1.81) <b>0.040</b>	149 (51%)	1.09 (1.01–1.16) <b>0.018</b>	1.09 (1.02–1.16) <b>0.014</b>	←	
Older age (by 10-year intervals)		1.18 (1.06–1.28) <b>&lt;0.001</b>	1.08 (0.98–1.19) 0.092		1.03 (1.01–1.05) <b>0.002</b>	1.00 (0.98–1.02) 0.924		
BMI		1.04 (1.01–1.08) <b>0.016</b>	1.00 (0.97–1.04) 0.876		1.01 (1.00–1.02) <b>0.048</b>	1.00 (0.99–1.01) 0.715		
Comorbidity								
Asthma/COPD	38 (12%)	2.00 (1.33–3.07) <b>0.001</b>	1.57 (1.05–2.37) <b>0.031</b>	37 (13%)	1.22 (1.11–1.34) <b>&lt;0.001</b>	1.14 (1.03–1.25) <b>0.008</b>	←	
Hypertension	35 (11%)	1.44 (0.93–2.30) 0.114		34 (12%)	1.13 (1.02–1.26) <b>0.017</b>	1.01 (0.90–1.13) 0.902		
Chronic heart disease	22 (7%)	1.70 (1.01–3.02) 0.057	1.23 (0.71–2.18) 0.460	21 (7%)	1.20 (1.06–1.35) <b>0.005</b>	1.08 (0.94–1.23) 0.295		
Rheumatic disease	20 (6%)	1.35 (0.77–2.50) 0.321		20 (7%)	1.15 (1.01–1.30) <b>0.038</b>	1.05 (0.92–1.18) 0.460		
Diabetes	13 (4%)	1.33 (0.67–2.87) 0.438		13 (4%)	1.14 (0.97–1.34) 0.098	1.06 (0.91–1.23) 0.445		
Immunosuppression	11 (4%)	1.18 (0.56–2.76) 0.679		10 (3%)	1.12 (0.93–1.34) 0.232			
Current or prior smoker	96 (31%)	1.18 (0.86–1.63) 0.305		95 (32%)	1.05 (0.97–1.12) 0.230			
Severity of initial illness		1.28 (1.14–1.44) <b>&lt;0.001</b>	1.17 (1.00–1.37) 0.062		1.08 (1.05–1.10) <b>&lt;0.001</b>	1.06 (1.02–1.10) <b>0.004</b>	←	
Days in hospital		1.02 (1.00–1.05) 1.016	0.99 (0.97–1.02) 0.525		1.01 (1.00–1.01) <b>0.002</b>	1.00 (0.99–1.00) 0.464		
Spike IgG titer at 2 months <sup>e</sup>		1.51 (1.26–1.81) <b>&lt;0.001</b>	1.25 (1.01–1.56) <b>0.037</b>		1.11 (1.07–1.16) <b>&lt;0.001</b>	1.07 (1.02–1.12) <b>0.009</b>	←	

, Kristin Greve-Isdahl Mohn<sup>3,4</sup>, Karl Albert Brokstad<sup>5,6</sup>, Fan Zhou<sup>4</sup>,

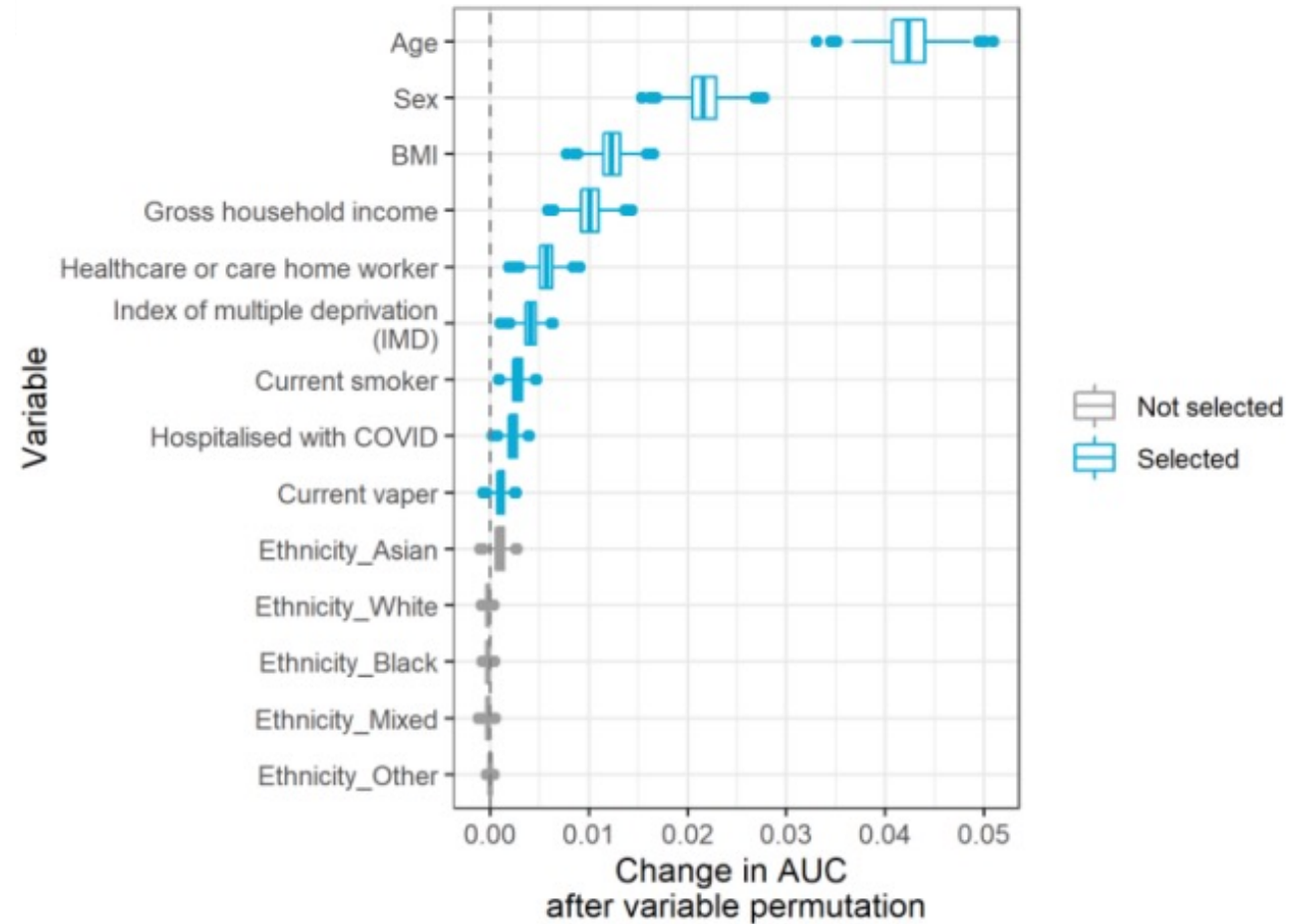
# Real-time Assessment of Community Transmission REACT 2 Studies

- Prospektive Kohorte Symptomatisch mit COVID-19
- 16<sup>th</sup> December 2020: >21% Symptome nach 5 Wochen
- 24<sup>th</sup> June 2021 508,707 Patienten Sep-Feb
  - 12 Wochen nach symptomatischer COVID Erkrankung
  - 37.7% mindestens ein Symptom
  - 14.8% mindestens 3 Symptome
  - **2 Mill Long COVID in UK**

[https://spiral.imperial.ac.uk/bitstream/10044/1/89844/2/REACT\\_long\\_covid\\_paper\\_FINAL.pdf](https://spiral.imperial.ac.uk/bitstream/10044/1/89844/2/REACT_long_covid_paper_FINAL.pdf)

# Risiko erhöht

- Weiblich
- Alter
- BMI
- Einkommen
- Arbeit Gesundheits-/Sozialwesen
- Deprivation
- Raucher
- Hospitalisierung



# Clusters an Symptomen Frühe Phase

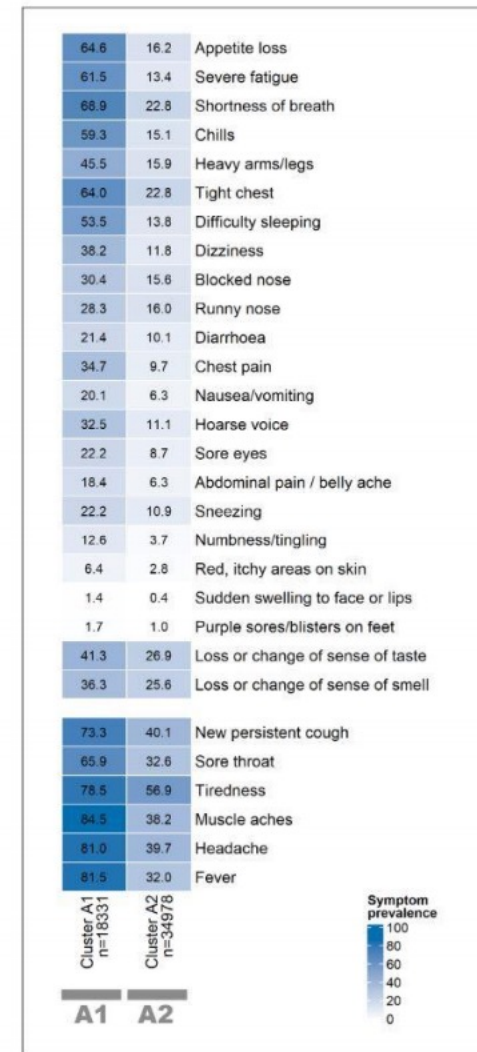
## A Multiple Symptome:

- Myalgien, Cephalgien, Fieber, Appetitlosigkeit, Husten, Luftnot

## B Wenige Symptome:

- Milde Symptome weniger prävalent

### Early symptom clusters



S  
O

### A1

**n=18,331**

High prevalence of all symptoms, especially muscle aches, headache, fever, appetite loss, cough, shortness of breath, and chills, at time of infection

### A2

**n=34,978**

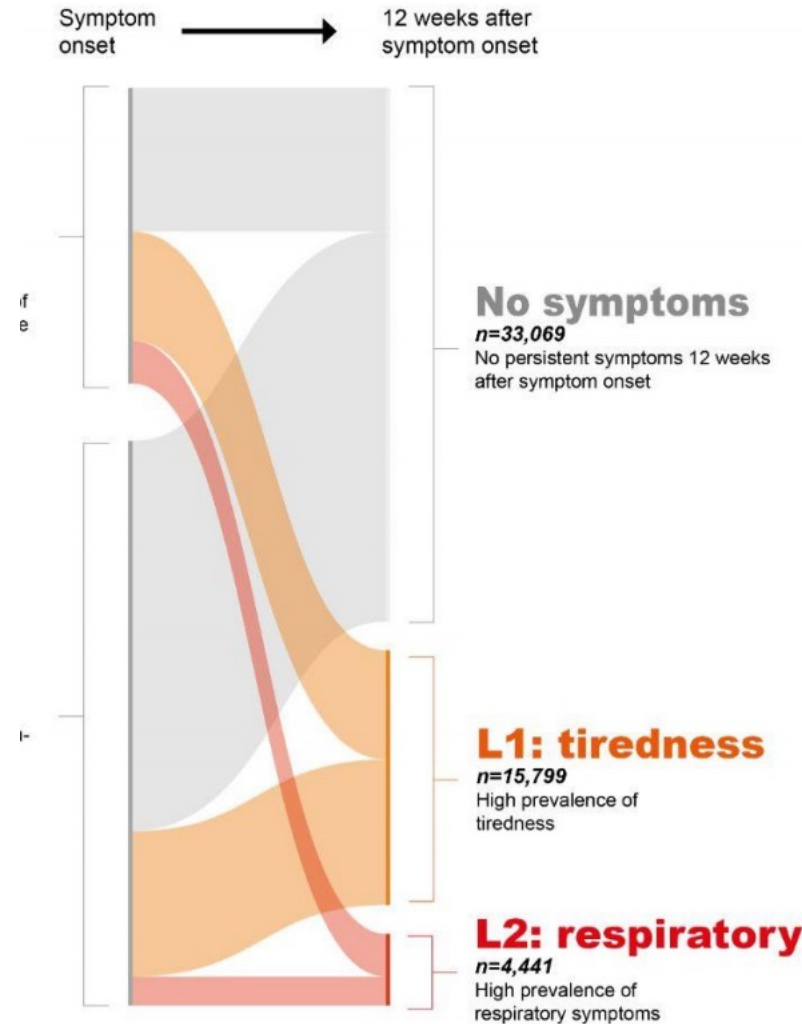
Lower prevalence of all symptoms, especially flu-like and respiratory, at time of infection



# Clusters an Symptomen Long Covid

**L1 Fatigue**

**L2 Respiratorisch**



## Symptom clusters at 12 weeks

7.1	9.0	Appetite loss
6.7	12.9	Severe fatigue
11.1	85.8	Shortness of breath
3.0	4.5	Chills
7.7	12.5	Heavy arms/legs
3.1	61.2	Tight chest
19.8	21.0	Difficulty sleeping
7.5	12.3	Dizziness
7.7	8.5	Blocked nose
7.2	6.0	Runny nose
3.6	3.7	Diarrhoea
3.0	20.9	Chest pain
2.0	3.2	Nausea/vomiting
5.0	9.1	Hoarse voice
7.5	9.1	Sore eyes
3.7	6.0	Abdominal pain / belly ache
5.7	5.0	Sneezing
5.1	7.9	Numbness/tingling
3.1	3.4	Red, itchy areas on skin
0.2	0.5	Sudden swelling to face or lips
0.8	0.9	Purple sores/blisters on feet
12.5	9.3	Loss or change of sense of taste
15.5	9.8	Loss or change of sense of smell
9.6	16.6	New persistent cough
7.7	8.8	Sore throat
50.8	29.1	Tiredness
18.7	23.7	Muscle aches
13.9	15.3	Headache
2.9	4.8	Fever

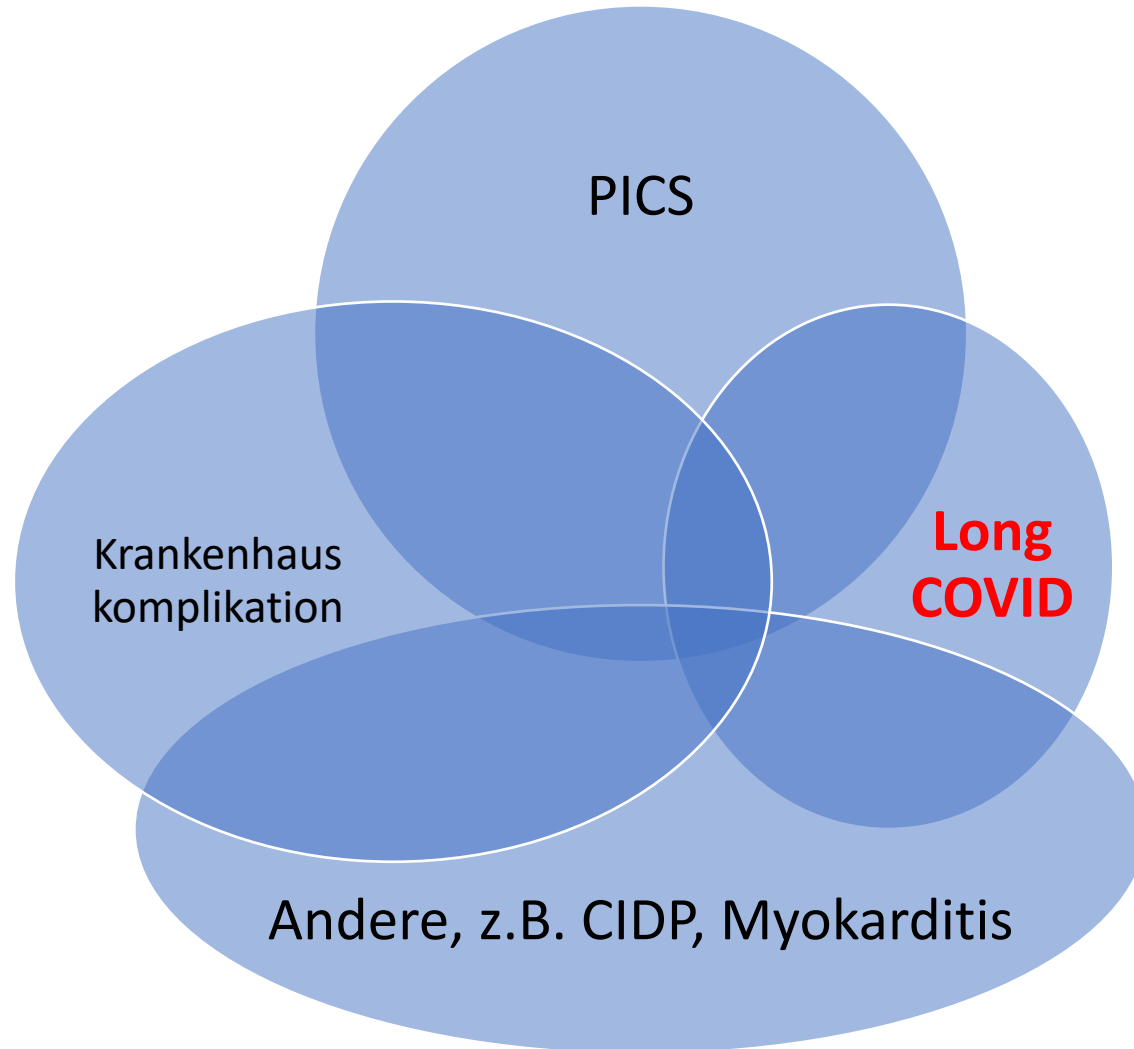
Cluster L1 n=15799  
Cluster L2 n=4441

**L1** **L2**

# Symptome nach COVID-19

Organsystem	Symptome
<b>Systemisch</b>	<b>Fatigue</b> , Fieber, post-exertional malaise ( <b>PEM</b> )
<b>Neuropsychiatrisch</b>	<b>Konzentrationsstörungen, Gedächtnisverlust, Schlafstörungen, Parästhesien,</b> Myelopathien, Neuropathien
<b>Kopf/HNO</b>	<b>Kopfschmerzen</b> , Schwindel, Geruchs/Geschmacksstörungen, Sehstörungen, Tinnitus, Halsschmerzen
<b>Endokrin</b>	Temperaturstörungen, Diabetes, SD
<b>Kardiovaskulär</b>	<b>Brustschmerzen</b> , Palpitationen, Hypertonie, Myo/Perikarditis, Arrhythmien, Posturales Orthostatisches Syndrome (POTS)
<b>Pulmonal</b>	<b>Luftnot</b> , Husten, ILD
<b>Muskulo-skeletal</b>	Myalgien, Arthralgien, <b>Kraftminderung</b>
<b>GI</b>	Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Appetitsverlust, Hepatitis

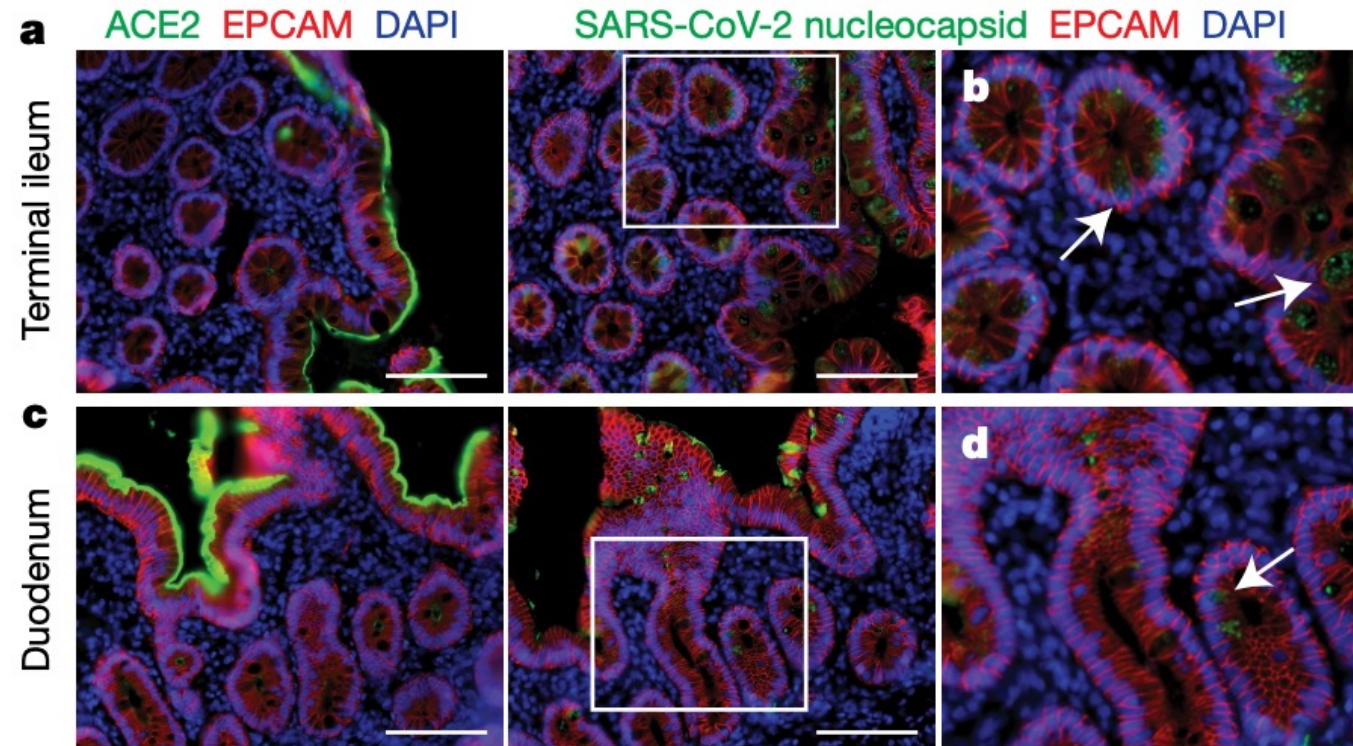
# Überlappung zu anderen COVID-19 Folgeerkrankungen



Long COVID  
**Unabhängig**  
von initialer  
Erkrankungsschwere/-verlauf

# Long COVID Pathogenesis

- Persistent viral reservoir
- Viral Ghost (fragments/remnants) → inflammation



Gaebler, C., Wang, Z., Lorenzi, J.C.C. *et al.*

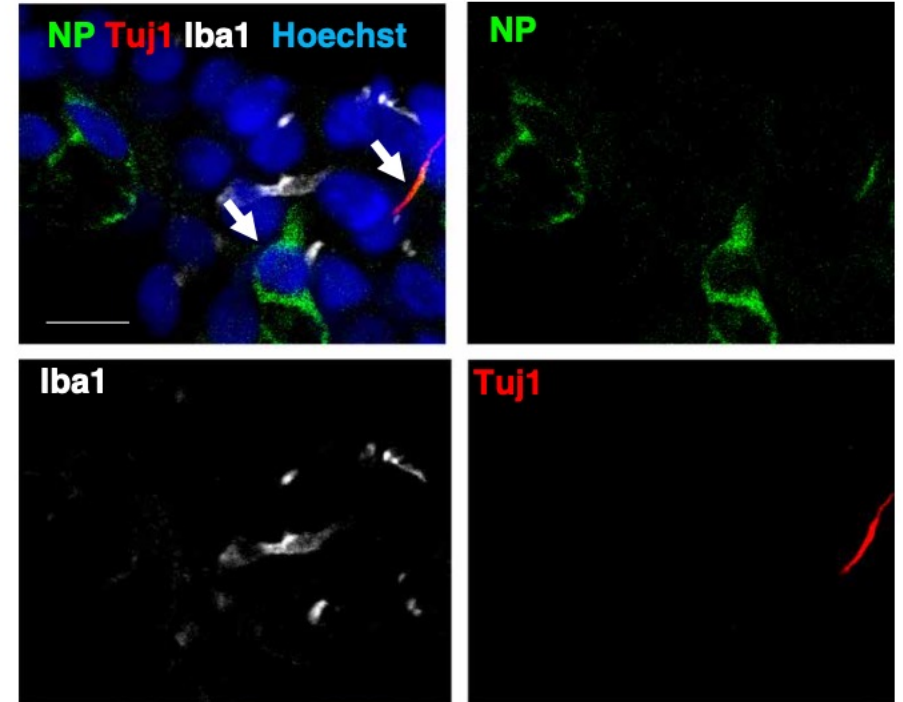
Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature* (2021).

Long COVID - Khatamnia <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03207-w>

# Long COVID Pathogenesis

- Persistent viral reservoir
- Viral Ghost (fragments/remnants) → inflammation

Post-COVID-19, case #10 with persistent signs



de Melo *et al.*, *Sci. Transl. Med.* **13**, eabf8396 (2021) 2  
June 2021

COVID-19 Vaccines und  
Long COVID

**NewScientist**

**Coronavirus vaccines may reduce or  
eliminate symptoms of long covid**

4<sup>th</sup> March 2021

***Some Long Covid Patients Feel Much  
Better After Getting the Vaccine***

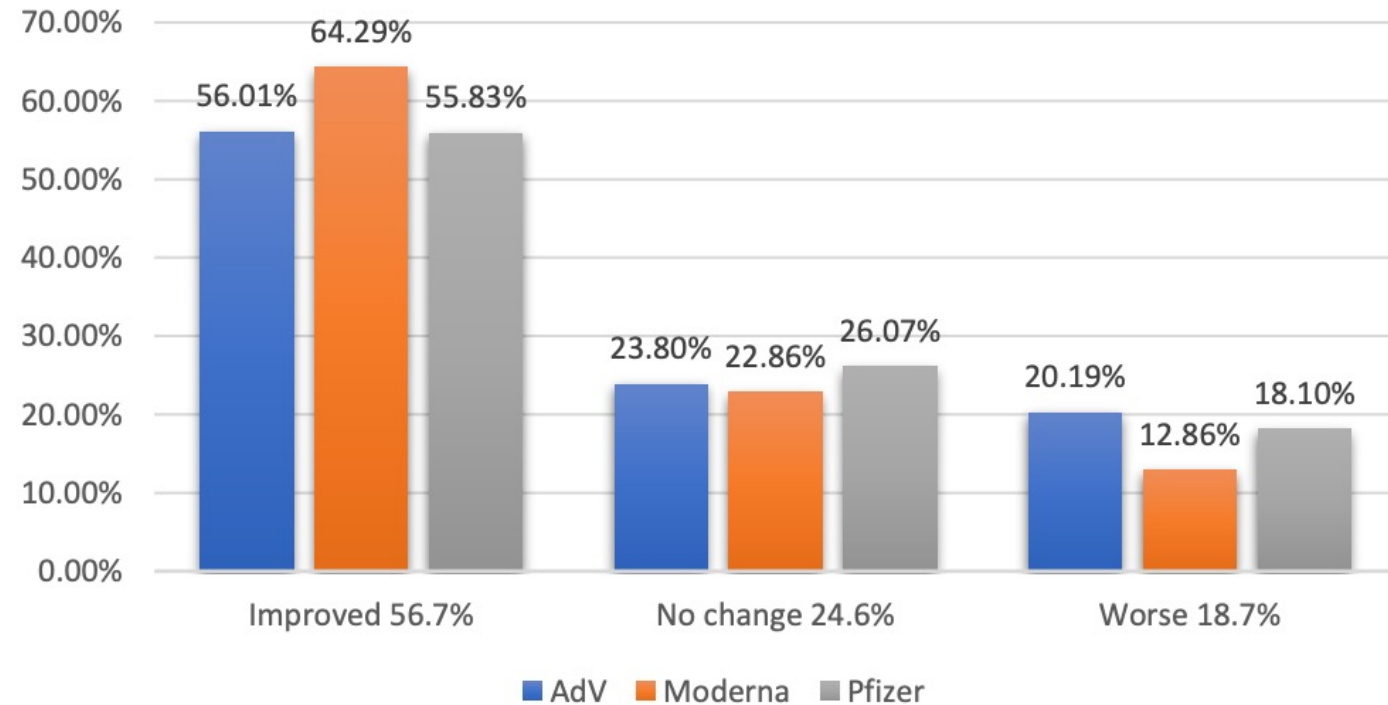
**The New York Times**

17<sup>th</sup> March 2021



## The impact of COVID vaccination on symptoms of Long Covid. An international survey of 900 people with lived experience

Schätzungen:  
1/3 profitieren von der Impfung



[https://3ca26cd7-266e-4609-b25f-](https://3ca26cd7-266e-4609-b25f-6f3d1497c4cf.filesusr.com/ugd/8bd4fe_a338597f76bf4279a851a7a4cb0e0a74.pdf)

[6f3d1497c4cf.filesusr.com/ugd/8bd4fe\\_a338597f76bf4279a851a7a4cb0e0a74.pdf](https://3ca26cd7-266e-4609-b25f-6f3d1497c4cf.filesusr.com/ugd/8bd4fe_a338597f76bf4279a851a7a4cb0e0a74.pdf)

# Long COVID Pathogenese

Autoantikörper

---

## **Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19**

---

<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03631-y> Eric Y. Wang<sup>1,16</sup>, Tianyang Mao<sup>1,16</sup>, Jon Klein<sup>1,16</sup>, Yile Dai<sup>1,16</sup>, John D. Huck<sup>1</sup>

SOLVING COVID

## **How the discovery of 'autoantibodies' could aid in the fight against 'long COVID'**

Wang, E.Y., Mao, T., Klein, J. *et al.* Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03631-y>



**Medikament schlägt an**

# **Durchbruch in Erlangen: Weltweit erster Patient mit Long-Covid-Syndrom erfolgreich geheilt**

von Redaktion nordbayern.de

2.7.2021, 15:02 Uhr

# Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms

Gerd Wallukat<sup>a,b,\*</sup>, Bettina Hohberger<sup>c</sup>, Katrin Wenzel<sup>b</sup>, Julia Fürst<sup>d</sup>, Sarah Schulze-Rothe<sup>b</sup>, Anne Wallukat<sup>b</sup>, Anne-Sophie Hönicke<sup>b</sup>, Johannes Müller<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Experimental and Clinical Research Center, Charité Campus Buch, Max-Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany*

<sup>b</sup> *Berlin Cures GmbH, Berlin; Germany*

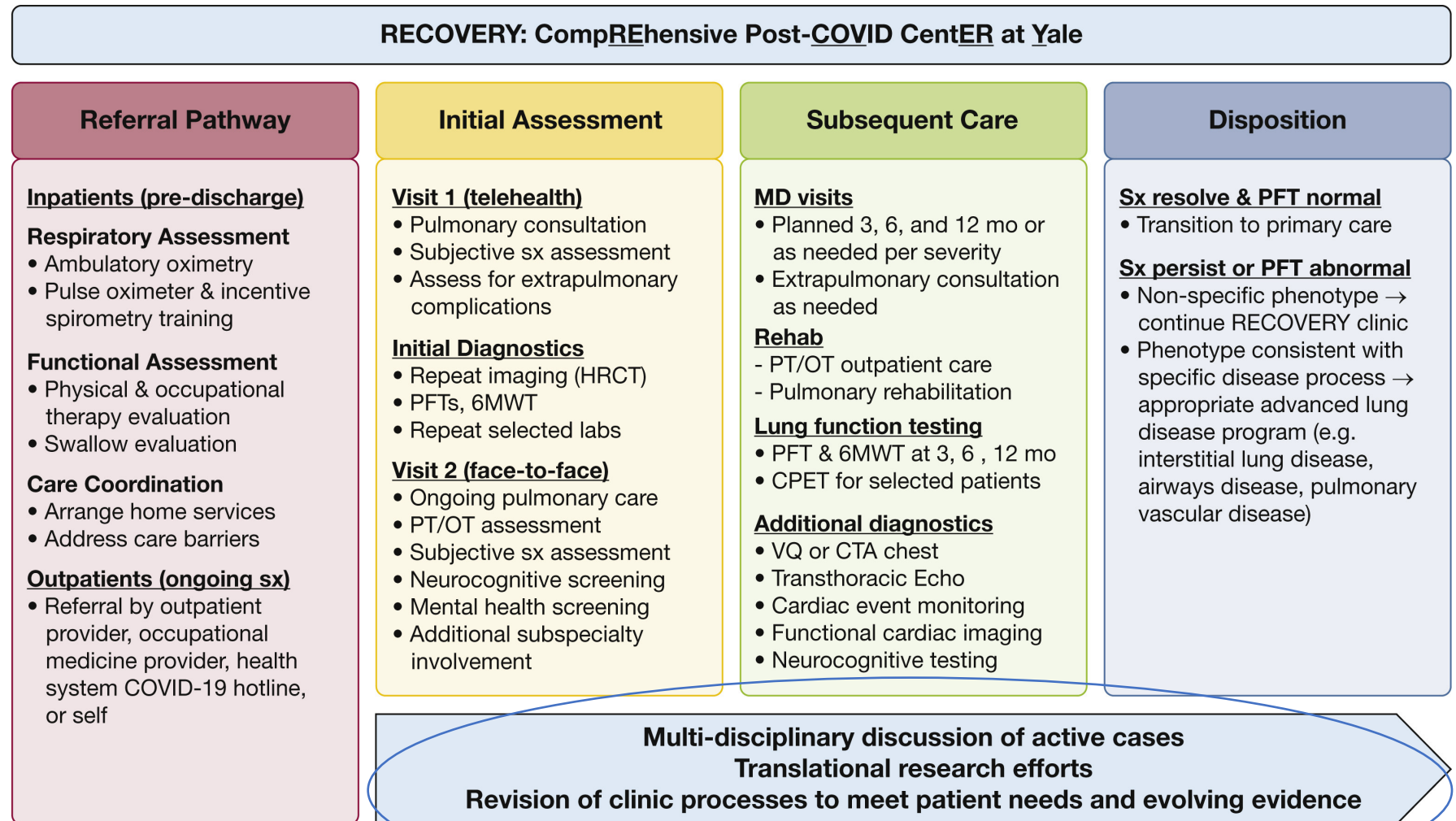
<sup>c</sup> *Department of Ophthalmology, University of Erlangen, Friedrich-Alexander-University of Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany*

<sup>d</sup> *Department of Medicine 1, University Hospital Erlangen, Erlangen, Germany*

- GPCR-fAAB Nachweis bei Chronic Fatigue, Demenz, Herzinsuffizienz
- Rolle bei POTS (posturalem Tachykardie Syndrom)
- 31 Patienten mit Long COVID (Neurologische Symptome): Nachweis von unterschiedlichen Ak gegen GPCRs
  - positive/negative chronotrope Effekte, RAS System

-

# Management

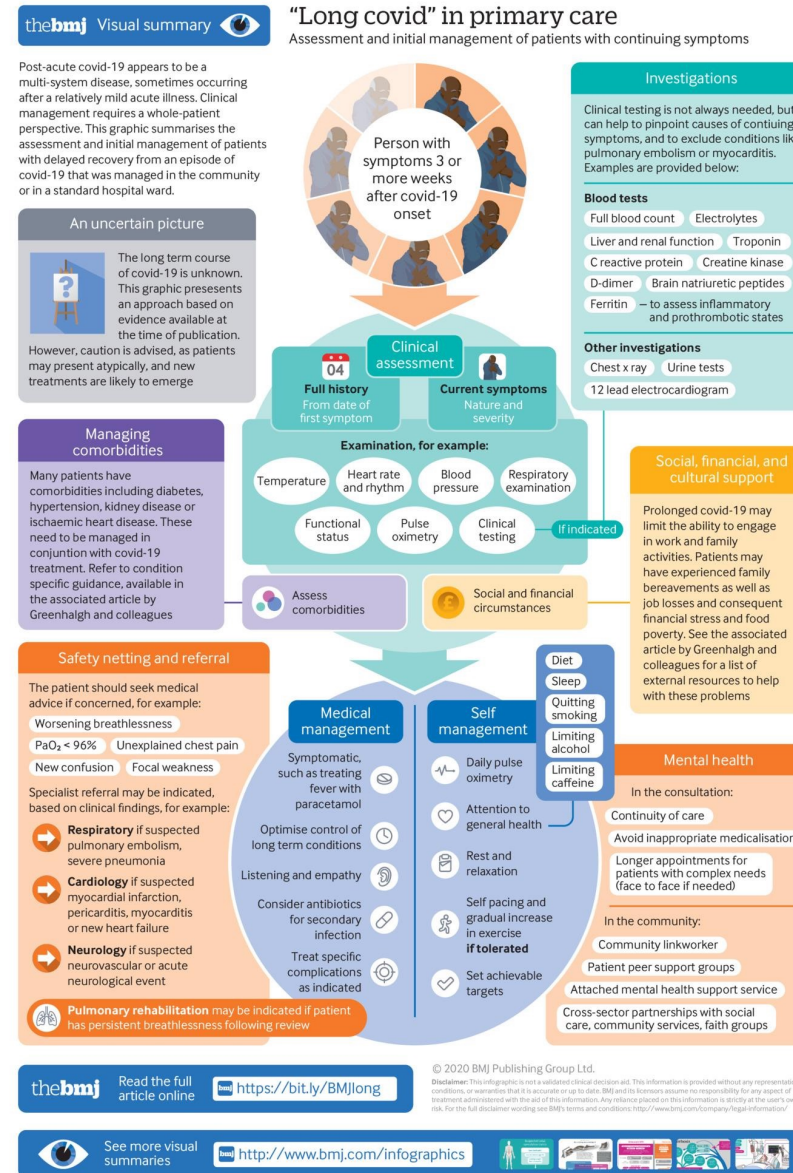


Denyse D. Lutchmansingh et al  
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.067>

# Post/Long COVID Untersuchungen – individuell angepasst

- Basis Labor plus SARS-CoV-2 Serologie
- Sauerstoffsättigung
- 6 minute walk, oder 40 Schritte um Raum → 1 Minute Sit-stand Test
- EKG
- Andere: Lufu, Echo, Lungen Ultraschall, CT, MRT, ...
  
- **Plus**
- **objective** Scores zur Evaluation und Verlaufskontrolle der Symptome und Beeinträchtigung

# Management

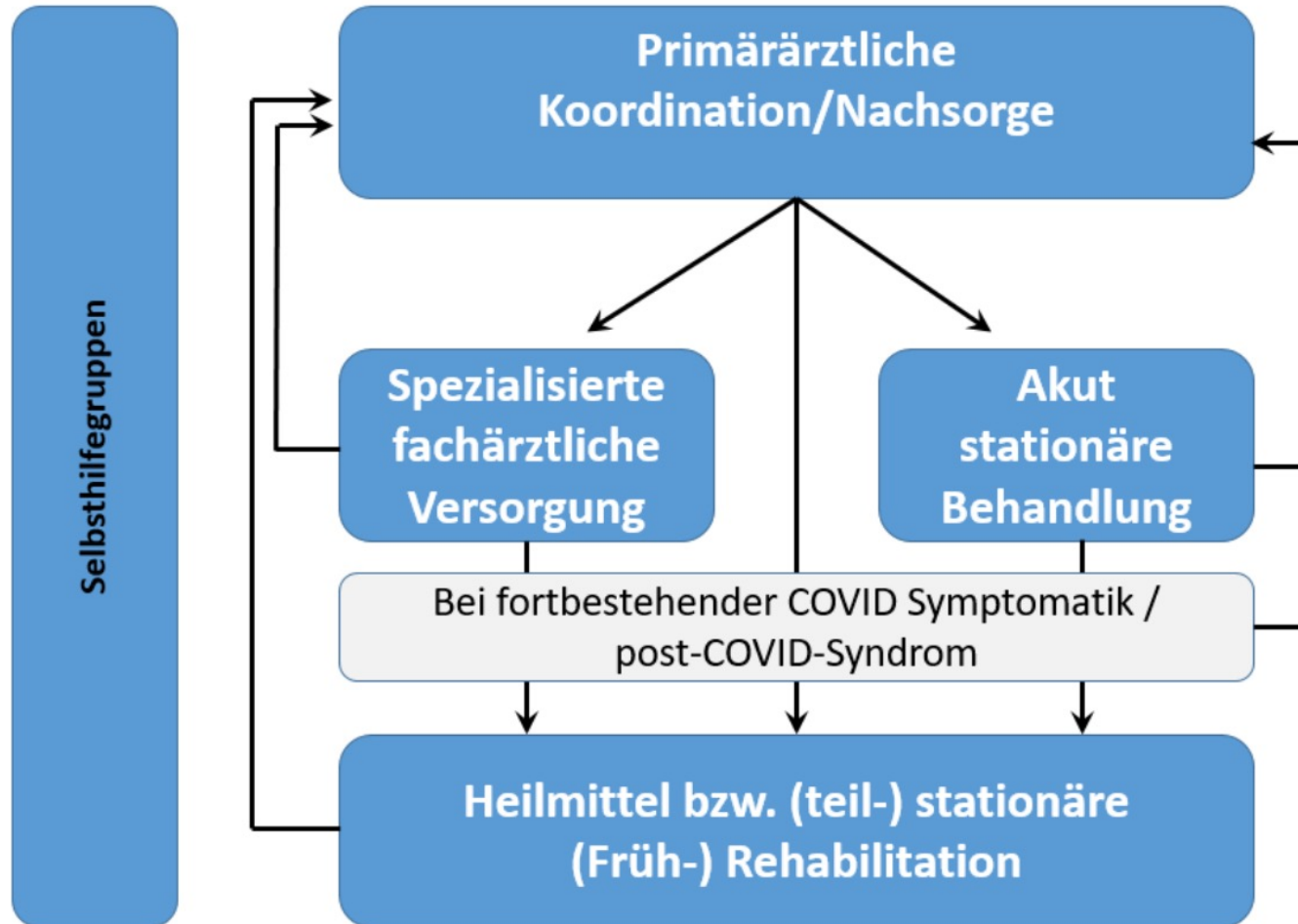


Versorgungsstrukturen sind bislang nur unzureichend definiert. Ein strukturierter Versorgungsansatz wird in der folgenden Übersicht vorgeschlagen:

Abb. 2: Strukturierte Versorgung bei „Post-/“Long-COVID-19-Syndrom“



Berlin, 03.06.2021





# Therapien – individuell angepasst

- Medikamentös
  - Antiobstruktiv
  - Antiinflammatorisch
  - Supportiv
- Rehabilitativ (Wichtig!)
  - Physiotherapy, Atemtherapie, Osteopathie
  - Meditation, Yoga, Visualisierungstherapie
  - Psychologisch
  - Riechtraining
- Psychologisch
  - Wichtig!
- Support groups
- Andere: Ernährung, Symptom Tagebuch


## **Clinical Olfactory Working Group consensus statement on the treatment of postinfectious olfactory dysfunction**

---

Alfred B. Addison, MRCS,<sup>a</sup> Billy Wong, FRCS (ORL-HNS),<sup>a</sup> Tanzime Ahmed, MBChB,<sup>a</sup> Alberto Macchi, MD,<sup>b\*</sup> Iordanis Konstantinidis, MD, PhD,<sup>c\*</sup> Caroline Huart, MD, PhD,<sup>d,e\*</sup> Johannes Frasnelli, MD,<sup>f,g\*</sup> Alexander W. Fjaeldstad, MD, PhD,<sup>h,i\*</sup> Vijay R. Ramakrishnan, MD,<sup>j,k\*</sup> Philippe Rombaux, MD, PhD,<sup>d,e\*</sup> Katherine L. Whitcroft, MBChB (Hons), BSc, MRCS, DOHNS,<sup>l,m\*</sup> Eric H. Holbrook, MD, MS,<sup>n\*</sup> Sophia C. Poletti, MD,<sup>o\*</sup> Julien W. Hsieh,<sup>p\*</sup> Basile N. Landis, MD,<sup>p\*</sup> James Boardman, BSc,<sup>q</sup> Antje Welge-Lüssen, MD, MAS Insurance Medicine,<sup>r\*</sup> Devina Maru, MBChB, MSc, DRCOG, FInstLM,<sup>s</sup> Thomas Hummel, MD,<sup>t\*</sup> and Carl M. Philpott, MBChB, FRCS (ORL-HNS), MD PGCME<sup>u,v,w\*</sup> *Ipswich, London, Yorkshire, Gorleston, Norwich, and Barrow-in-Furness, United Kingdom; Varese, Italy; Thessaloniki, Greece; Brussels, Belgium; Trois-Rivières and Montréal, Québec, Canada; Holstebro and Aarhus, Denmark; Aurora, Colo; Boston, Mass; Bern, Geneva, and Basel, Switzerland; and Dresden, Germany*

## **BMJ Open Long COVID and the role of physical activity: a qualitative study**

---

Helen Humphreys <sup>1,2</sup>, Laura Kilby,<sup>3</sup> Nik Kudiersky,<sup>2</sup> Robert Copeland<sup>1,4</sup>

Auch wichtig  
Pacing

# Support for Rehabilitation Self-Management after COVID-19- Related Illness



# Ausblick

## Angemeldetes Leitlinienvorhaben

Registernummer 020 - 027

Klassifikation **S1**

## Post-Covid

<b>Anmeldedatum:</b>	18.03.2021
<b>Geplante Fertigstellung:</b>	15.07.2021
<b>Gründe für die Themenwahl:</b>	Auftretende Symptomatik nach COVID-19-Erkrankung bei mehr als einem Drittel der Patient*innen (JAMA 2020 Carfi et al; Goërtz et al. ERJ Open Res. 2020; Huang et al. Lancet 2021, Gloeckl et al. ERJ open res 2021)
<b>Zielorientierung der Leitlinie:</b>	Die Empfehlung soll den Betreuenden von Patienten mit Post-COVID-19 eine Hilfestellung für ein angemessenes diagnostisches und therapeutisches Vorgehen geben

# Prognose

the**bmj**opinion

Latest

Authors ▼

Topics ▼

Paul Garner: For 7 weeks I have been through a roller coaster of ill health, extreme emotions, and utter exhaustion

May 5, 2020

*Paul Garner, professor of infectious diseases at Liverpool School of Tropical Medicine, discusses his experience of having covid-19*



# Prognose

If you have long Covid, as I did, don't give up hope. Recovery is possible

*Paul Garner*

**the Guardian**

# Persönliche Beobachtungen und Sorgen

- Subjektiv/Objektives mismatch häufig → Diagnostisch und therapeutisches Dilemma
- ‘Überlebensschuld’ – ein neues zusätzliches Problem
- Hoher Anteil an neurokognitiven Folgen
- Arzt/Notaufnahme/etc Besuche häufig
- (Noch) kein lokales oder nationales Konzept
- Hoher Anteil an ‘Erwerbsunfähigen’, nicht nur als Berufskrankheit
- Potentiell hoher Anteil in Bevölkerungsanteilen mit sozialer Deprivation
  
- Mehrzahl Besserung im Verlauf

Vielen Dank!